Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-134794- -00000-0000

Fecha: 2011-10-11 14:39:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 908

SOL

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº** _____

54. **TÍTULO** **INHIBIDORES DE FOSFOINOSITIDA 3 CINASA Y/U OBJETIVO MAMÍFERO DE RAPAMICINA.**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 401/14

71. **SOLICITANTE** **AMGEN INC.**

DOMICILIO Thousand Oaks, California, Estados Unidos de América

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-134794- -00000-0000
Fecha: 2011-10-11 14:39:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 908

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	**Nombre:** **AMGEN INC.** **Dirección:** One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320, Estados Unidos. **Nacionalidad o domicilio:** Thousand Oaks, California, Estados Unidos de América **Lugar de Constitución:** California, Estados Unidos de América **Teléfono:** **Fax:** **E-mail**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER HOJA ANEXA** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2010/032593** Fecha **27 de abril de 2010**

Publicación Internacional No. **WO 2010/126895 A1** Fecha **04 de noviembre de 2010**

6 TITULO (54) **INHIBIDORES DE FOSFOINOSITIDA 3 CINASA Y/U OBJETIVO MAMÍFERO DE RAPAMICINA.**

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/14

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	28 de abril de 2009	61/173.520
	Estados Unidos de América	05 de noviembre de 2009	61/258.532

9 Comprobante de pago No. 11-92790 // 11-95022 // 11-77765 // 11-92999// 11-87542
Fecha 21 de septiembre de 2011 // 28 de septiembre de 2011

10 **ANEXOS**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824**

As. P-3113

ANEXO

INVENTORES

1.) **ANDREWS, Kristin**
(3154 Foxtail Court Thousand Oaks, California 91362, Estados Unidos de América);

2.) **BO, Yunxin, Y.**
(419 Calle Veracruz, Thousand Oaks, California 91320, Estados Unidos de América);

3.) **BOOKER, Shon**
(71 McAfee Court, Thousand Oaks, California 91360, Estados Unidos de América);

4.) **CEE, Víctor, J.**
(2881 Capella Way, Thousand Oaks, California 91362, Estados Unidos de América);

5.) **D'ANGELO, Noel**
(658 Warwick Avenue, Thousand Oaks, California 91360, Estados Unidos de América);

6.) **HERBERICH, Bradley J.**
(1197 Ramona Drive, Newbury Park, California 91320, estados Unidos de América);

7.) **HONG, Fang-Tsao**
(822 Lynnmere Drive Thousand Oaks, California, 91360, Estados Unidos de América);

8.) **JACKSON, Claire L.M.**
(1922 Deerfield St. Thousand Oaks, California 91362, Estados Unidos de América);

9.) **LANMAN, Brian A.**
(762 Deer Run Lane #246 Oak Park, California 91377, Estados Unidos de América);

10.) **LIAO, Hongyu**
(2342 Gillingham Circle Thousand Oaks, California 91362, Estados Unidos de América);

11.) **LIU, Longbin**
(753 Rushing Creek Place, Thousand Oaks, California 91360, Estados Unidos de América);

12.) **NISHIMURA, Nobuko**
(24050 Arminta Street West Hills, California 91304, Estados Unidos de América);

13.) **NORMAN, Mark, H.**
(130 Venus Street, Thousand Oaks, California 91360, estados Unidos de América);

14.) **PETTUS, Liping, H.**
(3309 Big Cloud Circle, Thousand Oaks, California, 91360, Estados Unidos de América);

15.) **REED, Anthony, B.**
(3101 Peninsula Road #304 Oxnard, California 93035, Estados Unidos de América).

16.) **SMITH, Adrian, L.**
(106 Golden Glen Drive Simi Valley, California, 93065, Estados Unidos de América);

17.) **TADESSE, Seifu**
(130 Marblehead Street Simi Valley, California 93065, Estados Unidos de América).

18.) **TAMAYO, Nuria, A.**
(4394 Camino de la Rosa Newbury Park, California 91320, Estados Unidos de América);

19.) **WU, Bin**
(3090 Hollycrest Avenue, Thousand Oaks, California 91362, Estados Unidos de América);

20.) **WURZ, Ryan**
(53 Ocatillo Evenue Newbury Park, California 91320, Estados Unidos de América);

21.) **YANG, Kevin**
(8871 Camino Real Avenue San Gabriel, California 91775, Estados Unidos de América).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0092790

Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2011 - 16:32:06

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353179256	21/09/2011	65.400.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-134794- -00000-0000

Fecha: 2011-10-11 14:39:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 908

000004

P3113

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0095022

Bogotá D.C., Septiembre 28 de 2011 - 10:10:17

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	52362	29/06/2010		500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-134794- -00000-0000
Fecha: 2011-10-11 14:39:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 908

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0077765

Bogotá D.C., Agosto 11 de 2011 - 17:05:38

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105211	11/08/2011	26.435.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				$50.000.00

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-134794- -00000-0000

Fecha: 2011-10-11 14:39:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 908

000006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0092999

Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2011 - 16:32:06

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353179256	21/09/2011	65.400.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	15.000.00	15.000.00
				$15.000.00

SON: **QUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-134794- -00000-0000
Fecha: 2011-10-11 14:39:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 908

000007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087542

Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 16:44:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325037926	07/09/2011	51.575.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00	2.000.00
				$2.000.00

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
******

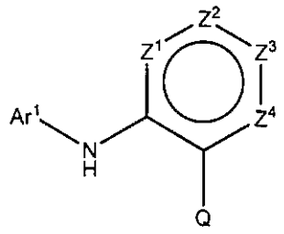
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-134794- -00000-0000
Fecha: 2011-10-11 14:39:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 908

000008

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



I

métodos para tratar enfermedades o afecciones, tal como cáncer, usando los compuestos; y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, en donde las variables son como se define en la presente.

INHIBIDORES DE FOSFOINOSITIDA 3 CINASA Y/U OBJETIVO MAMÍFERO DE RAPAMICINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben fosfoinositida 3 cinasa (PI3K, por sus siglas en inglés) y/u objetivo mamífero de rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés); métodos para tratar enfermedades o afecciones, tal como cáncer, usando los compuestos; y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las cinasas PI3 son una familia de cinasas de lípidos que se han encontrado que juegan un papel clave en la regulación de muchos procesos celulares incluyendo proliferación, supervivencia, metabolismo de carbohidratos, y motilidad. Las PI3K se consideran que tienen un papel importante en la transducción de señal intracelular. En particular, las PI3K generan y expresan señales que tienen papeles importantes en el cáncer. Las PI3K se expresan ubicuamente, se activan por una alta proporción de receptores de superficie celular, especialmente aquellos ligados a tirosina cinasas, e influyen una variedad de funciones y eventos celulares. Aunque alguna actividad PI3K posiblemente es esencial para la salud celular, las PI3K son un grupo diverso de enzimas para las cuales hay una evidencia incrementada de especialización funcional. Esto abre la posibilidad de desarrollar inhibidores selectivos de isoforma que pueden usarse para tratar el cáncer.

000010

La actividad enzimática primaria de PI3K es la forforilación de lípidos de inositol (fosfoinositidas) en la posición 3 del grupo principal de inositol. Las cinasas PI3 catalizan la adición de fosfato a la posición 3'-OH del anillo inositol de lípidos de inositol que generan fosfatidil inositol monofosfato, fosfatidil inositol difosfato y fosfatidil inositol trifosfato.

Hay un total de ocho PI3K de mamífero, que se han dividido en tres clases principales con base en la homología de secuencia, preferencia de sustrato in vitro, y método de activación y regulación. Las enzimas de una primera clase (Clase I) tienen una especificidad de sustrato amplia y fosforilato fosfatidilinositol (PtdIns, por sus siglas en inglés), PtdIns(4)P y PtdIns(4,5)P_2. Las cinasas PI3 de Clase I incluyen p110α, p110β, p110δ y p110γ de mamífero. Miembros diferentes de la familia de cinasa PI3 generan productos lípidos diferentes. A la fecha, cuatro lípidos de inositol 3-fosforilados se han identificado in vivo. Estos lípidos se unen por proteínas que contienen el módulo de reconocimiento de lípido apropiado y que ya sea actúan como efectores o transmiten la señal PI3K hacia adentro. La forma más familiar de PI3K es un complejo heterodimérico, que consiste de una subunidad catalítica de 110 kDa ahora conocida como p110α y una subunidad reguladora/adaptadora de 85 kDa, p85α.

El fosfatidilinositol 3-cinasa-alfa (PI3Kα, por sus siglas en inglés), un lípido de especificidad doble y proteína cinasa, está compuesto de una subunidad reguladora de 85 kDa y una subunidad catalítica de 110 kDa. La proteína incluye una subunidad catalítica, que usa ATP para fosforilar

000011

PtdIns, PtdIns(4)P y PtdIns(4,5)P_2. El PTEN, un supresor de tumor, puede desfosforilar el fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato (PIP3), el producto principal de la cinasa PI3 de Clase I. La PIP3, de nuevo, se requiere para la transubicación de la proteína cinasa B (AKT1, PKB) a la membrana celular, donde se fosforila y activa por cinasas cadena arriba. El efecto de PTEN en la muerte celular está mediado a través de la trayectoria PI3Kα/AKT1.

La PI3Kα ha estado implicada en el control de reorganización citoesquelética, apoptosis, tráfico vesicular y procesos de diferenciación y proliferación. Un número creciente de copias y expresión del gen p110α (PIK3CA) se asocia con un número de cánceres tales como cáncer ovárico, cáncer cérvico, cáncer de mama, cáncer del colon, cáncer del recto, cáncer del endometrio, cáncer del estómago, cáncer del hígado, cáncer de los pulmones, cáncer de la tiroides, leucemia mielogenosa aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia mielogenosa crónica (CML, por sus siglas en inglés), y glioblastomas. En vista del papel importante de PI3Kα en procesos biológicos y estados de enfermedad, son deseables los inhibidores de esta proteína cinasa. La presente ivnención proporciona inhibidores PI3K, particularmente inhibidores PI3Kα, que son útiles para tratar enfermedades y afecciones mediadas por PI3Kα.

El objetivo mamífero de rapamicina (mTOR) es una serina/treonina cinasa de aproximadamente 289 kDa de tamaño y un miembro de las cinasas TOR eucarióticas evolutivamente conservadas. La proteína mTOR es un miembro de la familia de

000012

cinasa PI3 tipo cinasa (PIKK) de proteínas debido a su homología con la terminal C (dominio catalítico) con la cinasa PI3 y otros miembros de la familia, por ejemplo proteína cinasa dependiente del ADN (DNA-PKcs, por sus siglas en inglés), Ataxia-telangiectasia mutada (ATM, por sus siglas en inglés).

Se ha desmostrado que la cinasa mTOR es un regulador central del crecimiento celular y supervivencia al mediar múltiples funciones celulares importantes que incluyen traducción, regulación de ciclo celular, reorganización citoesquelética, apoptosis y autofagia. La mTOR reside en dos complejos bioquímicamente y funcionalmente distintos que se conservan desde levadura hasta humano. El complejo mTOR-Raptor sensible a rapamicina (mTORC1) regula la traducción por activación de cinasa p70S6 e inhibición de eIF4E enlazada a la proteína 4EBP1 a través de la fosforilación, que es la función de señalización mTOR. La actividad mTORC1 se regula por señalizaciones extracelulares (factores y hormonas de crecimiento) a través de la trayectoria PI3K/AKT, y por disponibilidad de nutrientes, estado de energía intracelular y oxígeno a través de los reguladores tipo LKB1 y AMPK. La rapamicina y sus análogos inhiben la actividad mTORC1 al romper la interacción entre mTOR y raptor. El complejo insensible a la rapamicina, mTORC2, se descubrió apenas recientemente. Al contrario de mTORC1 que contiene raptor, el complejo mTORC2 contiene otras proteínas incluyendo Rictor y mSin1. El mTORC2 fosforila AKT en el sitio Ser473 hidrofóbico, y parece ser esencial para la actividad AKT. Otros sustratos de mTORC2 incluyen PKCα y SGK1. No está bien

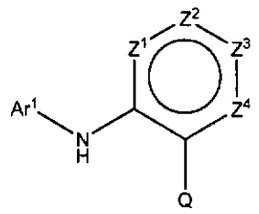
entendido cómo se regula mTORC2.

La trayectoria mTORC1 puede activarse al elevar la señalización PI3K/AKT o mutaciones en los genes supresores de tumor PTEN o TSC2, proporcionando células con una ventaja de crecimiento al promover la síntesis de la proteína. Las células de cáncer tratadas con el inhibidor mTORC1 de rapamicina muestran una inhibición del crecimiento y, en algunos casos, apoptosis. Tres análogos de rapamicina, CCI-779 (Wyeth), RAD001 (Novartis) y AP23573 (Ariad) están en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. Sin embargo las velocidades de respuesta varían entre tipos de cáncer desde tan bajo como menos del 10% en pacientes con glioblastoma y cáncer de mama hasta tan alto como alrededor de 40% en pacientes con linfoma de célula de capa. Los estudios recientes demuestran que la rapamicina puede inducir actualmente una fosforilación AKT fuerte en tumores al atenuar la inhibición de retroalimentación en las tirosina cinasas del receptor mediadas por p70S6K, uno de los efectores cadena abajo de mTORC1. Por ejemplo, en ensayos clínicos de Fase I de RAD001, un incremento en pAKT (+22.2 hasta 63.1% de los valores iniciales) se observó después de la dosificación. Si el fosfo-AKT que induce la inhibición de mTORC1 lleva a supervivencia y adquisición de células de cáncer incrementadas de lesiones adicionales, esto contraatacaría los efectos de inhibición de crecimiento por análogos de rapamicina y explica la velocidad de respuesta variable. Por lo tanto, al identificar y desarrollar moléculas pequeñas que dirigen la actividad catalítica de

mTOR (inhiben tanto mTORC1 como mTORC2) llevará a terapéuticos más efectivos para tratar pacientes con cáncer al prevenir la activación de AKT que está causada por inhibidores específicos de mTORC1 tipo rapamicina y sus análogos. La actividad mTOR desregulada se ha mostrado para asociarse con una variedad de cánceres humanos tales como de mama, pulmón, riñón, cerebro, ovario, colon, cervical, endometrial, próstata, hígado, tiroides, tracto GI, sangre y linfoma y otras enfermedades tales como síndromes de hamartoma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple. En vista del papel importante de mTOR en procesos biológicos y estados de enfermedad, son deseables los inhibidores catalíticos de esta proteína cinasa. La presente invención proporciona inhibidores de cinasa, específicamente inhibidores de cinasa PIK, más específicamente, inhibidores mTOR, que son útiles para tratar enfermedadesmediadas por cinasas, específicamente cinasas PIK, más específicamente, mTOR.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En el aspecto 1, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



I

en donde Ar^1 es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 hasta 10 miembros que puede contener desde cero hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S, y cuyo anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, oxo,-$OCHF_2$, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

Y es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros o anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, ó 10 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, el cual está sustituido con 0, 1, ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$;

cada R^a es independientemente hidrógeno o R^b;

cada R^b es independientemente fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{4-8}, o cicloalquilo C_{3-8}, en donde el fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{4-8} o cicloalquilo C_{3-8} está sustituido por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo,-OH, $-S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, -Oalquilo C_{1-4}, $-NH_2$, -CN, ó $-NR^aR^a$;

cada R^c es independientemente hidrógeno, $-OR^a$, $-NR^aR^a$, alquilo C_{1-6}, o el grupo CR^cR^c puede formar un anillo cicloalquilo C_{3-8};

cada n es independientemente 0, 1, 2, ó 3;

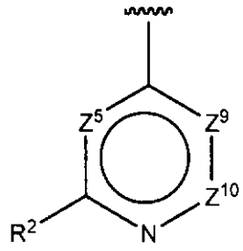
cada Z^1, Z^2, Z^3 ó Z^4 están independientemente seleccionados de N, NR ó CR; o Z^1 y Z^2, Z^2 y Z^3, o Z^3 y Z^4, cuando NR ó CR, pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros cuando los dos Rs se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales se enlazan, y el anillo puede contener desde cero hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y el anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CH_2)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heterocicloalquilo C_{4-8}, arilo C_{6-8} o heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$,

$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno, oxo, haloalquilo C_{1-4}, halo, $-OCHF_2$, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cCR^c)_nO(CR^cCR^c)_nCF_3$, $-(CR^cCR^c)_nN(CR^cR^c)nOR^a$, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-8}, heterocicloalquilo C_{4-8}, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, oxo, alquilo C_{1-6}, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, -

$N(R^a)(CR^aR^a)_n$-Y, $-(CR^aR^a)_nY$, $-(CR^aR^a)$ncicloalquilo C_{3-8}, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

Q es



R^2 es metilo o etilo;

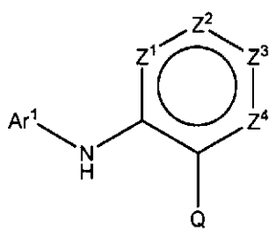
Z^5 es N ó CR^c;

Z^9 es N, NR ó CR;

Z^{10} es N, NR, ó CR, ó Z^9 y Z^{10} pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros cuando los dos Rs se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales se enlazan, y el anillo puede contener desde cero hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y el anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, ó -alquinilo C_{2-6}, en donde

alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heterocicloalquilo C_{4-8}, arilo C_{6-8} ó heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$; y el grupo NR^aR^a, ya sea solo o una parte de un grupo más grande, puede ser un anillo heterocíclico de 4 hasta 6 miembros en donde los dos R^as tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo que puede tener desde cero hasta un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y el anillo puede estar sustituido o no sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-OR^c$, $-OC(=O)R^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-S(=O)_2NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}.

En el aspecto 1a, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



I

en donde Ar^1 es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 hasta 10 miembros que puede contener desde cero hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y cuyo anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, oxo, $-OCHF_2$, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

Y es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 miembros o anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, ó 10 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, el cual está sustituido con 0, 1, ó 2 sustituyentes independientemente

seleccionados de alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$;

cada R^a es independientemente hidrógeno o R^b;

cada R^b es independientemente fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{4-8}, o cicloalquilo C_{3-8}, en donde el fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{4-8} o cicloalquilo C_{3-8} está sustituido por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo,-OH, $-S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, -Oalquilo C_{1-4}, $-NH_2$, -CN, o $-NR^aR^a$;

cada R^c es independientemente hidrógeno, $-OR^a$, $-NR^aR^a$, $-CF_3$, alquilo C_{1-6}, o el grupo CR^cR^c puede formar un anillo cicloalquilo C_{3-8};

cada n es independientemente 0, 1, 2, ó 3;

cada Z^1, Z^2, Z^3 ó Z^4 está independientemente seleccionado de N, NR ó CR; ó Z^1 y Z^2, Z^2 y Z^3, ó Z^3 y Z^4, cuando NR ó CR, puede formar un anillo de 5 ó 6 miembros cuando los dos Rs se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales se enlazan, y el anillo puede contener desde cero hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y el anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$,

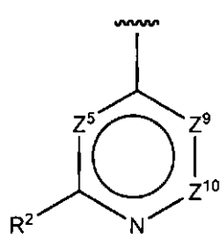
000023

$-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CH_2)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heterocicloalquilo C_{4-8}, arilo C_{6-8} ó heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno, oxo, haloalquilo C_{1-4}, halo, $-OCHF_2$, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-(CR^aR^a)_nOR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$,

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cCR^c)_nO(CR^cCR^c)_nCF_3$, $-(CR^cCR^c)_nN(CR^cR^c)_nOR^a$, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-8}, heterocicloalquilo C_{4-8}, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo C_{5-8}, se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, oxo, alquilo C_{1-6}, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, $-(CR^aR^a)$ncicloalquilo C_{3-8}, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

Q es



000025

R^2 es metilo o etilo;

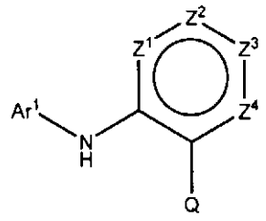
Z^5 es N ó CR^c;

Z^9 es N, NR ó CR;

Z^{10} es N, NR, ó CR, ó Z^9 y Z^{10} pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros cuando los dos Rs se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales se enlazan, y el anillo puede contener desde cero hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y el anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heterocicloalquilo C_{4-8}, arilo C_{6-8} o heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$

$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$; y el grupo NR^aR^a, ya sea solo o una parte de un grupo más grande, puede ser un anillo heterocíclico de 4 hasta 6 miembros en donde los dos R^as tomados junto con el átomo de nitrógeno a los cuales se enlazan forman un anillo que puede tener desde cero hasta un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y el anillo puede estar sustituido o no sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-OR^c$, $-OC(=O)R^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-S(=O)_2NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}.

En el aspecto 2, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



I

en donde Ar^1 es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 hasta 10 miembros que puede contener desde cero hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y cuyo anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$,

000027

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

Y es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 miembros o anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, o 10 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, el cual está sustituido con 0, 1, ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$; 000028

cada R^a es independientemente hidrógeno o R^b;

cada R^b es independientemente fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8}, en donde el fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} está sustituido por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, -Oalquilo C_{1-4}, $-NH_2$, -CN, o $-NR^aR^a$;

cada R^c es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

cada n es independientemente 0, 1, 2, ó 3;

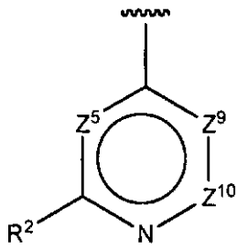
cada Z^1, Z^2, Z^3 o Z^4 está independientemente seleccionado de N, NR ó CR; o Z^1 y Z^2, Z^2 y Z^3, o Z^3 y Z^4, cuando NR ó CR, pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros cuando los dos Rs se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales se enlazan, y el anillo puede contener desde cero hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S, y el anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{3-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CH_2)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-8} o heteroarilo

C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{3-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-8} ó heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$,

-Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, -NR^aalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -NR^aalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, ó $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

Q es



R^2 es metilo ó etilo;

Z^5 es N ó CR^c;

Z^9 es N, NR ó CR;

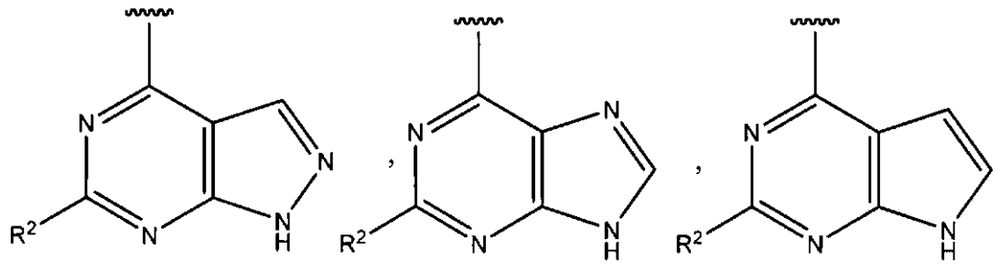
Z^{10} es N, NR, ó CR, ó Z^9 y Z^{10} pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros cuando los dos Rs se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales se enlazan, y el anillo puede contener desde cero hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y el anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, -NR^aalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -NR^aalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$cicloalquilo

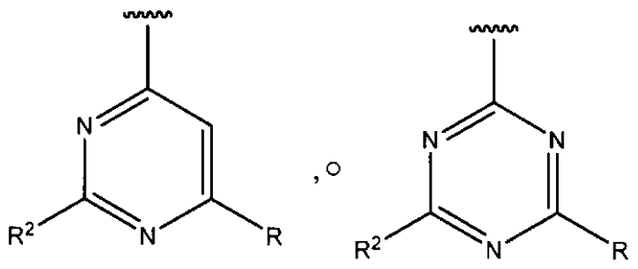
$(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{3-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8} heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-8} ó heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, ó $-(CR^aR^a)_nOR^a$; y

el grupo NR^aR^a, ya sea solo o una parte de un grupo más grande, puede ser un anillo heterocíclico de 4 hasta 6 miembros en donde los dos R^as tomados junto con el átomo de nitrógeno a los cuales se enlazan forman un anillo que puede tener desde cero hasta un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y el anillo puede estar sustituido o no sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-OR^c$, $-OC(=O)R^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-S(=O)_2NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}.

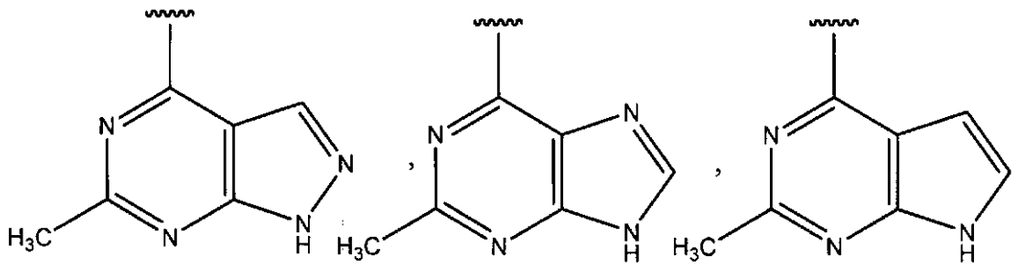
En el aspecto 3, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con el aspecto 1 ó 2, o una sal

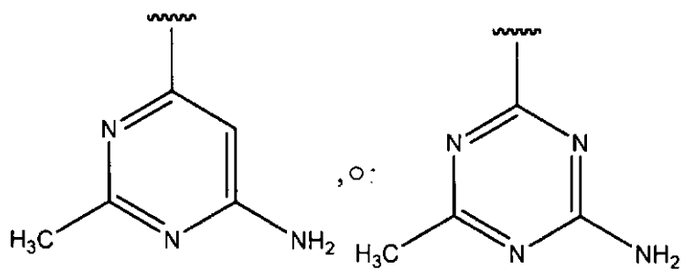
farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es





En el aspecto 4, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con el aspecto 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es





En el aspecto 5, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 hasta 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CR.

000033

En el aspecto 6, la presente invención proporciona compuestos, de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 hasta 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CH.

En el aspecto 7, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 hasta 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Z^1, Z^2 y Z^4 son CR; y Z^3 es N.

En el aspecto 8, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 hasta 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Z^1 es N; Z^2 y Z^3 son CR; y Z^4 es N.

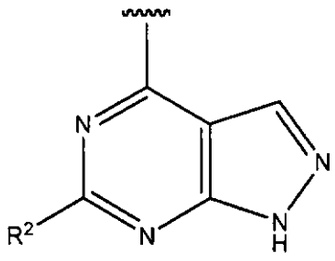
En el aspecto 9, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 hasta 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Z^1 es N; Z^2 y Z^4 son CH; y Z^3 es CR.

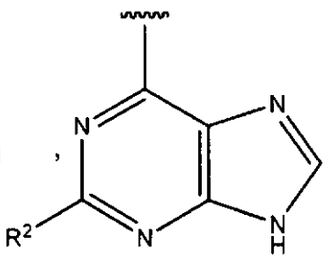
En el aspecto 10, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 hasta 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Z^1 es N; Z^2 y Z^4 son CH; Z^3 es CR; y R es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo sustituido C_{1-6}, halo, haloalquilo C_{1-4}, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8} sustituido, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8} sustituido, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8} sustituido, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8} sustituido, alquenilo C_{2-6}, o $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$. En un ejemplo particular del aspecto 10, Z^3 es CR y R es alquilo C_{1-6} sustituido con $-OR^a$.

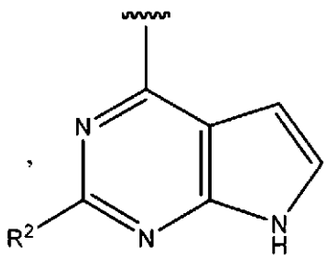
En el aspecto 11, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 hasta 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo o indazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

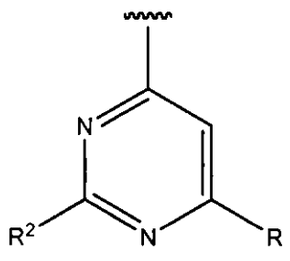
En el aspecto 12, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 hasta 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo o indazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido con grupos seleccionados de $-OR^a$, halo, $-NR^aR^a$, haloalquilo C_{1-4}, $-N(R^a)C(=O)R^b$, o $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$.

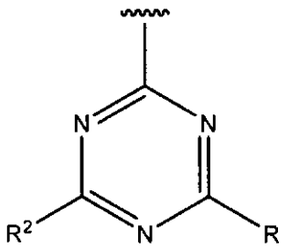
En el aspecto 13, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con el aspecto 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es



,


,




,o


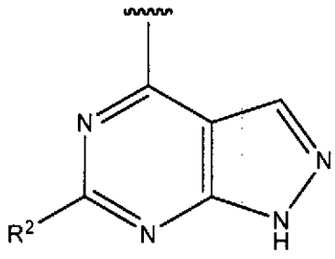
;

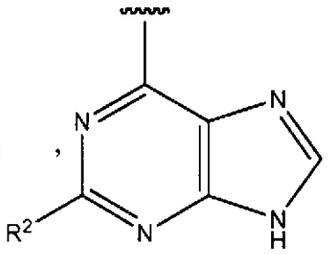
Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CR; y

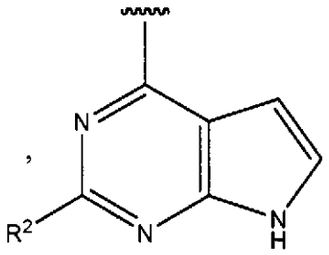
Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo,

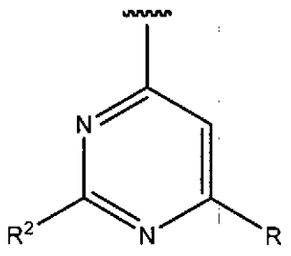
pirimidinilo, benzoxazolilo o indazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

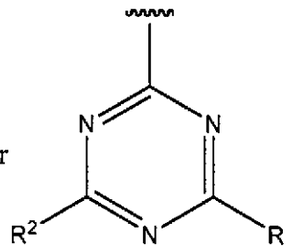
En el aspecto 14, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I de acuerdo con el aspecto 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es



,


,




, o


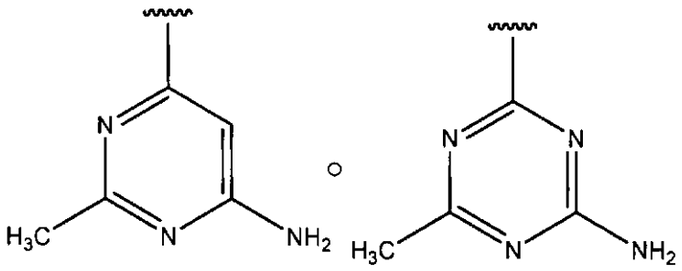
;

Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CH; y

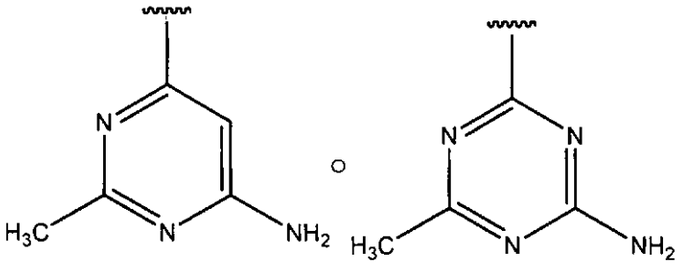
Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo o indazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

En el aspecto 15, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1, 2 ó 5 hasta 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^2 es metilo.

En el aspecto 16, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1, 2 ó 5 hasta 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es



En el aspecto 17, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con el aspecto 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es

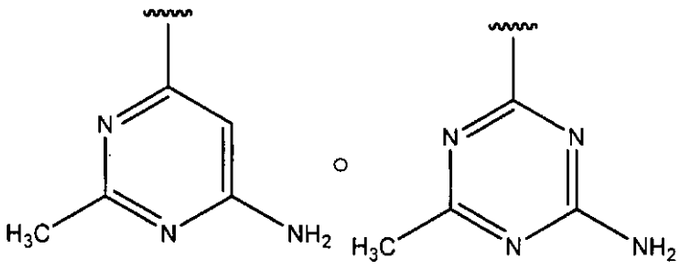


;

Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CR; y

Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo o indazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

En el aspecto 18, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con el aspecto 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es



;

Z^1 es N;

Z^2 y Z^4 son CH;

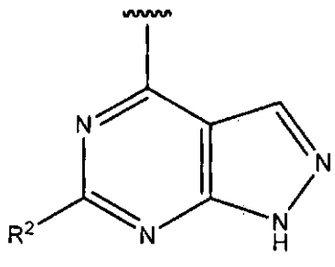
Ar^1 es piridilo sustituido; y

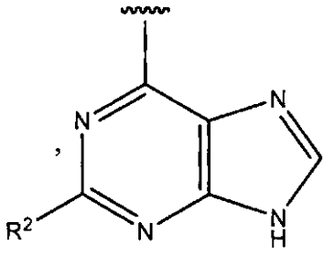
Z^3 es CR.

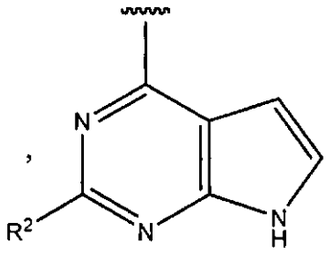
En el aspecto 19, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 hasta 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, o benzothiadiazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

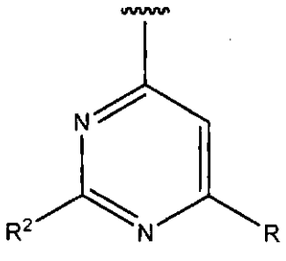
En el aspecto 20, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 hasta 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, o benzotiadiazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido con grupos seleccionado de $-OR^a$, halo, $-NR^aR^a$, haloalquilo C_{1-4}, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ o $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$.

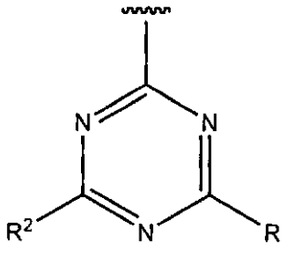
En el aspecto 21, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con el aspecto 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es



,


,




,o


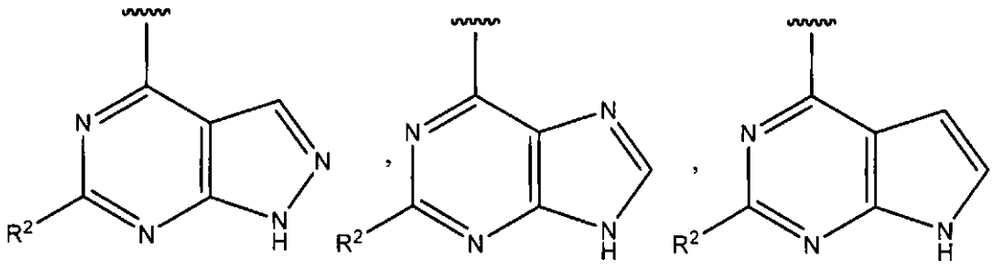
000033

;

Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CR; y

Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, o benzotiadiazolilo.

En el aspecto 22, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I de acuerdo con el aspecto 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es

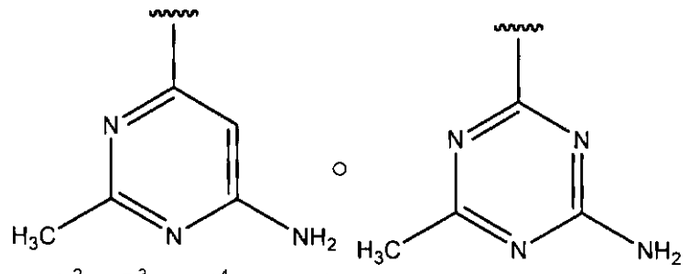


;

Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CH; y

Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, o benzotiadiazolilo.

En el aspecto 23, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con el aspecto 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es



;

Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CR; y

Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, o benzotiadiazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

En el aspecto 24, la presente invención proporciona compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-1H-indol-4-amina;

3-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)fenol;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

3-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenol;

N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(3-(6-amino-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

3-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)fenol;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-metilpiridin-3-il)-6-

000040

metil-1,3,5-triazin-2-amina;

metil-6-(5-metil-2-(piridin-3-ilamino)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-metoxi-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-amina;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

4-metil-6-(5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina;

4-metil-6-(5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo[d]oxazol-6-amina;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(morfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

000041

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metilpiridin-2-il)-1H-indol-4-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metilpiridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

4-(5-bromo-2-(4-metoxifenilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(6-etoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina;

4-(2-(6-cloropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indol-4-amina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

N-(5-cloro-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(5-bromo-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

2-metoxi-N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)pirimidin-5-amina;

N-(5-((4-metoxibenciloxi)metil)-3-(2-metil-9H-purin-6-

il)piridin-2-il)-1H-indol-4-amina;

(6-(1H-indazol-4-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metanol;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-vinilpiridin-2-amina;

5-etil-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

2-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etanol;

(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metanol;

5-((4-metoxifenilamino)metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

5-((3-metoxifenilamino)metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-3-ilamino)metil)piridin-2-amina;

N-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piridazin-3-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-4-ilamino)metil)piridin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-2-ilamino)metil)piridin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((fenilamino)metil)piridin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((4-

(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-amina;

4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida;

4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida;

1-(4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)etanona;

N5-(4-metoxifenil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N5-bencil-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-N5-fenilpiridin-2,5-diamina;

N5-(2-metoxietil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N5-etil-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N5-(4-metoxibencil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N5-(3-metoxifenil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-morfolinopiridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

1-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)pirrolidin-3-ol;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-

(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-amina;

((2S)-1-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol;

((2R)-1-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol;

N-(4-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)acetamida;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-amina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(5-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida;

N5-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina;

N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(6-(4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-il)acetamida;

N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)-1H-indol-4-amina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-4-il)-1H-indazol-4-amina;

6-metoxi-N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-4-il)piridin-3-amina;

N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)pirazin-2-il)-1H-indazol-4-amina; o

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)quinolin-

2-amina.

En el aspecto 25, la presente invención proporciona compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:

4-(3-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-pirazinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(3-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-4-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

6-(3-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-pirazinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

4-(4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N4-(6-metoxi-3-piridinil)-2,4-pirimidinediamina;

4-(2-metoxi-4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-(4-morfolinil)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N4-(6-metoxi-3-piridinil)-N2,N2-dimetil-2,4-pirimidindiamina;

4-(4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-(1-pirrolidinil)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-(1-piperidinil)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-(4-piridinil)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(4-fluorofenil)-4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N2-ciclopentil-N4-(6-metoxi-3-piridinil)-2,4-pirimidindiamina;

5-cloro-N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinamina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-1,3-benzoxazol-5-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(4-morfolinilmetil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-5-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-morfolinilmetil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)-2,2-dimetil-1-propanol;

(1S)-1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)-2,2-dimetil-1-propanol;

(1R)-1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)-2,2-dimetil-1-propanol;

5-((tert-butilamino)metil)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinamina;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-5-(((1-metiletil)amino)metil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinamina;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(((2-piridinilmetil)amino)metil)-2-piridinamina;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(((4-piridinilmetil)amino)metil)-2-piridinamina;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(((3-piridinilmetil)amino)metil)-2-piridinamina;

(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-

3-piridinil)(4-(metilsulfonil)fenil)metanol;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-2-piridinamina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1S)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1S)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-

amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)carbonil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(2-metoxietil)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridincarboxamida;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-3-morfolinona;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1-(metilsulfonil)-4-piperidinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-bencil-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-metil-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(((2R)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-N,N-dimetil-1-piperazincarboxamida;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((5-fluoro-6-hidroxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-N,N-dimetil-1-piperazincarboxamida;

5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)amino)-3-fluoro-2-piridinol;

4-(2-((5-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-N,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)-2-metil-1,3-benzoxazol-5-amina;

4-(2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6'-metoxi-N-(6-metoxi-3-piridinil)-3,3'-bipiridin-6-amina;

4-(2-((3,4-dimetoxifenil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)-2-metil-6-quinolinamina;

5'-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-2,3'-bipiridin-6'-amina;

4-(2-((5-cloro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-metil-6-(2-((5-metil-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)-2,4'-bipiridin-6-amina;

1-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)carbonil)-4-piperidinol;

6-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metanol;

3-(6-amino-2-metil-4-pirimidinil)-N-1H-indazol-4-il-2-quinoxalinamina;

N-(2-cloro-4-((3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinil)amino)fenil)acetamida;

N-(4-((3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinil)amino)fenil)ciclopropancarboxamida;

N-(5-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinamina;

4-(5-cloro-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-fluoro-2-((5-fluoro-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridincarbaldehído;

4-(5-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-cloro-2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-N-(2-metoxietil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

1-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-2-piridinil)-3-fenilurea;

1-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-2-piridinil)-3-(3-fluorofenil)urea;

1-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-2-piridinil)-3-(1-metiletil)urea;

N-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloro-2-piridinil)amino)-2-piridinil)acetamida;

(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloro-2-piridinil)amino)-2-piridinil)carbamato de metilo;

1-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloro-2-piridinil)amino)-2-piridinil)-3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)urea;

N-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)amino)-2-piridinil)acetamida;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-6-metil-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-6-(4-morfolinilmetil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-3-piridinil)amino)-6-metil-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-tiomorfolinilmetil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1-oxido-4-

tiomorfolinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina;

((3S)-1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)-3-pirrolidinil)metanol;

(3S)-1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)-3-pirrolidinol;

(3R)-1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)-3-pirrolidinol;

4-(2-((2-metoxi-5-pirimidinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-N,N-dimetil-1-piperazinsulfonamida;

1-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-4-piperidinol;

((3R)-1-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-3-pirrolidinil)metanol;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(((3S)-3-metil-4-morfolinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-(1-azetidinilmetil)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-pirrolidinilmetil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-piperidinilmetil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((3-(metilsulfonil)-1-azetidinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperidinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-(((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)amino)etanol;

(2R)-2-(((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)amino)-1-propanol;

4-(5-(((2-metoxietil)amino)metil)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(((3R,S)-3-(metilsulfonil)-1-pirrolidinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

1-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-3-azetidinol;

2-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-2,5,7-triazaespiro[3.4]octano-6,8-diona;

4-(5-((3-amino-1-azetidinil)metil)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(1-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-3-azetidinil)metansulfonamida;

4-(5-(5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-ilmetil)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)(hidroxi)metil)-4-bromo-N,N-

dimetilbencensulfonamida;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)(hidroxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida;

4-(amino(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida;

3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-2-quinolinamina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)fenil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-5-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-6-amina;

4-(2-((5-fluoro-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-metil-6-(5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-(1H-pirazol-4-ilamino)-3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-amina;

4-metil-6-(5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-6-fluoro-1H-indazol-4-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((3,4-difluorofenil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-1',2',3',6'-tetrahidro-3,4'-bipiridin-6-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1H-pirazol-4-il)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-6'-metil-3,3'-bipiridin-6-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-piridazinil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5'-fluoro-N-(6-metoxi-3-piridinil)-3,3'-bipiridin-6-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-2,3'-bipiridin-6-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)-2,3'-bipiridin-6-amina;

4-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-cloro-2-((5-fluoro-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-3-piridinil)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-1H-

benzimidazol-5-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-piperazinilmetil)-2-piridinil)-1H-benzimidazol-5-amina;

4-(5-(difluorometoxi)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-2(1H)-piridinona;

N-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencensulfonamida;

N5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)-2-cloro-3,5-piridindiamina;

N-(4-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloro-2-piridinil)amino)-2-fluorofenil)acetamida;

N-(4-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)amino)-2-fluorofenil)acetamida;

N-(4-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)amino)fenil)acetamida;

(1R,S)-1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-2,2,2-trifluoroetanol;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1S)-1-((2S

2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-2-propanol;

6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1S)-1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

4-(5-(1-amino-1-metiletil)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-(1-amino-1-metiletil)-2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-metil-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-metil-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-metil-1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)ciclopropil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-

triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(s)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina; o

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina.

En el aspecto 26, la presente invención proporciona compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:

6-(3-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)pirazin-2-il)-2-metilpirimidin-4-amina;

2-(6-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)propan-2-ol;

1-(6-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(6-metoxipiridin-3-

ilamino)pirazin-2-il)etanona;

6-(3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)pirazin-2-il)-2-metilpirimidin-4-amina;

(R)-N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)-5-fluoroquinolin-7-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina;

4-(1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)piridin-3-il)etil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina;

(R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina;

4-(1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida;

N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

000060

N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5-((S)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

(R)-N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-amina;

1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)ciclopropanol;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(isopropilamino)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-(1-aminociclopropil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-(3-aminopentan-3-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(5-isopropil-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-(etilsulfonil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(5-((3-(6-amino-2-metil-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)metansulfonamida;

6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

N-(5-((3-(6-amino-2-metil-4-pirimidinil)-2-pirazinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)metansulfonamida;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(6-cloropiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)quinolin-7-amina;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-1-ol;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanolejemplo;

(S)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((3-metilmorfolino)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(6-cloropiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-

(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol;

(S)-1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol;

4-(5-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)isoquinolin-7-amina;

4-(5-(1-aminoetil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloropiridin-

2-ilamino)-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxipiridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

N'-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxi-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

N'-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(4-morfolinilmetil)-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxipiridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)morfolin-4-sulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-ilamino)-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(2-cloro-5-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)metansulfonamida;

N-(2-cloro-5-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)metansulfonamida;

N'-(2-cloro-5-((3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(1-(4-

morfolinil)etil)-2-piridinil)amino)-3-piridinil)-n,n-dimetilsulfamida;

(R)-4-(2-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

4-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-(5-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

Ácido 2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropanoico;

1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropan-1,2-diol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5,6-dimetoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

3-clorobenzoato de 1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropilo;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-

fluoropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-(fenilsulfonil)piridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-N-metilpiperazin-1-carboxamida;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilaamino)piridin-3-il)metil)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxamida;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N-ciclopropil-N-metilpiperazin-1-carboxamida;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((R)-1-((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((S)-1-((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(6-cloropiridin-3-ilamino)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-

(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)ciclopropansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)morfolin-4-sulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)-N-isopropil-N-metilaminosulfamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxipiridin-2-il)-2-cloropiridin-3,5-diamina;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

(R)-N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

(S)-N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

(R)-N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

(S)-N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

N-(5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloropiridin-2-ilamino)-2-metilpiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(2-cloro-5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

N-(5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-vinilpiridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

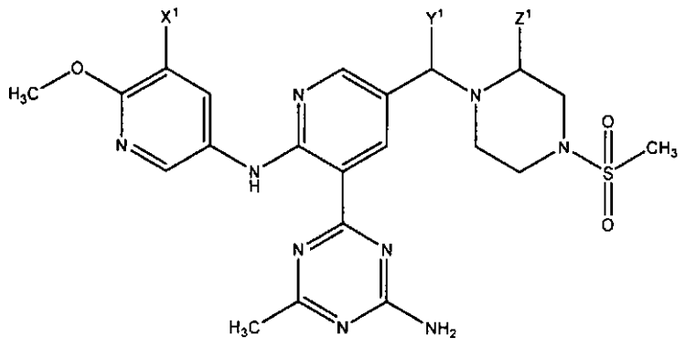
(R)-N-(2-cloro-5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

(S)-N-(2-cloro-5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

4-(5-((1,1-dioxidohexahidro-5h-isotiazolo[2,3-a]pirazin-5-il)metil)-2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina; o

N'-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloro-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)-n,n-dimetilsulfamida.

En el aspecto 27, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



II

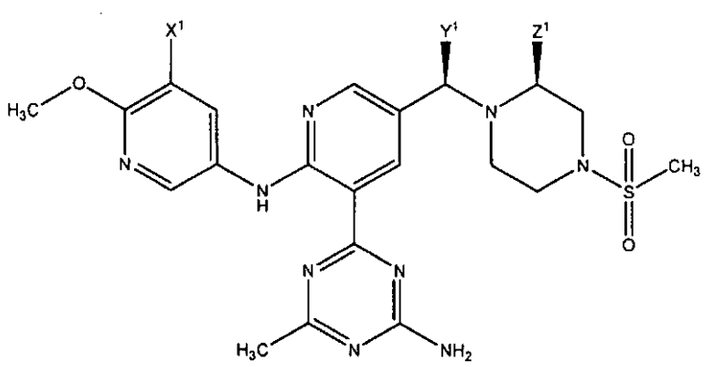
en donde X^1 es flúor o hidrógeno;

Y^1 es hidrógeno o metilo; y

Z^1 es hidrógeno o metilo.

En el aspecto 28, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con el aspecto 27, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X1 es flúor; Y1 es hidrógeno o metilo; y Z1 es hidrógeno o metilo.

En el aspecto 29, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula IIa, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



IIa

en donde X^1 es flúor o hidrógeno;

Y^1 es hidrógeno o metilo; y

Z^1 es hidrógeno o metilo.

En el aspecto 30, la presente invención proporciona

compuestos de acuerdo con el aspecto 29, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X^1 es flúor; Y^1 es hidrógeno o metilo; y Z^1 es hidrógeno o metilo.

En el aspecto 31, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden: un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 hasta 30, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el aspecto 32, la presente invención proporciona métodos para tratar melanoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de próstata, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crónica, o cáncer de tiroides, el método comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de los aspectos 1 hasta 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, como se definió arriba, o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y métodos para tratar enfermedades o afecciones, tal como cáncer, usando un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada. Los Ejemplos representativos de grupos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, sec-butilo, pentilo y hexilo. Los grupos alquilo típicos son grupos alquilo que tienen desde 1 hasta 8 átomos de carbono, cuyos grupos están representados comúnmente como alquilo C_{1-8}.

El término "alcoxi" significa un grupo alquilo enlazado a un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de grupos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, tert-butoxi, propoxi e isobutoxi. Los grupos alcoxi comunes son alcoxi C_{1-8}.

El término "halógeno" o "halo" significa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "alquenilo" significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos representativos de grupos de alquenilo incluyen etenilo, propenilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los grupos de alquenilo comunes son alquenilo C_{2-8}.

El término "alquinilo" significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos representativos de grupos de alquinilo incluyen etinilo, propinilo (propargilo) y butinilo. Los grupos de alquinilo comunes son alquinilo C_{2-8}.

El término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo no aromático, cíclico. Los Ejemplos de grupos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un grupo cicloalquilo puede contener uno o más enlaces dobles. Los ejemplos de grupos de cicloalquilo que

contienen enlaces dobles incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y ciclobutadienilo. Los grupos de cicloalquilo comunes son grupos cicloalquilo C_{3-8}.

El término "perfluoroalquilo" significa un grupo alquilo en el cual todos de los átomos de hidrógeno se han reemplazado con átomos de flúor. Los grupos de perfluoroalquilo comunes son perfluoroalquilo C_{1-8}. Un ejemplo de un grupo de perfluoroalquilo común es $-CF_3$.

El término "acilo" significa un grupo derivado de un ácido orgánico al remover el grupo hidroxi (-OH). Por ejemplo, el grupo de acilo $CH_3C(=O)-$ se forma por la remoción del grupo hidroxi de $CH_3C(=O)OH$.

El término "arilo" significa un hidrocarburo aromático, cíclico. Los ejemplos de grupos de arilo incluyen fenilo y naftilo. Los grupos de arilo comunes son seis hasta trece miembros en los anillos.

El término "heteroátomo" como se usa en la presente significa un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "heteroarilo" significa un hidrocarburo aromático, cíclico en el cual uno o más átomos de carbono de un grupo arilo se han reemplazado con un heteroátomo. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirazinilo, pirrolilo, indolilo, triazolilo, piridazinilo, indazolilo, purinilo, quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, isotiazolilo y benzo[b]tienilo. Los grupos heteroarilo comunes son cinco hasta

trece miembros en los anillos que contienen desde 1 hasta 4 heteroátomos. Los grupos de heteroarilo que son cinco y seis miembros en los anillos que contienen 1 hasta 3 heteroátomos son particularmente comunes.

El término "heterocicloalquilo" significa un grupo de cicloalquilo en el cual uno o más de los átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo. Si el grupo de heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos de heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofurilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. También es posible para el grupo heterocicloalquilo tener uno o más enlaces dobles, pero no es aromático. Los ejemplos de grupos de heterocicloalquilo que contienen enlaces dobles incluyen dihidrofurano. Los grupos de heterocicloalquilo comunes son tres hasta diez miembros en los anillos que contienen desde 1 hasta 4 heteroátomos. Los grupos de heterocicloalquilo que son cinco y seis miembros en los anillos que contienen 1 hasta 3 heteroátomos son particularmente comunes.

También se nota que los grupos de anillo cíclico, esto es, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, pueden comprender más de un anillo. Por ejemplo, el grupo de naftilo es un sistema de anillo bicíclico fusionado. También se pretende que la presente invención incluya grupos de anillo que tienen átomos ponteados, o grupos de anillo que tienen una orientación espiro.

Los ejemplos representativos de anillos aromáticos de cinco hasta seis miembros, que tienen opcionalmente uno o dos heteroátomos, son fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolil

000073

tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridiazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo.

Los ejemplos representativos de anillos parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados de cinco hasta ocho miembros, que tienen opcionalmente uno hasta tres heteroátomos, son ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y fenilo. Además anillos ejemplares de cinco miembros son furilo, tienilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2H-imidazolilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2-ditiolilo, 1,3-ditiolilo, 3H-1,2-oxatiolilo, 1,2,3-oxadizaolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-trizaolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 3H-1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5H-1,2,5-oxatiazolilo, y 1,3-oxatiolilo.

Además anillos de seis miembros ejemplares son 2H-piranilo, 4H-piranilo, piridinilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, pindazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-tritianilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,4-oxazinilo, o-isoxazinilo, p-isoxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,2,6-(3 oxatiazinilo, y 1,4,2-oxadiazinilo.

Además anillos de siete miembros ejemplares son azepinilo,

oxepinil, tiepinilo y 1,2,4-triazepinilo.

Además anillos de ocho miembros ejemplares son ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo.

Los anillos bicíclicos ejemplares que consisten de dos anillos fusionados parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados de cinco y/o seis miembros, que tienen opcionalmente uno hasta cuatro heteroátomos, son indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, ciclopenta(b)piridinilo, pirano(3,4-b)pirrolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzo(b)tienilo, benzo(c)tienilo, 1H-indazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, antranililo, benzimidazolilo, benztiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, indenilo, isoindenilo, naftilo, tetralinilo, decalinilo, 2H-1-benzopiranilo, pirido(3,4-b)piridinilo, pirido(3,2-b)piridinilo, pirido(4,3-b)-piridinilo, 2H-1,3-benzoxazinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, 1H-2,3-benzoxazinilo, 4H-3,1-benzoxazinilo, 2H-1,2-benzoxazinilo y 4H-1,4-benzoxazinilo.

Un grupo de anillo cíclico se puede enlazar a otro grupo en más de una manera. Si no se especifica configuración de enlace particular, entonces todas las configuraciones posibles se proponen. Por ejemplo, el término "piridilo" incluye 2, 3, ó 4-piridilo, y el término "tienilo" incluye 2-, ó 3-tienilo.

El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno en una molécula o grupo se reemplaza con un grupo o átomo. Los sustituyentes típicos incluyen: halógeno, alquilo C_{1-8}, hidroxilo, alcoxi C_{1-8}, $-NR^xR^x$, nitro, ciano, halo o perhaloalquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, $-SR^x$,

$S(=O)_2R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)R^x$, en donde cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_8. Se nota que cuando el sustituyente es $-NR^xR^x$, los grupos R^x se pueden unir junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo.

El término "oxo", cuando se usa como un sustituyente, significa el grupo =O, que se enlaza típicamente a un átomo de carbono.

Un grupo o átomo que reemplaza un átomo de hidrógeno se llama también un sustituyente.

Cualquier molécula o grupo particular puede tener uno o más sustituyentes dependiendo del número de átomos de hidrógeno que se pueden reemplazar.

El símbolo "-" representa un enlace covalente y también se puede usar en un grupo radical para indicar el punto de enlace a otro grupo. En estructuras químicas, el símbolo se usa comúnmente para representar un grupo metilo en una molécula.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto que mejora, atenúa o elimina uno o más síntomas de una enfermedad o afección en particular, o previene o retrasa el inicio de uno de más síntomas de una enfermedad o afección en particular.

El término "paciente" significa animales, tales como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y humanos. Los pacientes en particular son mamíferos. El término paciente incluye hombres y mujeres.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa que la sustancia referenciada, tal como un compuesto de la Fórmula I, o una sal de un compuesto de la Fórmula I, o una formulación q

000076

contiene un compuesto de la Fórmula I, o un excipiente en particular, son adecuados para la administración a un paciente.

Los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento" y similares incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

El término "excipiente" significa cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable, portador, diluyente, adyuvante, u otro ingrediente, diferente al ingrediente farmacéutico activo (API), que se incluye típicamente para la formulación y/o administración a un paciente.

Los compuestos de la presente invención se administran a un paciente en una cantidad terapéuticamente efectiva. Los compuestos se pueden administrar solos o como parte de una composición o formulación farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos o composiciones se pueden administrar todos a la vez, como por ejemplo, por una inyección de bolo, varias veces, tal como por una serie de comprimidos, o liberados uniformemente sustancialmente durante un periodo de tiempo, como por ejemplo, usando suministración transdérmica. También se nota que la dosis del compuesto puede variar con el tiempo.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los otros compuestos farmacéuticamente activos se puede pretender que traten la misma enfermedad o afección como los compuestos de la presente invención o una enfermedad o afección diferente. Si el paciente es para recibir o está recibiendo múltiples compuestos farmacéuticamente activos, los compuestos se

pueden administrar simultáneamente, o secuencialmente. Por ejemplo, en el caso de comprimidos, los compuestos activos se pueden encontrar en un comprimido o en comprimidos por separado, que se pueden administrar de una vez o secuencialmente en cualquier orden. Además, se debe reconocer que las composiciones pueden ser diferentes formas. Por ejemplo, uno o más compuestos se pueden liberar por medio de un comprimido, mientras otro se administra por medio de inyección u oralmente como un jarabe. Todas las combinaciones, métodos de suministro y secuencias de administración se contemplan.

Ya que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de la enfermedad/afecciones con una combinación de agentes farmacéuticamente activos que se puede administrar por separado, la invención además se refiere a combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención, y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida o un empaque de hoja dividido. Los ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringas, cajas y bolsas. Típicamente, el kit comprende direcciones para el uso de los componentes por separado. La forma del kit es particularmente ventajoso cuando los componentes por separado se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación se desea por el médico o veterinario que prescribe.

Un ejemplo de tal kit es un envase de ampolla así llamado. Los envases de ampolla son bien conocidos en la industria del envasado y están siendo ampliamente usados para el envasado de formas de dosificación unitaria farmacéutica (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases de ampolla generalmente consisten de una hoja de material relativamente rígido cubierto con un papel aluminio de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado se forman hendiduras en el papel aluminio plástico. Las hendiduras tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas a envasarse. Después, los comprimidos o cápsulas se colocan en las hendiduras y la hoja de material relativamente rígido se sella contra el papel aluminio plástico en la cara del papel aluminio que es opuesta a la dirección en la que las hendiduras se formaron. Como un resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en las hendiduras entre el papel aluminio plástico y la hoja. Preferiblemente la fuerza de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden remover del envase de ampolla al aplicar manualmente presión en las hendiduras por lo que se forma una abertura en la hoja en el lugar de la hendidura. El comprimido o cápsula se puede luego remover por medio de la abertura.

Puede ser deseable proporcionar una ayuda para la memoria en el kit, por ejemplo, en la forma de números contiguos a los comprimidos o cápsulas por lo que los números corresponden con los días del régimen que los comprimidos o cápsulas así especificado se deben ingerir. Otro ejemplo de tal ayuda para la memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue "Primera Semana, Lunes, Martes, . . . etc . . . Segunda

Semana, Lunes, Martes, . . . " etc. Otras variaciones de ayudas para la memoria serán evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un comprimido sencillo o cápsula o varias pastillas o cápsulas a tomarse en un día determinado. También, una dosis diaria de un compuesto de la presente invención puede consistir de un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir de varios comprimidos o cápsulas y viceversa. La ayuda de memoria debe reflejar esto y ayudar en corregir la administración de los agentes activos.

En otra modalidad específica de la invención, se proporciona un despachador designado para despachar las dosis diarias uno a la vez en el orden de su uso previsto. Preferiblemente, el despachador se equipa con una ayuda de memoria, a fin de facilitar aún más el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de tal ayuda de memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han despachado. Otro ejemplo de tal ayuda de memoria es una memoria de micro-chip con pilas acoplada con una lectura de cristal líquido, o señal de aviso audible que, por ejemplo, lee la fecha en que las últimas dosis diarias se han tomado y/o recuerda cuando la siguiente dosis debe ser tomada.

Los compuestos de la presente invención y otros agentes farmacéuticamente activos, si se desea, se pueden administrar a un paciente ya sea oralmente, rectalmente, parenteralmente, (por ejemplo, intravenosamente, intramuscularmente, o subcutáneamente) intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, intravesicalmente, localmente (por ejemplo, polvos, ungüentos o gotas), o como un rocío bucal o nasal. Todos los métodos que se usan por aquellos expertos en la técnica para administrar un

agente farmacéuticamente activo se contemplan.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, dispersiones, suspensiones, o emulsiones, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones inyectables estériles o dispersiones. Los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes, o vehículos adecuados acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (propilen glicol, polietilen glicol, glicerol, y similares), las mezclas adecuadas del mismo, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de una capa tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden también contener adyuvantes tal como agentes conservadores, humectantes, emulsificantes, y dispersantes. La contaminación de microorganismo se puede prevenir al agregar varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables se puede causar por el uso de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos, y granules. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla co

al menos un excipiente habitual inerte (o portador) tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) rellenadores o extendedores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol, y ácido silícico; (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia; (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol; (d) agentes de desintegración, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, y carbonato de sodio; (a) retardadores de solución, como por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol de cetilo y monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita; y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, glicoles de polietileno sólidos, sulfato de lauril sodio, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, y comprimidos, las formas de dosificación pueden también comprender agentes amortiguadores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden también usar como rellenadores en cápsulas de gelatina rellenadas suaves y duras usando tales excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como glicoles de polietileno de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólida tales como comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cáscaras, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden también contener agentes opacificantes, y pueden también ser de tal composición

que liberen el compuesto activo o compuestos en cierta parte del tracto intestinal en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos pueden también ser en forma micro-encapsulada, en su caso, con uno o más de los excipientes antes mencionados.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elíxires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tal como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificadores, como por ejemplo, alcohol de etilo, alcohol de isopropilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de algodón, aceite de cacahuate, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, y aceite de semilla de ajonjolí, glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, glicoles de polietileno y ésteres de ácido graso de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición puede también incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, y perfumantes. Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto,

mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administración rectal son los supositorios preferibles, que se pueden preparar al mezclar los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilen glicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente normal, pero líquidos a temperatura del cuerpo, y por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, polvos, rocíos e inhalantes. El compuesto activo o compuestos de ajuste se mezclan bajo condición estéril con un portador fisiológicamente aceptable, y cualquiera de los conservadores, soluciones amortiguadoras, o propulsores que se pueden requerir. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos para ojos, polvos, y soluciones también se contemplan como que están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente en niveles de dosificación en el rango de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 3,000 mg por día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de alrededor de 70 kg, una dosificación en el rango de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 100 mg por kilogramo de peso corporal es típicamente suficiente. El rango de dosificación y dosificación específica que se puede usar depende de un número de factores, que incluyen los requisitos del paciente, la severidad de la afección o enfermedad que se trata, y la actividad farmacológica del

compuesto que se administra. La determinación de los rangos de dosificación y dosificación óptima para un paciente en particular está dentro de la experiencia ordinaria en la técnica.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como sales farmacéuticamente aceptable, ésteres, amidas o profármacos. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de compuestos de la presente invención. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o al reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de ácido o base libre con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado y aislar la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales de bromohidrato, clorohidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, palmitiato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato, y similares. Las sales puede incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalino terreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina que incluyen, pero no se limitan a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Ver, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen ésteres de alquilo C_1-C_8. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de

cicloalquilo C_5-C_7, así como ésteres de arilalquilo tal como bencilo. Los ésteres de alquilo C_1-C_4 son comúnmente usados. Los ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los métodos que son bien conocidos en la técnica.

Los ejemplos de las amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen amidas derivadas de amoníaco, aminas de alquilo C_1-C_8 primarias, y aminas de dialquilo C_1-C_8 secundarias. En el caso de aminas secundarias, la amina puede también estar en la forma de un grupo de heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de hidrógeno. Las amidas derivadas de amoníaco, aminas de alquilo primarias C_1-C_3 y aminas secundarias de dialquilo C_1-C_2 son comúnmente usadas. Las amidas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica.

El término "profármaco" significa compuestos que son transformados in vivo para proporcionar un compuesto de la presente invención. La transformación puede ocurrir por varios mecanismos, tal como a través de hidrólisis en la sangre. Una discusión del uso de profármacos se proporciona por T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Portadors in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Para ilustrar, si el compuesto de la invención contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de

hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como (alquilo C_1-C_8, alcanoiloximetilo(C_2-$C1_2$), 1-(alcanoiloxi)etilo que tienen desde 4 hasta 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene desde 5 hasta 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 5 hasta 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene desde 3 hasta 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene desde 4 hasta 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gama-butirolacton-4-il, di-N,N-alquilamino(C_1-C_2) alquilo(C_2-C_3) (tal como β-dimetilaminoetil), carbamoil-alquilo(C_1-C_2), N,N-di alquilcarbamoilo(C_1-C_2)-alquilo(C_1-C_2) y piperidino, pirrolidino o morfolino alquilo(C_2-$_3$).

Similarmente, si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional de alcohol, un profármaco se puede formar por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo de alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo(C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etilo, alcoxicarboniloximetilo(C_1-C_6), N-alcoxicarbonilaminometilo(C_1-C_6), succinoilo, alcanoilo(C_1-C_6), α-amino alcanoilo(C_1-C_4), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo de α-aminoacilo está independientemente seleccionado de los ácidos L-amino que ocurren naturalmente, -P(O)(OH)$_2$, -P(O)(Oalquilo(C_1-C_6))$_2$ o glicosil (el radical que resulta de la remoción de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

000087

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se contempla que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos así como mezclas de los mismos, que incluyen mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, la presente invención contempla todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si el compuesto contiene un enlace doble, tanto las formas cis y trans (designadas como S y E, respectivamente), así como las mezclas, se contemplan.

La mezcla de estereoisómeros, tal como mezclas diaestereoméricas, se pueden separar en sus componentes individuales estereoquímicos en la base de sus diferencias físicas, químicas por métodos conocidos tal como cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros se puede también separar al convertir la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica por reacción con un compuesto activo ópticamente apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diaestereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizar) los diaestereómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos compuestos pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos).

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tal como agua (hidrato), etanol, y similares. La presente invención contempla y abarca tanto las formas solvatadas y no solvatadas.

Es posible también que los compuestos de la presente

invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Todos los tautómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan. Por ejemplo, todas de las formas tautoméricas de la porción de imidazol se incluyen en esta invención. También, por ejemplo, todas las formas de ceto-enol o imina-enamina de los compuestos se incluyen en esta invención.

Aquellos expertos en la técnica reconocerán que los nombres y estructuras del compuesto contenido en la presente se pueden basar en un tautómero particular de un compuesto. Si bien el nombre o estructura para solamente un tautómero particular se puede usar, se pretende que todos los tautómeros se abarcan por la presente invención, a menos que se establezca de otra manera.

También se pretende que la presente invención abarque compuestos que son sintetizados in vitro usando técnicas de laboratorio, tal como aquellas bien conocidas para químicos sintéticos; o sintetizados usando técnicas in vivo, tal como a través de metabolismo, fermentación, digestión, y similares. Se contempla también que los compuestos de la presente invención se puedan sintetizar usando una combinación de técnicas in vitro e in vivo.

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente etiquetados, que son idénticos a aquellos mencionados en la presente, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fosforo

flúor y cloro, tal como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl.

Los compuestos de la presente invención que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención, por ejemplo aquellos en que los isótopos radioactivos tal como ^{3}H y ^{14}C se incorporan, son útiles en fármaco y/o ensayos de distribución de tejido de sustrato. Los isótopos tritiados, esto es, ^{3}H, y carbono 14, esto es, ^{14}C, son particularmente preferidos por su fácil preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, esto es, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de estabilidad metabólica mayor, por ejemplo aumento de vida media in vivo o requisitos reducidos de dosificación y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Compuestos isotópicamente etiquetados de esta invención pueden generalmente prepararse al sustituir un reactivo isotópicamente etiquetado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente etiquetado.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en varios estados sólidos que incluyen estados cristalinos y como un estado amorfo. Los diferentes estados cristalinos, también llamados polimorfos, y los estados amorfos de los compuestos presentes se contemplan como parte de esta invención.

En compuestos de sintetización de la presente invención, puede ser deseable usar ciertos grupos de partida. El término "grupos de partida" ("LG") generalmente se refiere a grupos que

son desplazables por un nucleófilo. Tales grupos de partida son conocidos en la técnica. Los ejemplos de grupos de partida incluyen, pero no se limitan a, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH_3), N-hidroxsuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, y similares. Los ejemplos de nucleófilos incluyen, pero no se limitan a, aminas, tioles, alcoholes, reactivos Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por PI3K y/o mTOR y trastornos que incluyen melanomas, carcinomas, y otros cánceres. En una modalidad de la invención, se proporciona un método para modular una enzima PI3K y/o mTOR en un paciente, el método comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por PI3K y/o mTOR tal como cáncer. En otra modalidad, más de un compuesto de la presente invención se puede administrar a un paciente. Por ejemplo, un inhibitor PI3K y un inhibidor mTOR se puede administrar, o cualquier combinación del mismo, que incluye compuestos que inhiben tanto el PI3K como mTOR.

El término "paciente que necesita del mismo" significa un paciente que tiene o está en riesgo de tener una enfermedad

000091

afección mediada por PI3K y/o mTOR.

El término "cáncer" significa una afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza por crecimiento celular no regulado. Las clases generales de cánceres incluyen carcinomas, linfomas, sarcomas, y blastomas.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar cáncer. Los métodos para tratar un cáncer comprenden administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los cánceres que se pueden tratar con compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, carcinomas tal como cáncer de la vejiga, mama, colon, recto, riñón, hígado, pulmón (cáncer de pulmón de célula pequeña, y cáncer de pulmón de célula no pequeña), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvico, tiroides, próstata, y piel (incluyendo carcinoma de célula escamosa); tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítico aguda, leucemia mielogenosa crónica, leucemia lonfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma de célula vellosa y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mieloide (incluyendo leucemias mielogenosas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal (incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo, tejidos blandos y huesos); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwanomas); y otros tumores (incluyendo

melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, pigmentoso de xenoderoma, queratoacantoma, cáncer de tiroides folicular y sarcoma Kaposi). Otros cánceres que se pueden tratar con un compuesto de la presente invención incluyen cáncer de endometrio, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, ascitis maligna, y cánceres hematopoyéticos.

Los compuestos de la presente invención se pueden también usar para tratar trastornos hiperproliferativos tal como hiperplasia de tiroides (especialmente enfermedad de Grave), y quistes (tal como hipervascularidad de estroma ovárico, característica de síndrome de ovario policístico (síndrome Stein-Leventhal)).

Los compuestos de la presente invención se pueden también usar para tratar las siguientes enfermedades o afecciones: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, psoriasis, dermatitis de contacto, conjuntivitis, rinitis alérgica, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Alzheimer, atersoscleosis y enfermedad de Huntington.

Los compuestos de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden también administrar en combinación con uno o más compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales. En una modalidad particular, el agente farmacéuticamente activo adicional es un agente que se puede usar para tratar un cáncer. Por ejemplo, un agente farmacéuticamente activo adicional se puede seleccionar de agentes antineoplásicos, agentes anti-angiogénicos, agentes quimioterapéuticos y agentes

de terapia de cáncer peptidal. En aún otra modalidad, los agentes antineoplásicos se seleccionan de agentes tipo antibiótico, agentes de alquilación, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferon, inhibidores de cinasa, agentes diversos y combinaciones de los mismos. Se nota que los compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales pueden ser pequeñas moléculas químicas orgánicas tradicionales o pueden ser macromoléculas tales como proteínas, anticuerpos, pepticuerpos, ADN, ARN o fragmentos de tales macromoléculas.

Los ejemplos de agentes farmacéuticamente activos específicos que se pueden usar en el tratamiento de cánceres y que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: metotrexato; tamoxifeno; fluorouracilo; 5-fluorouracilo; hidroxiurea; mercaptopurina; cisplatino; carboplatino; daunorubicina; doxorubicina; etopósido; vinblastina; vincristina; pacitaxel; tioguanina; idarubicina; dactinomicina; imatinib; gemcitabina; altretamina; asparaginasa; bleomicina; capecitabina; carmustina; cladibrina; ciclofosfamida; citarabina; decarazina; docetaxel; idarubicina; ifosfamida; irinotecan; fludarabina; mitosmicina; mitoxano; mitoxantrona; topotecan; vinorelbina; adriamicina; mitram; imiquimod; alemtuzmab; exemestano; bevacizumab; cetuximab; azacitidina; clofarabina; decitabina; desatinib; dexrazoxano; docetaxel; epirubicina; oxaliplatino; erlotinib; raloxifeno; fulvestrant; letrozol; gefitinib; gemtuzumab; trastuzumab; gefitinib; ixabepilon; lapatinib; lenalidomida; ácido aminolevulínico; temozolomida; nelarabina; sorafenib; nilotinib; pegaspargasa;

000094

pemetrexed; rituximab; dasatinib; talidomida; bexaroteno; temsirolimus; bortezomib; vorinostat; capecitabina; ácido zoledrónico; anastrozol; sunitinib; aprepitant y nelarabina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los agentes farmacéuticamente activos adicionales que se pueden usar en el tratamiento de cánceres y que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: alfa epoetina; alfa darbepoetina; panitumumab; pegfilgrastim; palifermin; filgrastim; denosumab; ancestim; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951; y AMG 706, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con agentes farmacéuticamente activos que tratan náusea. Los ejemplos de agentes que se pueden usar para tratar náusea incluyen: dronabinol; granisetrón; metoclopramida; ondansetrón; y proclorperazina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes que se pueden usar para tratar cáncer tal como acemanano; aclarubicina; aldesleukina; alitretinoína; amifostina; amrubicina; amsacrina; anagrelida; arglabin; trióxido de arsénico; BAM 002 (Novelos); bicalutamida; broxuridina; celmoleucina; cetrorelix; cladribina; clotrimazol; DA 3030 (Dong-A); daclizumab; diftitox de denileucina; deslorelin; dilazep; docosanol; doxercalciferol; doxifluridina; bromocriptina; citarabina; diclofenaco HIT; interferón alfa; tretinoína; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; emitefur; epirubicina; epoetina beta; etopósido fosfato; exisulind;

fadrozol; finasterida; fosfato de fludarabina; formestano; fotemustina; nitrato de galio; gemtuzumab zogamicin; combinación gimeracil/oteracil/tegafur; glicopina; goserelina; heptaplatino; gonadotropina coriónica humana; fetoproteina de alfa fetal humana; ácido ibandrónico; interferón alfa; interferón alfa natural; interferón alfa-2; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-N1; interferón alfa-n3; interferón alfacon-1; interferón alfa natural; interferón beta; interferón beta-1a; interferón beta-1b; interferón gama natural; interferón gama-1a; interferón gama-1b; interleucina-1 beta; iobenguano; irsogladina; lanreótida; LC 9018 (Yakult); leflunomida; lenograstim; sulfato de lentinan; letrozol; leucocito alfa interferón; leuprorelina; levamisol + fluorouracil; liarozol; lobaplatino; lonidamina; lovastatina; masoprocol; melarsoprol; metoclopramida; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de cadena doble no unido; mitoguazona; mitolactol; mitoxantrona; molgramostim; nafarelin; naloxona + pentazocina; nartograstim; nedaplatino; nilutamida; noscapina; proteína de estimulación de eritropeyesis novedosa; octreotida NSC 631570; oprelvekin; osaterona; paclitaxel; ácido pamidrónico; peginterferón alfa-2b; pentosan polisulfato sodio; pentostatina; picibanil; pirarubicina; anticuerpo policlonal antitimocito de conejo; polietilen glicol interferón alfa-2a; sodio de porfímero; raltitrexado; rasburicasa; etidronato de renio Re 186; RII retinamida; romurtida; samario (153 Sm) lexidronam; sargramostim; sizofiran; sobuzoxano; sonermin; cloruro de estrontio-89; suramin; tasonermin; tazaroteno; tegafur; temoporfin; tenipósido; tetraclorodecaóxido; timalfasin; tirotropin alfa; toremifeno;

tositumomab-yodo 131; treosulfano; tretinoina; trilostano; trimetrexato; triptorelin; factor de necrosis de tumor alfa natural; ubenimex; vacuna contra cáncer de vejiga; vacuna de Maruyama; vacuna de lisato de melanoma; valrubicina; verteporfin; virulizin; zinostatin estimalámero; abarelix; AE 941 (Aeterna); ambamustina; oligonucleótido antisentido; bcl-2 (Genta); APC 8015 (Dendreon); dexaminoglutetimida; diaziquona; EL 532 (Elan); EM 800 (Endorecherche); eniluracil; etanidazol; fenretinida; filgrastim SD01 (Amgen); galocitabina; inmunógeno gastrin 17; terapia de gen HLA-B7 (Vical); factor de estimulación de colonia de macrófago de granulocito; diclorohidrato de histamina; ibritumomab tiuxetan; ilomastat; IM 862 (Cytran); interleucina-2; iproxifeno; LDI 200 (Milkhaus); leridistim; lintuzumab; monoclonal antibody CA 125 (MAb) (Biomira); cáncer MAb (Japan Pharmaceutical Development); HER-2 y Fc MAb (Medarex); idiotípico 105AD7 MAb (CRC Technology); idiotípico CEA MAb (Trilex); LYM-1-yodo 131 MAb (Techniclone); polimórfico epitelial mucina-itrio 90 MAb (Antisoma); marimastat; menogaril; mitumomab; gadolinio motexafin; MX 6 (Galderma); nolatrexado; proteína P 30; pegvisomant; porfiromicina; prinomastat; RL 0903 (Shire); rubitecan; satraplatino; fenilacetato de sodio; ácido esparfósico; SRL 172 (SR Pharma); SU 5416 (Pfizer); TA 077 (Tanabe); tetratiomolibdato; taliblastina; trombopoyetina; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; vácuna contra cáncer (Biomira); vacuna de melanoma (New York University); vacuna de melanoma (Sloan Kettering Institute); vacuna de oncolisato melanoma (New York Medical College); vacuna de lisados de célula de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital); o valspodar. Se nota que los

agentes recitado arriba se puede también administrar como sales farmacéuticamente aceptables cuando es adecuado.

Los compuestos de la presente invención se pueden también usar en combinación con terapia de radiación, terapia de hormona, cirugía e inmunoterapia, cuyas terapias son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Todas las patentes y otras publicaciones citadas en la presente se incorporan por la presente como referencia.

EJEMPLOS

Los ejemplos presentados abajo ilustran modalidades específicas de la presente invención. Estos ejemplos significan que son representativos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones de cualquier manera. Los materiales de partida para los ejemplos específicos abajo están generalmente disponibles de fuentes comerciales, a menos que se especifique de otra manera. Cuando es útil, las Fuentes comerciales se pueden indicar específicamente.

METODOS ANALITICOS:

A menos que se indique de otra manera, los análisis HPLC y procedimientos de cromatografía líquida-espectroscopia de masa (CL-EM) se llevaron a cabo en un sistema Agilent Modelo 1100 que utiliza una de las siguientes dos columnas y métodos:

(A) Usando una columna de fase inversa Agilent Technologies Zorbax SB-C_8(5 μ) (4.6 x 150 mm) corrida a 30°C con una velocidad de flujo de alrededor de 1.50 mL/min. La fase móvil usa el solvente A (H_2O/TFA al 0.1%) y solvente B (ACN/TFA al 0.1%) con un gradiente de 11 min desde 5% hasta 100% de ACN. El gradiente se siguió por un regreso de 2 min. a ACN al 5% y alrededor de una re-equilibración de 2.5 min. (enjuague).

(B) Usando una columna Synergy MAX-RP, 5μ, 50 x 2.0 mm con el mismo sistema de solvente, una velocidad de flujo de 0.8 ml/min, y un gradiente de B al 10% hasta 100% durante los primeros dos minutos, luego B al 100% durante 1.8 minutos, y luego un regreso a B al 10% durante 0.2 minutos.

METODO CL-EM:

Las muestras se hicieron correr en un sistema Agilent modelo 1100 CL-EMD con una columna de fase inversa Agilent Technologies XDB-C_8 (3.5μ) (4.6 x 75 mm) a 30°C. La velocidad de flujo fue constante y en el intervalo desde alrededor de 0.75 mL/min hasta alrededor de 1.0 mL/min.

La fase móvil utiliza una mezcla de solvente A (H_2O/HOAc al 0.1%) y solvente B (ACN/HOAc al 0.1%) con un periodo de tiempo de 9 min para un gradiente desde 10% hasta 90% de solvente B. El gradiente se siguió por un periodo de 0.5 min para regresar hasta 10% de solvente B y una re-equilibración de solvente B al 10% de 2.5 min (enjuague) de la columna.

METODO DE HPLC PREPARATIVA:

Donde se indican, los compuestos de interés se purificaron por medio de HPLC de fase inversa usando una estación de trabajo Gilson (Gilson, Middleton, WI) utilizando una de las siguientes tres columnas y métodos:

(A) Usando una columna 50 x 100 mm (Waters, Exterra, C18, 5µ, Waters, Milford, MA) a 50 ml/min. La fase móvil usada fue una mezcla de solvente A (H_2O/carbonato de amonio 10 mM a pH alrededor de 10, ajustado con NH_4OH conc.) y solvente B (85:15 ACN/agua, carbonato de amonio 10 mM a pH de alrededor de 10 ajustado con NH_4OH conc.). Cada corrida de purificación utiliza un gradiente de 10 min desde 40% hasta 100% de solvente B seguido por un flujo de 5 min de solvente B al 100%. El gradiente se siguió por un regreso de 2 min hasta 40% de solvente B.

(B) Usando una columna 20 x 50 mm a 20 ml/min. La fase móvil usada fue una mezcla de solvente A (H_2O/TFA al 0.1%) y solvente B (ACN/TFA al 0.1%) con un gradiente de 10 min desde 5% hasta 100% de solvente B. El gradiente se sigue por un regreso de 2 min hasta ACN al 5%.

(C) Usando una columna 100 x 50 mm (Gemini, 10 µ, C18, Phenomenex, Torrance, CA) a 100 ml/min. La fase móvil y los sistemas de solvente usados fueron los mismos como en el método B. El gradiente de tiempo fue solvente B al 10% hasta 100% durante 28 minutos, seguido por un regreso de 2 min hasta solvente B al 10%.

ESPECTROS RMN DE PROTONES:

000100

A menos que se indique de otra manera, todos los espectros

^{1}H RMN se corrieron en un instrumento Varian series Mercury 300 MHz (Varian, Palo Alto, CA) o un instrumento Bruker series 400MHz (Bruker, Bilerica, MA). Donde así se caracteriza, todos los protones observados se reportan como campo hacia abajo de partes por millón (ppm, por sus siglas en inglés) de tetrametilsilano (TMS, por sus siglas en inglés) u otra referencia interna en el solvente apropiado indicado.

ESPECTROS DE MASA (EM):

A menos que se indique de otra manera, todos los datos del espectro de masa para materiales de partida, intermediarios y/o compuestos ejemplares se reportan como masa/carga (m/z), que tienen un ión molecular ($M+H^+$) o ($M-H^-$). El ión molecular reportado se obtuvo por método de detección de electrorocío. Los compuestos que tienen un átomo isotópico, tal como bromo y los similares, se reportan de acuerdo con el patrón isotópico detectado, como se aprecia por aquellos experimentados en la técnica.

Las siguientes abreviaturas pueden usarse en la presente:

~	alrededor de
+vo o ión pos.	ión positivo
Δ	calor
Ac	acetilo
Ac_2O	anhídrido acético
ACN	acetonitrilo
A-fos, Am-Fos	(dicloruro de bis[4-di-tert-butilfosfino)-N,N-dimetilanilina]paladio)
ac	acuoso
ATP	5'-trifosfato de adenosina
BOC	tert-butiloxicarbonilo
Bu	Butilo
Bz	bencilo
Calcd o Calc'd	calculado
Conc.	concentrado
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina

DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	Éter de etilo de dimetoxilo
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DTT	ditiotreitol
ESI o ES	Ionización por electrorocío
Et	etilo
Et_2O	éter de dietilo
Et_3N	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	alcohol etílico
FBS	suero de bovino fetal
g	gramos
h	hora
HCO_2H	ácido fórmico
Hex	hexanos
HOAc	ácido acético
HPLC	cromatografía líquida de presión alta
IPA o iPrOH	alcohol isopropílico
iPr_2NEt	diisopropilamina de N-etilo
KOAc	acetato de potasio
CLEM, CL-EM o CL/EM	espectroscopia de masa de cromatografía líquida

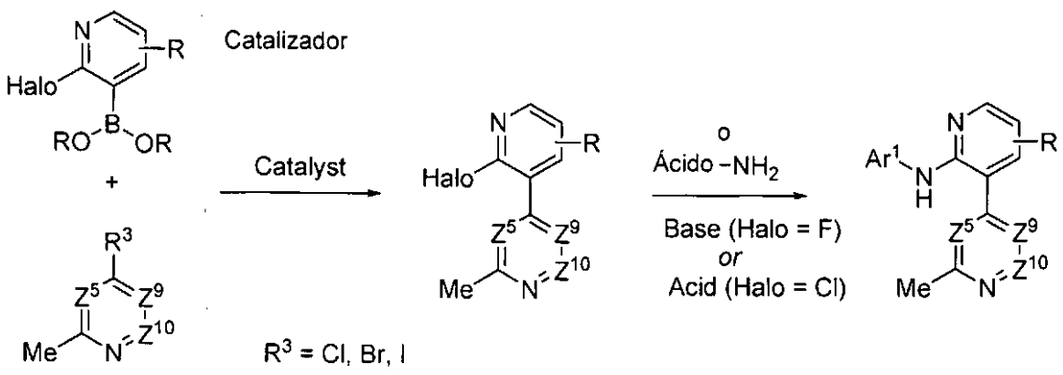
LDA	diisopropilamida de litio
LHMDS o LiHMDS	hexametildisilazida de litio
LiTMP	tetrametilpiperidida de litio
m/z	masa dividida por carga
mCPBA	ácido m-cloroperoxibenzoico
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeI	yodometano
MeOH	alcohol metílico
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
MS	espectros de masa
MsCl	cloruro de mesilo
NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
NaOtBu	tert-butóxido de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NMO	N-metilmorfolina-N-óxido
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
NMR	resonancia magnética nuclear
Pd_2dba_3	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
PMB	parametoxibencilo
TA o ta	temperatura ambiente

Sat. o sat'd o satd	saturado
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
TFA	ácido trifluoroacético
TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
Tris	tris(hidroximetil)aminometano
xantfos	(9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina)

Los porcentajes de reactivos sólidos especificados son porcentajes en peso con respecto al peso total, y los porcentajes de solventes se especifican en porcentaje por volumen con respecto al volumen total, a menos que se indique de otra manera.

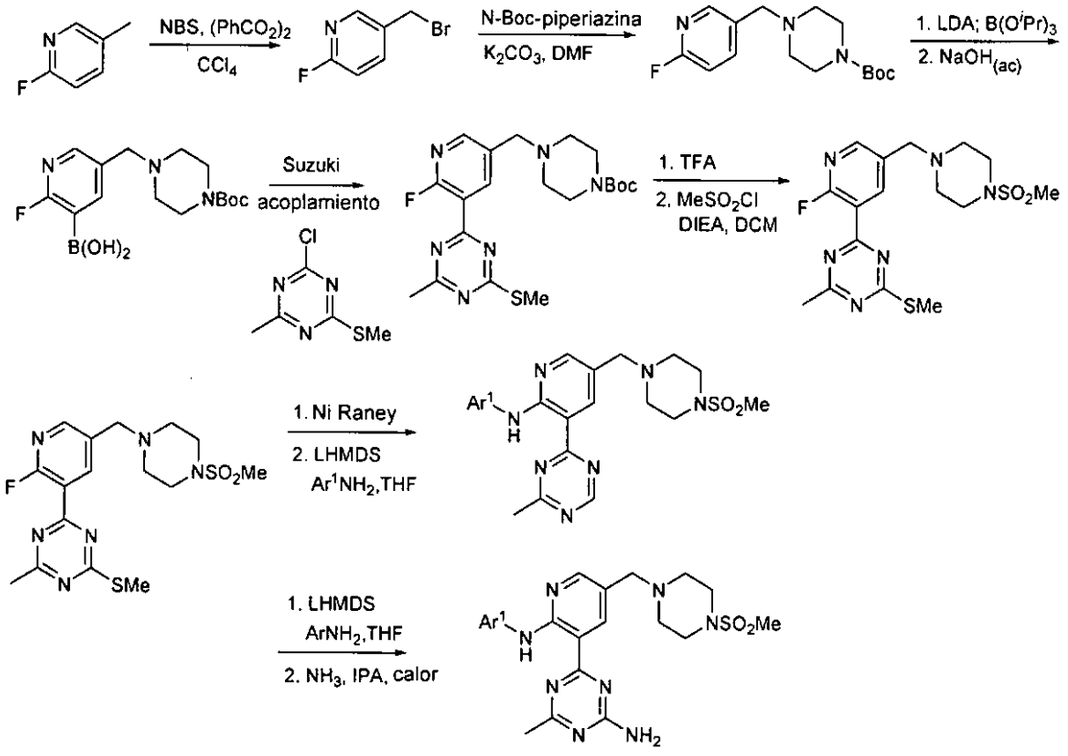
ESQUEMAS DE REACCIÓN SINTÉTICOS

ESQUEMA DE REACCIÓN 1

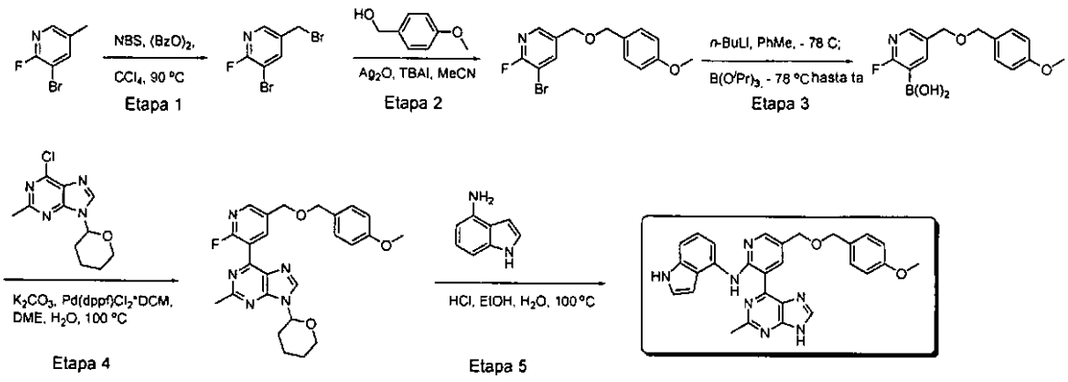


000105

ESQUEMA DE REACCIÓN 2

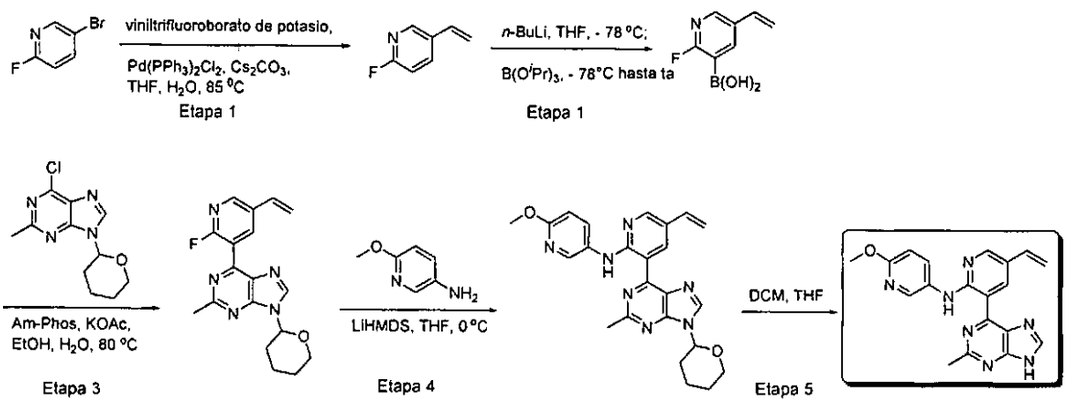


ESQUEMA DE REACCIÓN 3

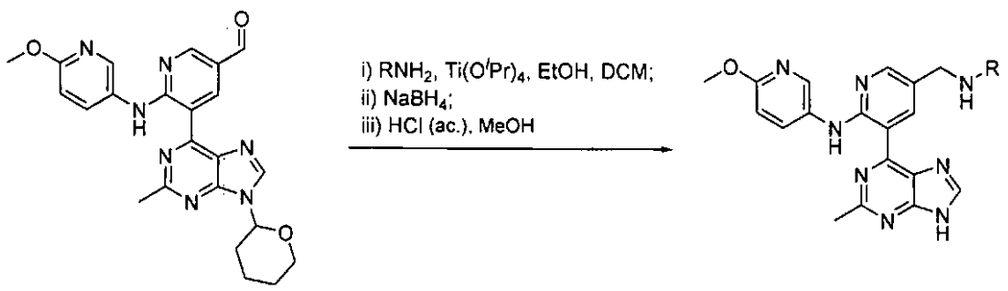


000106

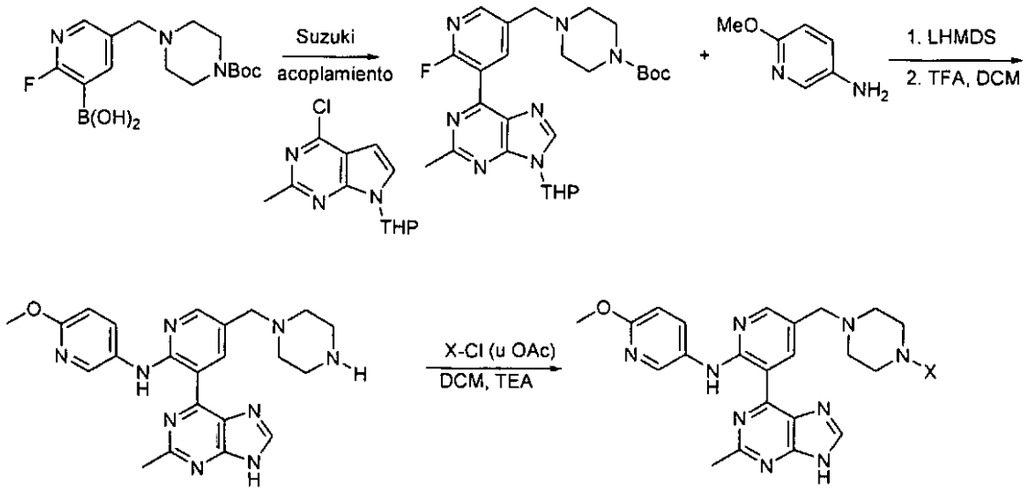
ESQUEMA DE REACCIÓN 4



ESQUEMA DE REACCIÓN 5

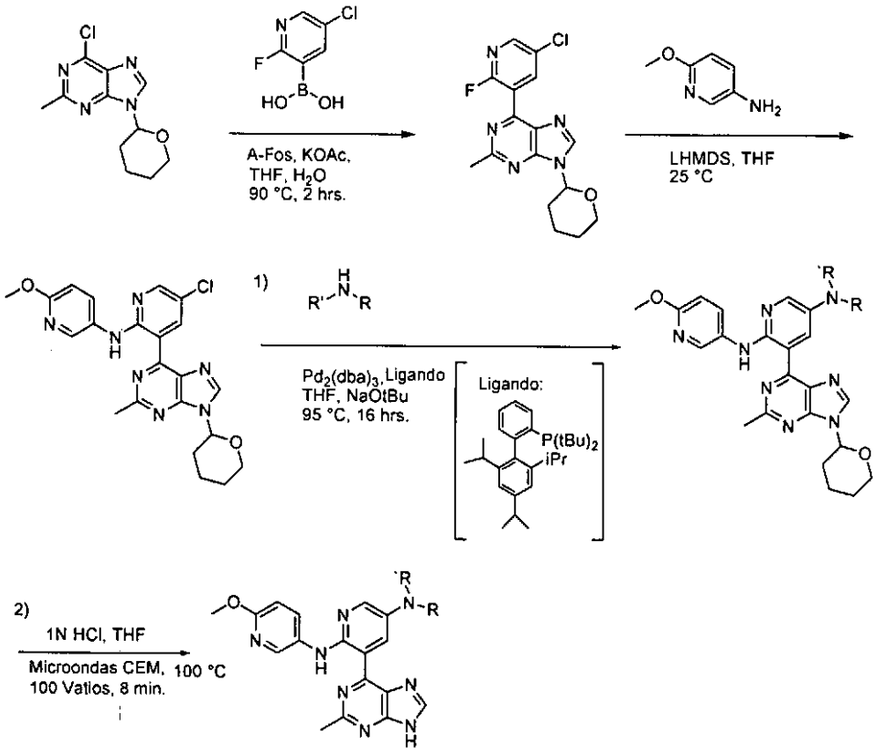


ESQUEMA DE REACCIÓN 6

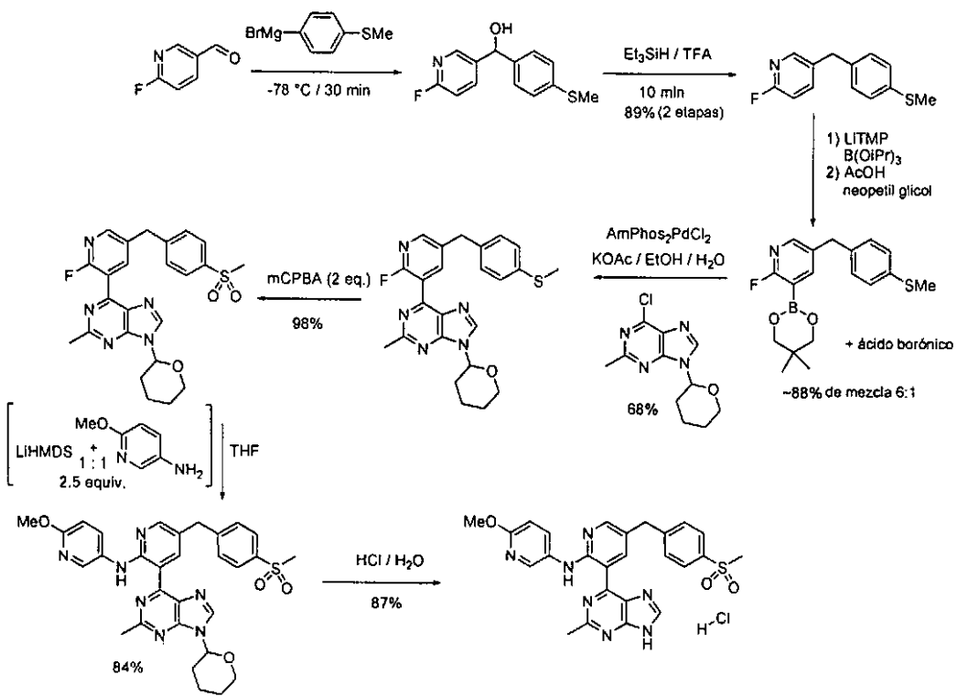


000107

ESQUEMA DE REACCIÓN 7

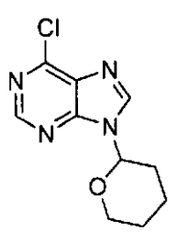


ESQUEMA DE REACCIÓN 8



EJEMPLO 1. 6-CLORO-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA

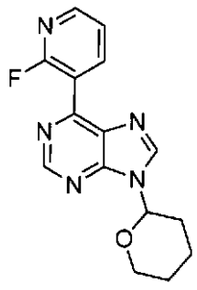
000108



Una suspensión de 6-cloro-9H-purina (25.36 g, 164 mmol) (Alfa Aesar, Ward Hill, MA) y ácido 4-metilbencensulfónico (0.565 g, 3.28 mmol) en EtOAc (250 mL) se trató con 3,4-dihidro-2H-pirano (44.9 mL, 492 mmol). La mezcla se calentó a 90°C y el sólido se disolvió lentamente durante 1 h. El matraz se removió del baño de aceite y la solución amarilla turbia se filtró y concentró in vacuo.

El residuo amarillo pálido se disolvió en DCM y purificó por cromatografía instantánea (EtOAc / hexano al 50%) (1 L de sílice / 4 L de solvente) para dar 6-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (38.90 g, 99% de rendimiento) como un aceite incoloro el cual se cristalizó lentamente. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.91 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 5.80 (d, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.01 (m, 2 H), 1.76 (m, 1 H), 1.62 (m, 2 H).

EJEMPLO 2. 6-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA

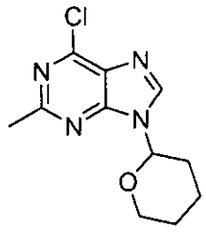


Una solución de 6-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (1) (6.00 g, 25.1 mmol) en dioxano (54 mL) se trató secuencialmente con agua (7.2 mL), ácido 2-fluoropiridin-3-

000109

ilborónico (Asymchem Laboratories, Inc., Morrisville, NC.) (5.31 g, 37.7 mmol), monohidrato de carbonato de sodio (9.35 g, 75.4 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA) (0.616 g, 0.754 mmol). La mezcla agitada se desgasificó (alternando vacío / nitrógeno) y calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 10 h. La mezcla se enfrió y extrajo en EtOAc (500 mL) de agua (400 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), filtraron a través de Celite® (tierra diatomácea), y concentraron. El producto crudo se disolvió en un volumen pequeño de DCM y purificó por cromatografía instantánea (EtOAc / hexano al 50% hasta 75% hasta 100%) para dar 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (3.96 g, 53% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 9.11 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.58 (m, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 5.85 (d, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.05 (m, 2 H), 1.79 (m, 1 H), 1.61 (m, 2 H).

EJEMPLO 3. 6-CLORO-2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA



ETAPA 1. 6-CLORO-2-METILPIRIMIDIN-4,5-DIAMINA

La 2-Metil-4,6-dicloro-5-aminopirimidina (Aldrich, 1.05 g) e hidróxido de amonio (3.0 mL, J.T. Baker, Phillipsburg, NJ, 28.0% - 30.0 %) se colocaron en un vial de microondas. El vial se

000110

selló y calentó en un reactor de microondas CEM (CEM Corporation, Matthews, NC) a 120°C y 40 Vatios durante 25 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió un total de nueve veces usando las siguientes cantidades de 2-metil-4,6-dicloro-5-aminopirimidina bajo las mismas condiciones de reacción:

Corrida 2: 1.027 g. 2.5 mL de hidróxido de amonio.

Corrida 3: 1.034 g, 2.5 mL de hidróxido de amonio.

Corrida 4: 1.118 g, 2.6 mL de hidróxido de amonio.

Corrida 5: 1.117 g, 2.5 mL de hidróxido de amonio.

Corrida 6: 1.149 g, 2.7 mL de hidróxido de amonio.

Corrida 7: 1.264 g, 2.6 mL de hidróxido de amonio.

Corrida 8: 1.106 g, 2.6 mL de hidróxido de amonio.

Corrida 9: 1.075 g, 2.7 mL de hidróxido de amonio.

Todas las corridas se combinaron, concentraron, y tomaron en la Etapa 2. EM (ESI ión pos.) m/z: 159. Masa exacta calculada para $C_5H_7ClN_4$: 158.

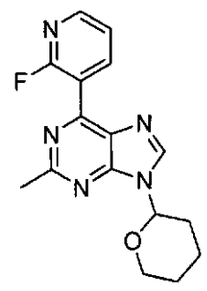
ETAPA 2. 6-CLORO-2-METIL-9H-PURINA

La 6-cloro-2-metilpirimidin-4,5-diamina (8.89 g, 56.1 mmol, el material de la Etapa 1) se suspendió en ortoformiato de etilo (100 mL, 601 mmol) en un matraz ajustado con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (100°C) y agitó durante 75 minutos. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, concentró, trató con hexano y filtró. El sólido se lava con hexanos, recolecta, y toma en la Etapa 3. EM (ESI ión pos.) m/z: 169. Masa exacta calculada para $C_6H_5ClN_4$: 168.

ETAPA 3. 6-CLORO-2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA

La 6-cloro-2-metil-9H-purina (9.45 g, 56 mmol, el material de la Etapa 2) se suspendió en DCM (100 mL) y ácido p-toluensulfónico (Acros Organics, Geel, Belgium, 12% en ácido acético, 0.90 mL, 5.6 mmol) y 2,3-dihidropirano (6.6 mL, 73 mmol) se agregaron. El matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (50°C) y agitó bajo nitrógeno durante 30 minutos. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y agitó durante la noche. Después de la agitación durante la noche, la reacción se diluyó con DCM y trató con bicarbonato de sodio saturado (75 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y secaron bajo alto vacío a 45°C (en un baño de agua) y luego a temperatura ambiente y luego a 60°C y finalmente a temperatura ambiente de nuevo para proporcionar 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (13.73 g, 97% durante 3 etapas). EM (ESI ión pos.) m/z: 253. Masa exacta calculada para $C_{11}H_13ClN_4O$: 252. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz)δ8.26 (s, 1H), 5.78 (d, J = 10.56 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.93 Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.20 - 1.96 (m, 3H), 1.89 - 1.64 (m, 3H).

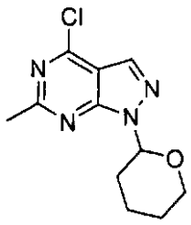
EJEMPLO 4. 6-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA



Una mezcla de 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (3) (531.6 mg, 2104 µmol), ácido 2-fluoropiridin-3-

ilborónico (Asymchem Laboratories, Inc., Morrisville, NC) (596 mg, 4230 µmol), acetato de potasio (629 mg, 6409 µmol) y bis((4-dimetilaminofenil)fosfina) de di-tert-butilo (II) (Aldrich, St. Louis, MO) (37.2 mg, 52.6 µmol) bajo una atmósfera N_2 se suspendió en EtOH (5.0 mL) y H_2O (1.0 mL), desgasificó, y calentó a reflujo suave durante 2 h. CLEM indica que la reacción se completó. La mezcla se vació en $NaHCO_3$ acuoso saturado y extrajo en EtOAc. Los extractos EtOAc se secaron ($MgSO_4$), concentraron y purificaron por cromatografía instantánea (EtOAc) para dar 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (519 mg, 78.7% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido el cual se cristalizó para dar un sólido blanco durante la trituración con Et_2O. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.79 (s, 1 H); 8.46 - 8.53 (m, 1 H); 8.43 - 8.46 (m, 1 H); 7.55 - 7.62 (m, 1 H); 5.78 - 5.85 (m, 1 H); 4.00 - 4.08 (m, 1 H); 3.70 - 3.80 (m, 1 H); 2.78 (s, 3 H); 2.26 - 2.40 (m, 1 H); 1.95 - 2.06 (m, 2 H); 1.72 - 1.87 (m, 1 H); 1.56 - 1.67 (m, 2 H). m/z (ESI, +vo) 314.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 5. 4-CLORO-6-METIL-1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-1H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDINA



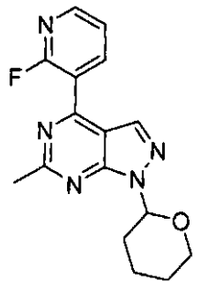
LDA se preparó por la adición gota a gota de n-butilitio, solución 2.5 M en hexanos (Aldrich, St. Louis, MO) (14.7 mL, 36.8 mmol) a N,N-diisopropilamina (5.42 mL, 38.4 mmol) en THF (40 mL) se enfrió en un baño de hielo. La solución LDA se enfrió hasta -78°C y una solución de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (Aldrich, St. Louis, MO) (5.448 g, 33.4 mmol) en THF (50 mL) se agregó gota a gota durante 1 h. Se obtuvo una solución oscura. Una solución de N-metil-N-(2-piridil)formamida (TCI Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.) (4.80 mL, 40.1 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota a la solución a -78°C durante 20 min. La solución resultante se agitó durante 30 min y luego se apagó con una solución de ácido acético (2.10 mL, 36.8 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota a -78°C durante 10 min. La solución se agitó a -78°C durante 30 min.

La solución resultante de 4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-carbaldehído se trató gota a gota con una solución de hidrazina anhidra (1101 µL, 35071 µmol) a -78°C. La mezcla se agitó durante 15 min, y luego el baño de enfriamiento se removió y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró y dividió entre agua (110 mL) y EtOAc (110 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL), separó, secó ($MgSO_4$), trató con carbón vegetal activado y filtró a través de un tapón de sílice

lavado con EtOAc. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía instantánea en sílice eluido con acetona / DCM al 5% hasta EtOAc / hexano al 25%. El residuo se suspendió en DCM (3 mL), enfrió en un congelador, y filtró para dar 4-cloro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (330 mg, 5.86% de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 14.25 (bs, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 2.68 (s, 3 H).

Una suspensión de la 4-cloro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina de arriba (325 mg, 1928 µmol) en EtOAc (3 mL) se trató con 3,4-dihidro-2H-pirano (528 µL, 5783 µmol) y resina de MP-TsOH (Biotage) (72 mg, 4.3 mmol/g, 0.15 eq) y la suspensión resultante se calentó a 90°C durante 3 h, después de cuyo tiempo CLEM indica que la conversión esencialmente se completó. La solución se filtró, lavó con EtOAc, y concentró para dar un aceite amarillo pálido. La purificación por cromatografía instantánea (EtOAc / hexano; 5% hasta 20%) da 4-cloro-6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (482 mg, 98.9% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.44 (s, 1 H); 5.91 - 6.02 (m, 1 H); 3.91 - 3.99 (m, 1 H); 3.67 - 3.77 (m, 1 H); 2.72 (s, 3 H); 2.36 - 2.48 (m, 1 H); 1.96 - 2.08 (m, 1 H); 1.87 - 1.95 (m, 1 H); 1.32 - 1.84 (m, 3 H).

EJEMPLO 6. 4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-1H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDINA



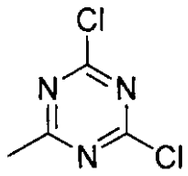
Una mezcla de 4-cloro-6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (5) (107.8 mg, 427 µmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (120 mg, 853 µmol) (Asymchem Laboratories, Inc., Morrisville, NC), y acetato de potasio (105 mg, 1066 µmol) en EtOH (1.25 mL) y agua (0.25 mL) se colocó bajo vacío durante 5 min, luego se mojó con nitrógeno durante 5 min y trató con bis((4-dimetilaminofenil)fosfina di-tert-butilo)dicloropaladio de (II) (8.0 mg, 11 µmol) (Aldrich, St. Louis, MO). La solución luego se calentó hasta 80°C. La reacción se completó por análisis CLEM después de 60 min.

La mezcla de reacción se vació en EtOAc / $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo. El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc / hexano al 25% hasta 50%) para dar 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (105 mg, 79% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido el cual se cristalizó lentamente durante el reposo. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.46 - 8.57 (m, 2 H); 8.41 (d, J=3.51 Hz, 1 H); 7.64 (s, 1 H); 6.04 (d, J=8.03 Hz, 1 H); 3.92 - 4.02 (m, 1 H); 3.68 - 3.79 (m, 1 H); 2.82 (s, 3 H); 2.41 -

000116

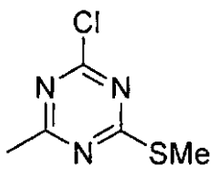
2.48 (m, 1 H); 2.00 - 2.10 (m, 1 H); 1.88 - 1.99 (m, 1 H); 1.72 - 1.87 (m, 1 H); 1.59 (d, J=3.51 Hz, 2 H).

EJEMPLO 7. 2,4-DICLORO-6-METIL-1,3,5-TRIAZINA



El bromuro de metilmagnesio, 3M en éter (Aldrich, St. Louis, MO) (10.0 mL, 30 mmol) se agregó lentamente a una suspensión blanca de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (Aldrich, St. Louis, MO) (3.68 g, 20 mmol) en DCM (25.0 mL, 389 mmol) a 0°C y la suspensión amarilla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se continuó agitando hasta que desapareció del material de partida (CCD, tinción $KMnO_4$, 3 h). La reacción se apagó cuidadosamente con NH_4Cl (ac) a 0°C y luego se diluyó con agua y DCM (25.0 mL). La capa orgánica separada se secó, filtró y concentró para dar 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina como un sólido amarillo (2.94 g, 90%) el cual se usó para reacción adicional sin purificación. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz)δ2.74 (s, 3 H).

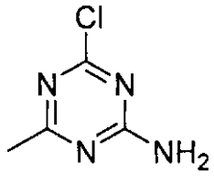
EJEMPLO 8. 2-CLORO-4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZINA



El metantiolato de sodio (0.49 g, 7.0 mmol) se agregó en porciones a 0°C a una solución turbia agitada de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (7) (1.04 g, 6.3 mmol) en tolueno (10 mL, 94

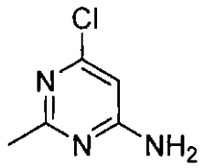
mmol) durante 15 min. Después de la adición, la mezcla amarillo pálido se agitó a la misma temperatura durante otra 1 h, y se agregó agua (10 mL). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar el residuo crudo el cual se purificó con cromatografía de columna instantánea (hexanos hasta DCM al 70% en hexanos) para dar 2-cloro-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (0.87 g, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (API-ES) m/z 176 $(M+H)^+$; ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz)δ 2.55 (s, 3 H) 2.51 (br. s., 3 H).

EJEMPLO 9. 4-CLORO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



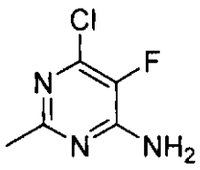
Una solución de amoniaco, alcohol metílico 2.0M (Aldrich, St. Louis, MO) (36.0 mL, 72 mmol) se agregó gota a gota a temperatura ambiente (ligeramente exotérmico) a una suspensión amarilla agitada de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (del Ejemplo 7) (2.94 g, 18 mmol) en tolueno (20.0 mL, 188 mmol) durante 1.5 h. La mezcla resultante se agitó durante unas 2.5 h adicionales, concentró y purificó (ISCO, DCM hasta MeOH al 10% en DCM) para dar el producto deseado 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.88 g, 73%) como un sólido amarillo. EM (API-ES) m/z 145 $(M+H)^+$; ^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz)δ 2.32 (s, 3H).

EJEMPLO 10. 6-CLORO-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA



El amoniaco, 2.0 M en alcohol metílico (6.0 mL, 12 mmol) se agregó a una suspensión amarilla agitada de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (Aldrich) (0.487 g, 3 mmol) en 1,4-dioxano (10.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se selló y agitó a 70°C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se disolvió en DCM/MeOH y mezcló con SiO_2. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (DCM puro hasta MeOH al 10% en DCM) para dar 6-cloro-2-metilpirimidin-4-amina (0.25 g, 58%) como un sólido blanco. EM (API-ES) m/z 144 $(M+H)^+$.

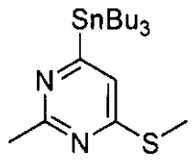
EJEMPLO 11. 6-CLORO-5-FLUORO-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA



Una mezcla de 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (1.55 g, 8.6 mmol) en hidróxido de amonio acuoso (10.00 mL, 90 mmol) y MeOH (1.00 mL, 25 mmol) se calentó a 70°C durante 2 h (tubo sellado). Después del enfriamiento, 10 mL de agua se agregó y agitó durante 30 min. El sólido se aisló, lavó con agua, y secó para dar el producto deseado 6-cloro-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-amina (0.9244 g, 67%) como un sólido blanco. EM (API-ES) m/z 163

$(M+H)^+$.

EJEMPLO 12. 2-METIL-4-(METILTIO)-6-(TRIBUTILESTAÑO)PIRIMIDINA



ETAPA 1. 4-CLORO-2-METIL-6-(TRIBUTILESTAÑO)PIRIMIDINA

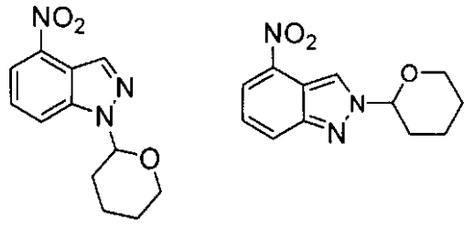
La solución de n-Butilitio, 1.6 M en hexano (0.184 mL, 2.200 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) se agregó a una solución de diisopropilamina (0.314 mL, 2.200 mmol) en THF (5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. El hidruro de tributilestaño (0.527 mL, 2.000 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) se agregó en forma de gotas. La solución se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla se enfrió completamente hasta -78°C, 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (326 mg, 2.000 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) en THF (2 mL) luego se agregó y la mezcla se agitó a -78°C durante 8 h. La mezcla se apagó por KF acuoso saturado (4 mL), y se extrajo con EtOAc (30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar 4-cloro-2-metil-6-(tributilestaño)pirimidina como un aceite amarillo ligero. El material crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

ETAPA 2. 2-METIL-4-(METILTIO)-6-(TRIBUTILESTAÑO)PIRIMIDINA

El tiometóxido de sodio (140 mg, 2 mmol) se agregó a 4-cloro-2-metil-6-(tributilestaño)pirimidina (835 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se

diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un aceite anaranjado. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluido con EtOAc/hexanos al 5% para dar 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)pirimidina (256 mg, 30% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (s, 1 H); 2.62 (s, 3 H); 2.51 (s, 3 H); 1.44 - 1.70 (m, 6 H); 1.21 - 1.42 (m, 6 H); 0.98 - 1.21 (m, 6 H); 0.91 (t, 9 H).

EJEMPLO 13. 4-NITRO-1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-1H-INDAZOL (13A) Y 4-NITRO-2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-2H-INDAZOL (13B)



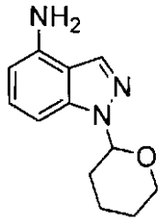
Una suspensión de 4-nitro-1H-indazol (Bionet Research, Cornwall, RU) (4.07 g, 24.9 mmol) en EtOAc (50 mL) se trató con 3,4-dihidro-2H-pirano (6.83 mL, 74.8 mmol) y resina MP-TsOH (Biotage, Uppsala, Suecia) (380 mg, 4.3 mmol/g, 0.06 eq.) y calentó a reflujo suave durante 2 h. La mezcla se filtró, concentró y purificó por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc / hexano al 5% hasta EtOAc al 10% / DCM / Hexano al 10%) para dar 4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (3.040 g, 49.3% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo pálido (recristalizado desde EtOAc / hexano) seguido por 4-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (2.336 g, 37.9% de

rendimiento) como un aceite amarillo pálido. Las asignaciones estructurales se confirmaron por NOESY (N-CH-O hasta protones aromáticos).

4-Nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (13a): ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.57 (s, 1 H); 8.32 (d, J=8.53 Hz, 1 H); 8.21 (d, J=7.53 Hz, 1 H); 7.69 (t, J=8.03 Hz, 1 H); 6.04 (dd, J=9.54, 2.01 Hz, 1 H); 3.84 - 3.93 (m, 1 H); 3.74 - 3.83 (m, 1 H); 2.36 - 2.46 (m, 1 H); 1.98 - 2.12 (m, 2 H); 1.70 - 1.84 (m, 1 H); 1.56 - 1.67 (m, 2 H). m/z (ESI, +vo) Encontrado 270.0 $(M+Na)^+$.

4-Nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (13b): ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.92 (s, 1 H); 8.22 - 8.26 (m, 2 H); 7.54 (t, J=8.03 Hz, 1 H); 5.93 (dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H); 4.01 (m., 1 H); 3.71 - 3.83 (m, 1 H); 2.18 - 2.30 (m, 1 H); 2.15 - 1.34 (m, 5 H). m/z (ESI, +vo) Encontrado 270.0 $(M+Na)^+$.

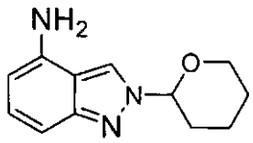
EJEMPLO 14. 1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



Una solución de 4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1.05 g, 4247 µmol) en EtOAc (100 mL) se trató con Pd/C al 10% (60 mg) y agitó bajo una atmósfera de H_2. La reacción se monitoreó por CLEM y encontró para completarse después de 22 h. La reacción se filtró y concentró (precaución: tiende a ser espuma/sacudirse). El residuo se trituró con Et_2O para dar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (892 mg, 96.7% de

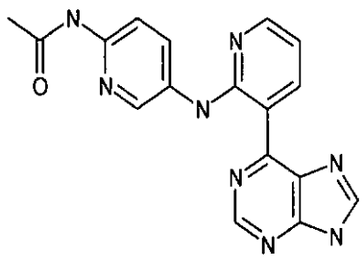
rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.11 (s, 1 H); 7.03 (t, J=7.82 Hz, 1 H); 6.74 (d, J=8.22 Hz, 1 H); 6.18 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 5.78 (s, 2 H); 5.59 - 5.67 (m, 1 H); 3.82 - 3.92 (m, 1 H); 3.63 - 3.74 (m, 1 H); 2.30 - 2.45 (m, 1 H); 1.96 - 2.08 (m, 1 H); 1.84 - 1.94 (m, 1 H); 1.65 - 1.80 (m, 1 H); 1.55 (br. s., 2 H). m/z (ESI, +vo) Encontrado 218 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 15. 2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-2H-INDAZOL-4-AMINA



Una solución de 4-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (2.336 g, 9448 µmol) se disolvió en EtOAc (100 mL) y trató con Pd/C al 10% (100 mg). La suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de H_2. Durante 16 h después de cuyo tiempo la reducción se completó. La mezcla de reacción se filtró, concentró y purificó por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc / hexano al 50%) para dar 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (584 mg, 28.5% de rendimiento) como una espuma anaranjada seca. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.47 (s, 1 H); 6.92 (t, J=7.82 Hz, 1 H); 6.72 (d, J=8.61 Hz, 1 H); 5.99 (d, J=7.04 Hz, 1 H); 5.54 - 5.69 (m, 3 H); 3.98 (d, J=11.74 Hz, 1 H); 3.63 - 3.78 (m, 1 H); 2.02 - 2.13 (m, 2 H); 1.87 - 2.00 (m, 1 H); 1.65 - 1.80 (m, 1 H); 1.59 (br. s., 2 H). m/z (ESI, +vo) Encontrado 218.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 16. N-(5-(3-(9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)ACETAMIDA



ETAPA 1. N-(5-(3-(9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)ACETAMIDA

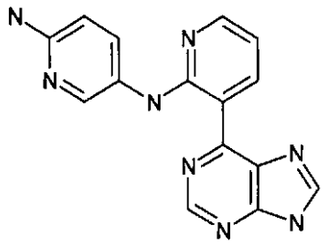
Una mezcla de 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (300 mg, 1002 µmol) y 2-acetamido-5-aminopiridina (Aldrich, St. Louis, MO) (152 mg, 1002 µmol) se suspendió en THF (2 mL) y trató con LiHMDS (1.0 M en THF, Aldrich, St. Louis, MO) (4009 µl, 4009 µmol). La mezcla se agitó durante 16 h y luego vació en $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo con EtOAc. Algún material insoluble anaranjado oscuro se observó. El extracto EtOAc se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró para dar N-(5-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (324 mg, 75% de rendimiento) como un sólido anaranjado. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz)δ12.35 (s, 1 H), 9.73 (dd, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.69 (bs, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.35 (dd, 1 H), 8.21 (bs, 2 H), 8.00 (bs, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 5.89 (dd, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.84 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.3 - 1 7 (m, 8 H); m/z (API-ES) 431, $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N-(5-(3-(9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)ACETAMIDA

Una suspensión de N-(5-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (19.6 mg, 46

µmol) en MeOH (alrededor de 0.2 mL) se trató con HCl acuoso 2 M (alrededor de 6 gotas, exceso) y calentó suavemente. Una solución casi transparente se obtuvo inicialmente, con un sólido rojo que se cristalizó de la solución. Esto se dejó reposar durante la noche y el sólido se recolectó por filtración, lavó con una cantidad pequeña de MeOH. El clorohidrato de N-(5-(3-(9H-Purin-6-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (12 mg, 69% de rendimiento) se obtuvo como un sólido oscuro. ^{1}H RMN (d6-DMSO, 400 MHz)δ12.61 (bs, 1 H), 10.81 (bs, 1 H), 9.76 (d, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.36 (dd, 1 H), 8.31 (dd, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 4.3 (bs, agua + intercambiables); m/z (API-ES) 347, $(M+H)^+$.

EJEMPLO 17. N3-(3-(9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)PIRIDIN-3,6-DIAMINA



Una solución de N-(5-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (18.8 mg, 44 µmol) en HCl acuoso 5 N (1 mL) se calentó a 95°C durante 1 h, después de cuyo tiempo CLEM indica la conversión del producto deseado. La solución se hizo ligeramente alcalina con NaOH acuoso 5 N (alrededor de pH 8) y el precipitado resultante se recolectó por filtración, lavó con agua, y secó para dar N3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-il)piridin-3,6-diamina (6.0 mg, 45% de rendimiento) como un sólido oscuro. ^{1}H RMN (d6-DMSO, 400 MHz)δ12.17 (bs, 1

000125

H), 9.74 (d, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.21 (m, 2 H), 7.77 (dd, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.65 (bs, 3 H); m/z (API-ES) 305, $(M+H)^+$.

EJEMPLO 18. N-(3-(9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

ETAPA 1. 2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-N-(3-(9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)-2H-INDAZOL-4-AMINA

Una solución de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (37.4 mg, 172 µmol) y 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (51.5 mg, 172 µmol) en THF (1.0 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con LHMDS (0.55 mL de una solución 1.0 M en THF, 3 equiv.). Una solución roja oscura se obtuvo. La mezcla se agitó durante 60 min y luego se apagó con agua (0.050 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso saturado, secó ($MgSO_4$) y concentró para dar un residuo oscuro. 2-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-2H-indazol-4-amina (36.6 mg, 42.8% de rendimiento) se obtuvo por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc / hexano al 50%) (banda amarilla en la columna) como un aceite amarillo el cual se cristalizó durante el reposo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.75 (br. s., 1 H); 9.77 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 9.12 (s, 1 H); 8.44 (d, J=3.52 Hz, 1 H); 8.38 (s, 2 H); 8.06 (d, J=7.04 Hz, 1 H); 7.41 (d, 1 H); 7.35 (d, J=7.63 Hz, 1 H); 6.92 - 7.03 (m, 1 H); 5.88

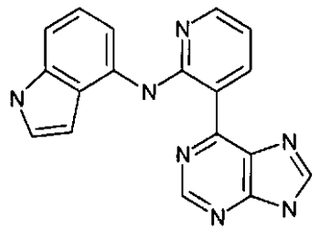
(d, 1 H); 5.73 (d, 1 H); 4.13 - 4.30 (m, 2 H); 3.84 (br. s., 2 H); 2.17 - 2.35 (m, 3 H); 2.00 - 2.16 (m, 3 H); 1.79 (br. s., 6 H). m/z (API-ES) 497.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N-(3-(9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

Una solución de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-2H-indazol-4-amina (34.8 mg, 70 µmol) en DCM / MeOH (4 mL; 1:1) se trató con ácido (+/-)-10-canforsulfónico (8 mg, 0.5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 16 h. Alrededor de monodesprotección al 50% se observó en una reacción limpia. Unos 20 mg adicionales de CSA se agregó (1.7 equiv. total). Después de 1 h, virtualmente la monodesprotección completa se observa y alrededor de didesprotección al 10%. Después de 3 h, alrededor de 27% de conversión para el compuesto desprotegido completamente se observó en una reacción limpia por CLEM. Unos 8 mg adicionales de CSA se agregó (2.2 equiv. total) y la temperatura de la mezcla de reacción se incrementó hasta 40°C. Después de unas 3 h adicionales, la desprotección se completó esencialmente por CLEM. El volumen de la mezcla de reacción se redujo por alrededor de 50% bajo una corriente de N_2 con objeto de remover DCM, y la solución se trituró con Et_2O resultando en la formación de un precipitado el cual se recolectó por lavado de filtración con Et_2O y secó bajo vacío para dar sal de (+/-)-10-canforsulfonato de N-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina (33.7 mg, 86% de rendimiento) como un sólido café. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (br. s., 1 H); 9.89 (d, 1 H); 9.33 (s, 1 H); 8.76 (s, 1 H); 8.41 - 8.46 (m, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.24 (d, 1 H); 7.35 (t, 1 H); 7.21 (d, 1 H); 7.14 (t, 1 H); 2.88 (d, 1 H); 2.63 - 2.73

(m, 1 H); 2.34 - 2.42 (d, 1 H); 2.18 - 2.29 (m, 1 H); 1.90 - 1.97 (m, 1 H); 1.74 - 1.90 (m, 2 H); 1.27 (m, 2 H); 1.05 (s, 3 H); 0.75 (s, 3 H). m/z (ESI, +vo) 329.0 $(M+H)^+$.

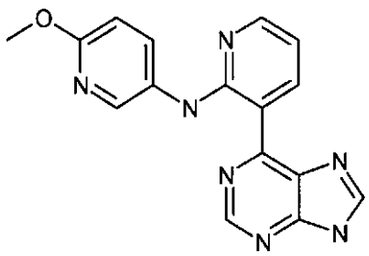
EJEMPLO 19. N-(3-(9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDOL-4-AMINA



La 6-(2-Fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (115.0 mg, 0.3842 mmol) y 1H-indol-4-amina (Aldrich, St. Louis, MO, 70.7 mg, 0.535 mmol) se suspendieron en EtOH (1.8 mL) y ácido clorhídrico acuoso (5.0 M, 0.090 ml, 0.45 mmol) se agregó. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (100°C), y la reacción se agitó durante 3 horas. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y diluyó con DCM, amoniaco 2 N en MeOH, EtOH, y MeOH y concentró. El residuo se trató con MeOH y filtró. Ni el filtrado ni el sólido contienen material puro, de manera que se combinaron, concentraron, trataron con DMF, y filtraron. El filtrado se concentró y purificó en HPLC (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y filtraron a través de un tapón de gel de sílice (alrededor de 2.54 cm (1 pulgada), 50:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 20:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 5:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH) para proporcionar N-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indol-4-amina (6.9 mg, 5% de rendimiento).

EM (ESI ión pos.) m/z: 328, $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.90 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 9.87 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 4.69 Hz, 1.96 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 4.6 Hz, 3.81 Hz, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 7.82 Hz, 4.69 Hz, 1H), 6.79 - 6.76 (m, 1H).

EJEMPLO 20. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1. 6-METOXI-N-(3-(9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)PIRIDIN-3-AMINA

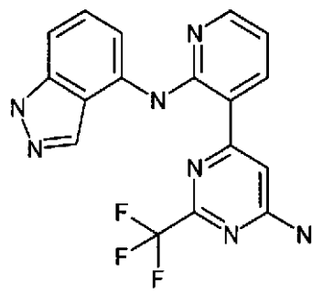
Una solución de 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (196.6 mg, 657 µmol) y 3-amino-6-metoxipiridina (Aldrich, St. Louis, MO) (101.9 mg, 821 µmol) en THF (2.0 mL) se enfrió en un baño de hielo y trató con LiHMDS (3.0 mL, 3.0 mmol). Una solución rojo sangre se obtuvo. La mezcla se agitó durante 1 h, y luego se apagó con agua (0.1 mL). La mezcla se extrajo en EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso saturado, concentró y purificó por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc / hexano al 50%; banda amarilla de la columna) para dar 6-metoxi-N-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)piridin-3-amina (190 mg, 71.7% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.06 (s, 1 H); 9.68 (dd, J=7.82, 1.76 Hz, 1 H); 8.99 (s, 1 H); 8.44 (d, J=2.54 Hz, 1 H);

8.28 (dd, J=4.69, 1.76 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H); 8.05 (dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 6.88 (dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 6.77 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.86 (dd, J=10.37, 2.35 Hz, 1 H); 4.16 - 4.25 (m, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 3.82 (s, 1 H); 1.98 - 2.24 (m, 3 H); 1.61 - 1.89 (m, 3 H). m/z (ESI, +vo) 404.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA

Una solución de 6-metoxi-N-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)piridin-3-amina (190 mg, 471 µmol) en HCl acuoso 2 N (2.0 mL, 4 mmol) se calentó brevemente a 100°C en un baño de aceite, y luego el calentador se apagó y la mezcla se permitió enfriar y reposar lentamente durante la noche. Una conversión esencialmente limpia se observó. La solución se neutralizó con amoniaco acuoso, y el producto precipitado se recolectó por lavado de filtración con un volumen pequeño de agua y se secó bajo vacío. La N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-(9H-purin-6-il)piridin-2-amina (120.4 mg, 80.1% de rendimiento) se obtuvo como un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.80 (br. s., 1 H); 12.33 (br. s., 1 H); 9.73 (br. s., 1 H); 9.10 (s, 1 H); 8.70 (s, 1 H); 8.50 - 8.58 (m, 1 H); 8.25 - 8.34 (m, 1 H); 8.08 - 8.20 (m, 1 H); 6.95 - 7.07 (m, 1 H); 6.79 - 6.90 (m, 1 H); 3.85 (s, 3 H). m/z (ESI, +vo) 320.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 21. N-(3-(6-AMINO-2-(TRIFLUOROMETIL)PIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



ETAPA 1. 6-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-(TRIFLUOROMETIL)PIRIMIDIN-4-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 4 usando ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico y 6-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (SynChem Inc., Elk Grove Village, IL), y el producto deseado 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina se aisló como un sólido blanco (34%). CLEM (API-ES) m/z 259 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.57 (t, J=8.80 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 7.83 (br. s., 2 H) 7.46 - 7.63 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H).

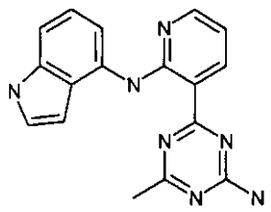
ETAPA 2. N-(3-(6-AMINO-2-(TRIFLUOROMETIL)PIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

Una mezcla de 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina y 1H-indol-4-amina (1.2 equiv.) en 1,4-dioxano y 2 N HCl (ac) (10 : 1) se calentó a 100°C durante la noche en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 22, Etapa 2. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se disolvió en DCM/MeOH y mezcló con

000131

SiO_2. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (DCM puro hasta MeOH al 5% en DCM) para dar N-(3-(6-amino-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina como un sólido amarillo (13%). CLEM (API-ES) m/z 372 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ ppm 13.06 (br. s., 1 H) 10.82 (s, 1 H) 8.36 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.89 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.81 (br. s., 2 H) 7.29 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 6.95 - 7.05 (m, 1 H).

EJEMPLO 22. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDOL-4-AMINA



ETAPA 1. 4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA.

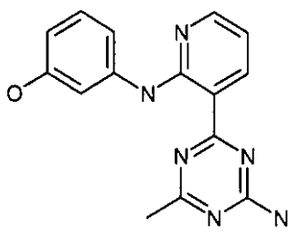
El 1,4-Dioxano (6.00 mL, 2927 µmol) se agregó a una mezcla de 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (423.1 mg, 2927 µmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (619 mg, 4390 µmol), bis((4-dimetilaminofenil)fosfina de di-tert-butilo)dicloropaladio (II) (91.0 mg, 146 µmol) y acetato de potasio (862 mg, 8780 µmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se pasó a través de un tapón pequeño de Celite® (tierra diatomácea). La torta filtro se lavó con EtOAc (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar un residuo crudo. La purificación cromatográfica de columna instantánea (columna corta, SiO_2, DCM puro hasta MeOH al 3% en

DCM) proporciona el compuesto del título el cual se lavó con MeOH para dar 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (454 mg, 76%) como un polvo café pálido. CLEM (API-ES) m/z 206 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.48 (ddd, J=9.91, 7.65, 2.01 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.65 (br. s., 2 H) 7.51 (ddd, J=7.15, 5.14, 1.76 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H).

ETAPA 2. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDOL-4-AMINA

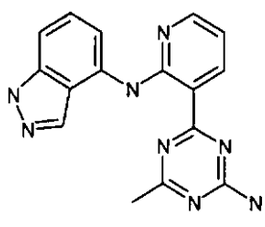
El HCl (ac) 2 N (0.42 mL, 833 µmol) se agregó a una mezcla agitada de 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (171 mg, 833 µmol) y 1H-indol-4-amina (132 mg, 1000 µmol) en 1,4-dioxano (4.00 mL, 46762 µmol) y la mezcla café se calentó a 100°C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se disolvió en DCM/MeOH y mezcló con SiO_2. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (DCM puro hasta MeOH al 5% en DCM) seguido por lavado de los concentrados eluidos con EtOAc para dar N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-1H-indol-4-amina (58 mg, 22%) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 318 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ ppm 12.00 (s, 1 H) 11.15 (br. s., 1 H) 8.77 (dd, J=7.78, 1.76 Hz, 1 H) 8.38 (dd, J=4.52, 1.51 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.53 - 7.81 (m, 2 H) 7.35 (t, J=2.76 Hz, 1 H) 6.99 - 7.19 (m, 2 H) 6.90 (dd, J=7.78, 4.77 Hz, 1 H) 6.66 (br. s., 1 H) 2.55 (s, 3 H).

EJEMPLO 23. 3-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOL



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 22 usando 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 3-aminofenol, y aisló como un sólido amarillo (34%). CLEM (API-ES) m/z 295 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.97 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H) 8.76 (dd, J=7.78, 1.76 Hz, 1 H) 8.35 (dd, J=4.77, 1.76 Hz, 1 H) 7.64 - 7.92 (m, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 6.99 - 7.28 (m, 2 H) 6.89 (dd, J=7.53, 4.52 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H).

EJEMPLO 24. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

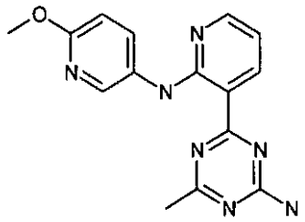


El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 22 usando 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 1H-indazol-4-amina, y aisló como un sólido amarillo (13%). CLEM (API-ES) m/z 319 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.10 (s, 1 H) 12.26 (s, 1 H) 8.80 (d,

000134

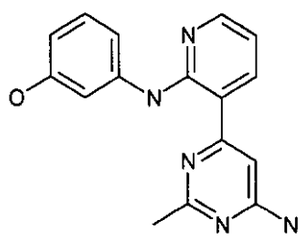
J=7.82 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=4.50 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.13 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.75 (br. s., 2 H) 7.31 (t, J=8.02 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 6.89 - 7.07 (m, 1 H) 2.56 (s, 3 H).

EJEMPLO 25. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



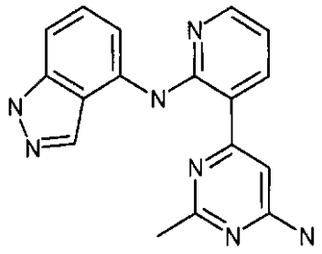
El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 22 usando 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 5-amino-2-metoxipiridina (Aldrich), y aisló como un sólido amarillo (80%). CLEM (API-ES) m/z 310 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.74 (br. s., 1 H) 8.77 (dd, J=5.02, 2.51 Hz, 1 H) 8.53 (br. s., 1 H) 8.29 (br. s., 1 H) 8.08 - 8.23 (m, 1 H) 7.84 (br. s., 1 H) 7.71 (br. s., 1 H) 6.88 (ddd, J=7.78, 4.27, 4.02 Hz, 1 H) 6.82 (dd, J=8.78, 4.27 Hz, 1 H) 3.84 (d, J=5.02 Hz, 3 H) 2.42 (d, J=4.02 Hz, 3 H).

EJEMPLO 26. 3-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOL



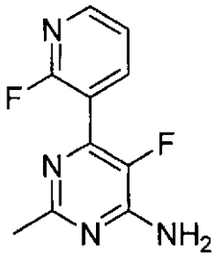
El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 22 usando 6-cloro-2-metilpirimidin-4-amina y 3-aminofenol, y se aisló como un sólido amarillo (3%). CLEM (API-ES) m/z 294 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.23 (s, 1 H) 9.25 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.18 - 8.35 (m, 1 H) 8.02 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.36 (br. s., 1 H) 6.95 - 7.16 (m, 4 H) 6.84 - 6.93 (m, 1 H) 6.74 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 6.35 (dd, J=6.65, 1.96 Hz, 1 H) 2.51 - 2.62 (s, 3 H).

EJEMPLO 27. N-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 22 usando 6-cloro-2-metilpirimidin-4-amina y 1H-indazol-4-amina, y se aisló como un sólido amarillo (17%). CLEM (API-ES) m/z 318 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.09 (br. s., 1 H) 12.29 (s, 1 H) 8.35 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 7.89 - 8.22 (m, 3 H) 7.29 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 6.86 - 7.20 (m, 4 H) 6.79 (s, 1 H) 2.62 (s, 3 H).

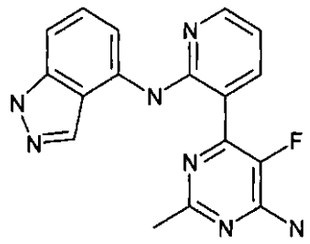
EJEMPLO 28. 5-FLUORO-6-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA



000136

DME (6.00 mL, 57722 µmol) y agua (0.6 mL, 3152 µmol) se agregaron a una mezcla de ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (666 mg, 4728 µmol), 6-cloro-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-amina (0.5093 g, 3152 µmol), y $Pd(Ph_3P)_4$ (364 mg, 315 µmol) bajo nitrógeno. La mezcla se selló y calentó at 100°C durante 60 min bajo irradiación de microondas. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua y el precipitado se recolectó, lavó con DCM, y 5-fluoro-6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina (418 mg, 60%) se aisló como un polvo blanco opaco. CLEM (API-ES) m/z 223 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.39 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 8.18 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 7.38 (br. s., 2 H) 2.37 (s, 3 H).

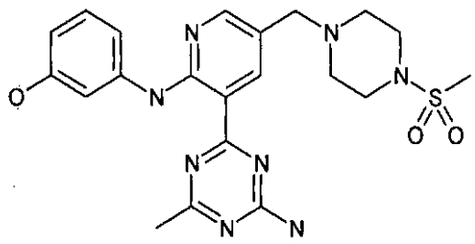
EJEMPLO 29. N-(3-(6-AMINO-5-FLUORO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



HCl acuoso 2 N (0.45 mL, 900 µmol) se agregó a una mezcla agitada de 5-fluoro-4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metilpirimidin-2-amina (400 mg, 1800 µmol) y 1H-indazol-4-amina (360 mg, 2700 µmol) en 1,4-dioxano (3.00 mL, 1800 µmol) y la mezcla se selló y calentó at 150°C durante 40 min bajo irradiación de microondas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró. La purificación cromatográfica de columna instantánea (columna corta, SiO_2, DCM puro hasta MeOH al 10% en DCM) proporciona el

compuesto del título el cual se lavó con MeOH para dar N-(3-(6-amino-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina (134 mg, 22% de rendimiento) como un polvo amarillo. CLEM (API-ES) m/z 336 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.07 (br. s., 1 H) 10.87 (s, 1 H) 8.34 (d, J=3.72 Hz, 1 H) 7.82 - 8.18 (m, 3 H) 7.47 (br. s., 2 H) 7.19 - 7.36 (m, 1 H) 7.11 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 6.75 - 7.05 (m, 1 H) 2.56 (s, 3 H).

EJEMPLO 30. 3-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOL



ETAPA 1. 5,6-DICLORONICOTINALDEHIDO

Una mezcla de 5,6-dicloro-3-piridinmetanol (2.9967 g, 16.8 mmol) en DCM (3.00 mL, 46.6 mmol) se trató con peryodinano Dess-Martin (7.14 g, 16.8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con $NaHCO_3$ (ac) y agua (5 mL cada uno) y diluyó con DCM (5 mL). La capa acuosa separada se extrajo con DCM (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar un sólido amarillo pálido el cual se usó directamente para la siguiente etapa.

ETAPA 2. 1-((5,6-DICLOROPIRIDIN-3-IL)METIL)-4-(METILSULFONIL)PIPERAZINA

La 1-metansulfonilpiperazina (1.1 g, 6.8 mmol) seguida por una cantidad catalítica de AcOH (0.020 mL, 0.34 mmol) se agregaron a una solución agitada de 5,6-dicloronicotinaldehído (1.20 g, 6.8 mmol) en EtOH (100 mL, 1713 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h (precipitado blanco formado), y la suspensión resultante se trató en porciones con cianoborohidruro de sodio (0.43 g, 6.8 mmol) (ligeramente exotérmico) y agitó durante otras 2 h. La mezcla se concentró y apagó con HCl 1 N (ac), agua (10 mL cada uno) y EtOAc (50 mL). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar un residuo crudo el cual se purificó con cromatografía de columna instantánea (sistema ISCO Combiflash, DCM puro hasta NH_3/MeOH 2 M al 3% en DCM) para dar 1-((5,6-dicloropiridin-3-il)metil)-4-(metilsulfonil)piperazina (1.16 g, 52%) como un sólido blanco. CLEM (API-ES) m/z 325 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 3.54 (s, 2 H) 3.26 (br. s., 4 H) 2.80 (s, 3 H) 2.57 (br. s., 4 H).

ETAPA 3. 3-(3-CLORO-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOL

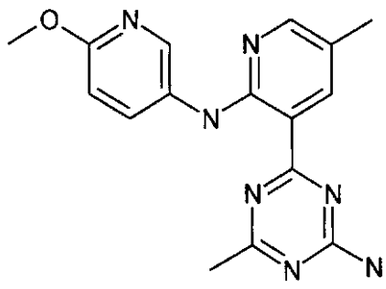
El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 22, Etapa 2 usando 1-((5,6-dicloropiridin-3-il)metil)-4-(metilsulfonil)piperazina y 3-aminofenol bajo condiciones de irradiación de microondas (150°C, 30 min), y aisló como un sólido amarillo pálido (70%). CLEM (API-ES) m/z 398 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 3-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-

(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENOL

El 1,4-Dioxano (4.00 mL, 46762 µmol) se agregó a una mezcla de 3-(3-cloro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)fenol (390 mg, 983 µmol), bis(pinacolato)diboro (299 mg, 1179 µmol), X-Phos (46.8 mg, 98.3 µmol), tris(dibencilidenacteona)dipaladio(0) (45.0 mg, 49.1 µmol) y acetato de potasio (0.154 ml, 2457 µmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (213 mg, 1474 µmol) y bis((4-dimetilaminofenil)fosfina de di-tert-butilo)dicloropaladio (II) (Aldrich, St. Louis, MO) (61.1 mg, 98.3 µmol) se agregó y la mezcla se volvió a sellar y continuó calentando a 100°C durante la noche. La mezcla se permitió enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite® (tierra diatomácea), y la torta filtro se lavó con EtOAc (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron con SiO_2 y purificaron por cromatografía de columna instantánea (sistema ISCO CombiFlash®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE), DCM puro hasta NH_3/MeOH 2 M al 10% en DCM) para dar 3-(3-(4-Amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)fenol (7 mg, 1.5%) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 471 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.98 (br. s., 1 H) 9.27 (d, J=4.89 Hz, 1 H) 8.59 - 8.78 (m, 1 H) 8.26 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.61 - 7.92 (m, 1 H) 7.50 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 6.81 - 7.26 (m, 2 H) 6.24 - 6.50 (m, 1 H) 3.49 (br. s., 2 H) 3.11 (br. s., 4 H) 2.87 (d, J=5.87 Hz, 3 H) 2.37 - 2.48 (m, 7 H).

EJEMPLO 31. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-METILPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. ACIDO 2-FLUORO-5-METILPIRIDIN-3-ILBORONICO

El n-Butilitio (solución 2.5M en hexano, 9.6 mL, 24 mmol) se agregó a una mezcla de diisopropilamina (3.4 mL, 24 mmol) en THF (5.00 mL, 61 mmol) a 0°C y la solución amarilla pálida resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min y luego se enfrió completamente hasta -78°C. Una suspensión de 2-fluoro-5-metilpiridina (Aldrich, St. Louis, MO) (2.22 g, 20 mmol) en THF (5.00 mL, no disuelta completa) se agregó lentamente. La solución amarilla brillante resultante se agitó a -78°C durante 1 h, trató con una solución de tri-i-propilborato (6.9 mL, 30 mmol) en THF (10.00 mL) y luego se permitió calentar temperatura ambiente. La suspensión amarilla se apagó con NaOH 1 N hasta que se hizo básica (pH alrededor de 10) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se recolectó e hizo ácida cuidadosamente con HCl acuoso 6 N hasta que se hizo ligeramente ácida, y luego se extrajo con EtOAc(x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. El sólido blanco resultante se lavó con éter para dar ácido 2-fluoro-5-metilpiridin-3-ilborónico (2.9196 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (API-ES) m/z 156 $(M+H)^+$.

000141

ETAPA 2. 4-(2-FLUORO-5-METILPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El 1,4-Dioxano (3.00 mL, 8.5 mmol) se agregó a una mezcla de bis((4-dimetilaminofenil)fosfina de di-tert-butilo)dicloropaladio (II) (Aldrich, St. Louis, MO) (0.27 g, 0.43 mmol), ácido 2-fluoro-5-metilpiridin-3-ilborónico (1.6 g, 10 mmol), 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.24 g, 8.5 mmol) y acetato de potasio (2.5 g, 26 mmol) y la mezcla se selló y calentó a 120°C durante 30 min bajo irradiación de microondas. Después del enfriamiento, la mezcla se pasó a través de un tapón pequeño de Celite® (tierra diatomácea). La torta filtro se lavó con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. La purificación cromatográfica de columna instantánea (columna corta, SiO_2, DCM puro hasta MeOH al 5% en DCM) proporciona 4-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.76, 41%) como un sólido blanco el cual se usó para la siguiente etapa. CLEM (API-ES) m/z 220 $(M+H)^+$.

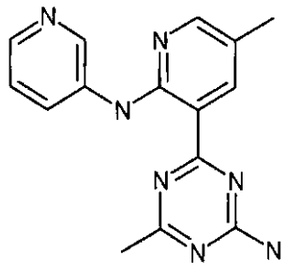
ETAPA 3. 4-(2-FLUORO-5-METILPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL-DI-CARBAMATO DE DI-TERT-BUTILO

NaH (0.41 g, 10 mmol) se agregó a una solución de 4-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.9046 g, 4.1 mmol) en DMF (3.00 mL, 39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución amarilla-roja resultante se apagó con hielo y el sólido amarillo resultante se lavó con agua para dar el producto deseado como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 420 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-METILPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

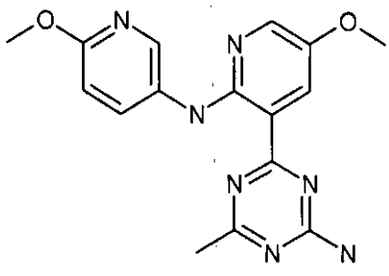
LiHMDS, 1.0 M en THF (0.80 mL, 801 µmol) se agregó a temperatura ambiente a una mezcla agitada de 4-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il-di-carbamato de di-tert-butilo (112 mg, 267 µmol) y 3-amino-6-metoxipiridina (Aldrich, St. Louis, MO) (50 mg, 401 µmol) en THF (3.00 mL, 36613 µmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (ac) y agua (5 mL cada uno) y diluyó con acetato de etilo (10 mL). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar un residuo crudo el cual se tomó en DCM (2.00 mL) y TFA (2.00 mL) se agregó. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y re-diluyó con DCM, $NaHCO_3$ (ac), y agua (10 mL cada uno). La capa acuosa separada se extrajo con DCM (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar un residuo crudo el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (DCM puro hasta MeOH al 5% en DCM) seguido por otra purificación cromatográfica de columna (hexanos hasta acetato de etilo al 80% en hexanos) para dar el producto deseado 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (11 mg, 13% de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 324 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.53 (br. s., 1 H) 8.66 (br. s., 1 H) 8.35 (br. s., 1 H) 8.16 (br. s., 1 H) 8.09 (d, J=10.37 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 5.38 (br. s., 2 H) 3.95 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H).

EJEMPLO 32. METIL-6-(5-METIL-2-(PIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 31, Etapa 4 usando 4-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il-di-carbamato de di-tert-butilo y piridin-3-amina (Aldrich, St. Louis, MO), y se aisló como un sólido amarillo (19%). CLEM (API-ES) m/z 294 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.29 (s, 1 H) 9.36 (br. s., 1 H) 8.69 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=4.69 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.95 (br. s., 1 H) 7.84 (br. s., 1 H) 7.71 (dd, J=7.34, 6.16 Hz, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H).

EJEMPLO 33. 4-(5-METOXI-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 3-BROMO-2-CLORO-5-METOXIPIRIDINA

K_2CO_3 (0.50 g, 3.6 mmol) seguido por yoduro de metilo (0.20 mL, 2.9 mmol) se agregaron a una mezcla agitada de 5-bromo-6-Cloropiridin-3-ol (Asymchem Laboratories, Inc., Morrisville, NC)

000144

(0.50 g, 2.4 mmol) en DMF (3.00 mL) y la mezcla se selló y calentó a 45°C durante 4 h y luego se permitió reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con agua y el precipitado se recolectó y secó para dar el producto como un sólido color canela. CLEM (API-ES) m/z 223 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1 H) 7.49 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H).

ETAPA 2. ACIDO 2-CLORO-5-METOXIPIRIDIN-3-ILBORONICO

n-BuLi 2.5 M en hexano (3.7 mL, 9.3 mmol) se agregó lentamente a una solución premezclada agitada de 3-bromo-2-cloro-5-metoxipiridina (1.73 g, 7.8 mmol) y borato de triisopropilo (2.1 mL, 9.3 mmol) en THF (10.0 mL, 122 mmol) a -78°C, y la mezcla de color oscuro resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h y luego se permitió calentar temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se apagó con NaOH 1 N (ac) y luego algo de EtOAc. La capa acuosa separada se hizo ácida con HCl 5 N hasta pH alrededor de 5 y luego se extrajo con EtOAc(x2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar ácido 2-cloro-5-metoxipiridin-3-ilborónico (1.0276 g, 71%) como un sólido café. CLEM (API-ES) m/z 188 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 4-(2-CLORO-5-METOXIPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

1,4-Dioxano (10.00 mL) y agua (2.5 mL) se agregaron a una mezcla agitada de ácido 2-cloro-5-metoxipiridin-3-ilborónico (1.03g, 5.48 mmol), 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.72g, 4.98 mmol), Na_2CO_3 (1.32 g, 12.5 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (0.576 g, 0.1 eq) y la mezcla se selló y calentó a 90°C durante la noche.

000145

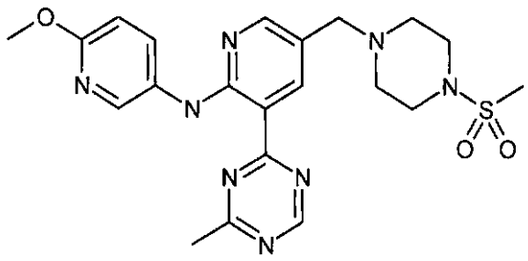
Después del enfriamiento, la mezcla se concentró. La purificación cromatográfica de columna instantánea (columna corta, SiO_2, DCM puro hasta MeOH al 5% en DCM) proporciona 4-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.644 g, 51%) como un sólido blanco. CLEM (API-ES) m/z 252 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.24 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 7.68 (br. s., 2 H) 7.65 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H).

ETAPA 4. 4-(5-METOXI-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

1,4-Dioxano (0.1 mL, 1.169 mmol) y HCl 2 N (0.219 mL, 0.437 mmol) se agregó a una mezcla de 4-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (110 mg, 0.437 mmol) y 5-amino-2-metoxipiridina (Aldrich, St. Louis, MO) (81 mg, 0.656 mmol) en un recipiente de reacción de microondas y la mezcla se selló y calentó a 140°C durante 60 min en una unidad de microondas Personal Chemistry bajo irradiación de microondas. Después del enfriamiento, la mezcla oscura resultante se concentró. La purificación cromatográfica de columna instantánea (columna corta, SiO_2, DCM puro hasta MeOH al 5% en DCM) proporciona el compuesto del título mezclado con material de partida. Este se lavó con metanol varias veces y finalmente el sólido se recristalizó de MeOH para dar 4-(5-metoxi-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (21 mg, 0.062 mmol, 14.16% de rendimiento) como un polvo verde-amarillo. CLEM (API-ES) m/z 340 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.47 (s, 1 H) 8.52 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=3.33 Hz, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 1 H) 8.12 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.73 (br. s., 1 H) 6.79 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 2.44 (s,

3 H).

EJEMPLO 34. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(4-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1. 5-(BROMOMETIL)-2-FLUOROPIRIDINA

El peróxido de benzoilo (1.570 g, 6.48 mmol) y NBS (23.19 g, 130 mmol) se agregó a una solución agitada de 2-fluoro-5-metilpiridina (SynQuest Labs, Inc., Alachua, FL, 14.4045 g, 130 mmol) en CCl_4 (125 mL) y la suspensión se calentó a reflujo durante 2 h. Después del enfriamiento, la solución se filtró para remover el sólido y concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (Sistema ISCO Combiflash, Teledyne ISCO, Lincoln, NE, hexanos hasta acetato de etilo al 10% en hexanos) para dar 5-(bromometil)-2-fluoropiridina (15.11 g, 80 mmol, 61.3% de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 191 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-((6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

El piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (Aldrich, St. Louis, MO, 17.77 g, 95 mmol) se agregó a una solución agitada de 5-(bromometil)-2-fluoropiridina (15.11 g, 80 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 mL) a 0°C y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción

espesa resultante se apagó con agua fría (50 mL), la suspensión resultante se agitó durante 30 min, y el sólido resultante se recolectó y lavó con agua fría adicional (50 mL). El precipitado blanco opaco se secó bajo vacío para dar el compuesto del título 4-((6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (19.7494 g, 66.9 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (API-ES) m/z 296 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.13 (s, 1 H) 7.90 (td, J=8.02, 1.37 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.31, 2.05 Hz, 1 H) 3.51 (s, 2 H) 3.30 (br. s., 4 H) 2.10 - 2.40 (m, 4 H) 1.39 (s, 9 H).

ETAPA 3. ACIDO 5-((4-(TERT-BUTOXICARBONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-ILBORONICO

El n-Butilitio (2.5 M en hexanos, 36.1 mL, 90 mmol) se agregó a una solución agitada de diisopropilamina (12.8 mL, 90 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL, 75 mmol) a -40°C y la solución ligeramente amarilla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y luego se enfrió hasta -78°C. Una solución de 4-((6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (22.22 g, 75 mmol) en THF (100 mL) se canuló lentamente en la solución LDA durante 30 min. La mezcla café se agitó a la misma temperatura durante 1.5 h y luego una solución de borato de triisopropilo (25.9 mL, 113 mmol) en THF (50 mL) se agregó lentamente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min y luego el baño de enfriamiento se removió. Después de que la mezcla de reacción se ha calentado hasta temperatura ambiente, la mezcla heterogénea amarilla se apagó con NaOH 1.0 M (ac) (50 mL) y agitó durante unos 30 min adicionales. La capa acuosa separada se hizo ácida cuidadosamente con HCl 8

acuoso 5 N hasta que se hizo ácida (pH 4 hasta alrededor de 5) y la mezcla turbia resultante se diluyó con EtOAc (150 mL). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron, y concentraron para dar ácido 5-((4-(tert-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (21.93 g, 64.7 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CLEM (API-ES) m/z 340 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 4-((6-FLUORO-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

El 1,4-Dioxano (15 mL) y H_2O (3.00 mL) se agregaron a una mezcla de 2-cloro-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (0.560 g, 3.19 mmol), ácido 5-((4-(tert-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (1.03 g, 3.04 mmol), Na_2CO_3 (0.805 g, 7.59 mmol), y $Pd(Ph_3P)_4$ (0.175 g, 0.152 mmol) y la suspensión agitada se calentó a 80°C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se pasó en un tapón pequeño de Na_2SO_4, lavó con EtOAc (x2) y concentró. El residuo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (hexanos hasta acetato de etilo al 30% en hexanos) para dar 4-((6-fluoro-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.9676 g, 74%) como un sólido blanco. CLEM (API-ES) m/z 435 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 3.58 (s, 2 H) 3.44 (br. s., 4 H) 2.66 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.43 (d, J=4.50 Hz, 4 H) 1.46 (s, 9 H).

ETAPA 5. 2-(2-FLUORO-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZINA

TFA (4.00 mL, 51.9 mmol) se agregó lentamente a una solución agitada de 4-((6-fluoro-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.853 g, 1.963 mmol) en DCM (5.00 mL, 78 mmol) se enfrió en un baño de hielo, y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró, y el residuo pegajoso se disolvió en DCM (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo, y se agregó trietilamina (1.368 mL, 9.82 mmol). Cloruro de metansulfonilo (0.459 mL, 5.89 mmol) se agregó lentamente a la mezcla, la cual luego se agitó a la misma temperatura durante 1 h, concentró, y el residuo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (DCM puro hasta MeOH al 10% en DCM) para dar un sólido el cual se lavó con IPA para dar 2-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (0.64 g, 79%) como un sólido blanco. CLEM (API-ES) m/z 413 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.58 (dd, J=9.29, 2.25 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 3.67 (s, 2 H) 3.01 - 3.19 (m, 4 H) 2.87 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.47 - 2.49 (m, 4 H).

ETAPA 6. 2-(2-FLUORO-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-4-METIL-1,3,5-TRIAZINA

La suspensión de agua de níquel Raney (76 mg, 1.297 mmol) se agregó a una mezcla de 2-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (107 mg, 0.259 mmol) en EtOH (5.00 mL,

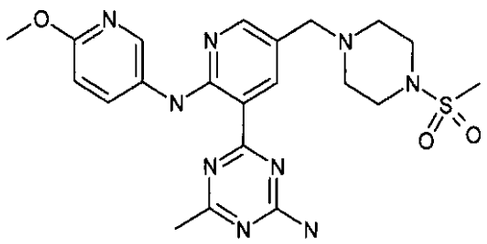
86 mmol) y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 70°C durante 1.5 h. La mezcla resultante se pasó a través de un tapón pequeño de Celite® (tierra diatomácea). La torta filtro se lavó con MeOH (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto crudo, el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

ETAPA 7. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(4-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-AMINA

LiHMDS (1.0 M en THF, 557 µL, 0.557 mmol) se agregó a una solución agitada de 2-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-4-metil-1,3,5-triazina (68.0 mg, 0.186 mmol) y 3-amino-6-metoxipiridina (Aldrich) (34.6 mg, 0.278 mmol) en THF (928 µL, 0.186 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y diluyó con acetato de etilo (10 mL). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (DCM hasta MeOH al 5% en DCM) seguido por lavado con iPrOH para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-amina (15 mg, 17%) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 471 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.44 (s, 1 H) 9.29 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 8.51 (br. s., 1 H) 8.29 (br. s., 1 H) 8.11 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.53 (s, 2 H) 3.11 (br. s., 4 H) 2.87 (s, 3 H) 2.75 (s,

3 H) 2.34 - 2.49 (m, 4 H).

EJEMPLO 35. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-AMINA

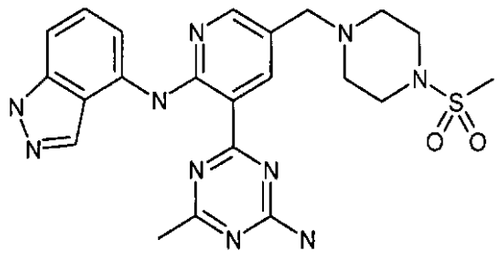
LiHMDS, 1.0 M en THF (0.754 mL, 0.754 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada de 2-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (0.311 g, 0.754 mmol) (Ejemplo 34, Etapa 5) y 3-amino-6-metoxipiridina (0.094 g, 0.754 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL, 0.754 mmol) a -10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (ac) y agua (10 mL cada uno) y diluyó con acetato de etilo (20 mL). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, concentraron y purificaron por cromatografía de columna instantánea (Sistema ISCO Combiflash , Teledyne ISCO, Lincoln, NE, DCM hasta MeOH al 5% en DCM) para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-amina (237 mg, 0.459 mmol, 60.8 % de

rendimiento) como un sólido amarillo.

ETAPA 2. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

NH_3 2 M en 2-propanol (2.00 mL, 92 mmol) se agregó a N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-amina (221 mg, 0.428 mmol) y la mezcla se selló y calentó a 90°C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró, adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (DCM hasta MeOH al 10% en DCM) seguido por lavado del sólido aislado con MeOH para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (117 mg, 0.241 mmol, 56.3% de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 486 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.76 (br. s., 1 H) 8.71 (br. s., 1 H) 8.55 (br. s., 1 H) 8.03 - 8.28 (m, 2 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.73 (br. s., 1 H) 6.82 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 3.84 (br. s., 3 H) 3.48 (br. s., 2 H) 3.11 (br. s., 4 H) 2.87 (br. s., 3 H) 2.52 - 2.58 (m, 3 H) 2.44 (br. s., 4 H).

EJEMPLO 36. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



ETAPA 1. N-(3-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)-1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

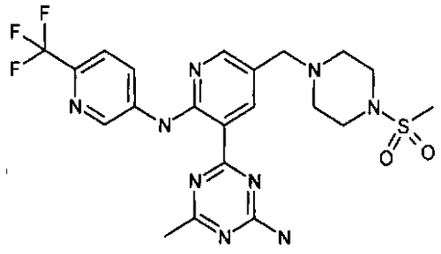
El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 35, Etapa 1 usando 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina, y aisló como un sólido amarillo (69%).

ETAPA 2. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

NH_3 2 M en 2-propanol (2.00 mL, 92 mmol) se agregó a N-(3-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (97 mg, 0.159 mmol) y la mezcla se selló y calentó a 90°C durante la noche. Después del enfriamiento, el precipitado se recolectó y secó para dar un sólido amarillo el cual se disolvió en DCM (3.00 mL, 46.6 mmol) y luego TFA (1.50 mL, 19.47 mmol) se agregó lentamente. La mezcla se agitó a ta durante 1 h y luego concentró, adsorbió en un tapón de gel de

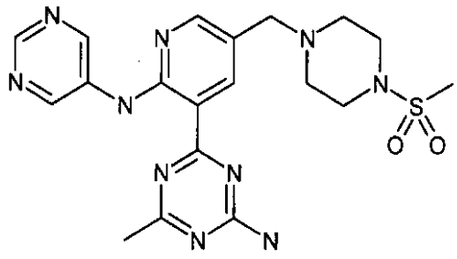
sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (DCM hasta MeOH al 10% en DCM) para dar N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina (18 mg, 0.036 mmol, 22.88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 495 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.10 (br. s., 1 H) 12.27 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.32 (br. s., 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.13 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.78 (br. s., 2 H) 7.31 (t, J=8.31 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 3.53 (s, 2 H) 3.12 (br. s., 4 H) 2.87 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 2.37 - 2.49 (m, 4 H).

EJEMPLO 37. 4-METIL-6-(5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)-2-(6-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



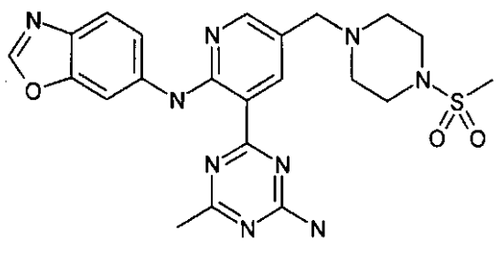
El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 35, usando 6-(trifluorometil)piridin-3-amina en la Etapa 1, y se aisló como un sólido amarillo (27%, dos etapas). CLEM (API-ES) m/z 524 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.49 (s, 1 H) 9.12 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.74 (dd, J=8.70, 2.05 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.97 (br. s., 1 H) 7.84 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 3.55 (s, 2 H) 3.12 (br. s., 4 H) 2.87 (s, 3 H) 2.48 - 2.50 (m, 4 H) 2.47 (s, 3 H).

EJEMPLO 38. 4-METIL-6-(5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)-2-(PIRIMIDIN-5-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 35, usando pirimidin-5-amina en la Etapa 1, y se aisló como un sólido amarillo (37%, dos etapas). CLEM (API-ES) m/z 457 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.12 (s, 1 H) 9.35 (s, 2 H) 8.81 (s, 1 H) 8.77 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.97 (br. s., 1 H) 7.81 (br. s., 1 H) 3.54 (s, 2 H) 3.11 (br. s., 4 H) 2.87 (s, 3 H) 2.50 (m, 4 H) 2.46 (s, 3 H).

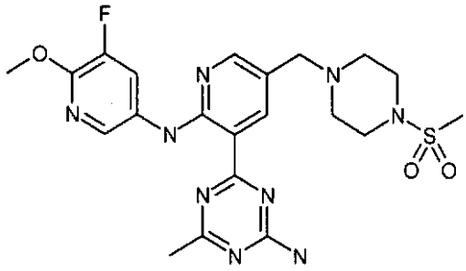
EJEMPLO 39. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]OXAZOL-6-AMINA.



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 35, usando benzo[d]oxazol-6-amina (Bionet Research Intermediates, UK) en la Etapa 1, y aisló como un sólido amarillo (35%, dos etapas). CLEM (API-ES) m/z 496 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.30 (s, 1 H) 8.75

(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.33 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.89 (br. s., 1 H) 7.78 (br. s., 1 H) 7.67 - 7.75 (m, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 1 H) 3.52 (s, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 3.12 (br. s., 4 H) 2.87 (s, 3 H) 2.47 (s, 4 H).

EJEMPLO 40. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

Una mezcla de 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 51) (20 g, 52.0 mmol), ácido 5-((4-(tert-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (Ejemplo 34, Etapa 3) (21.15 g, 62.4 mmol), acetato de potasio (8.12 mL, 130 mmol), y Amphos (bis((4-dimetilaminofenil)fosfina de di-tert-butilo)dicloropaladio (II) (Aldrich, St. Louis, MO) (1.913 g, 2.70 mmol) en p-Dioxano (300 mL, 3528 mmol) y agua (60 mL, 52.0 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 L se agitó a 100°C durante la noche. La solución se dividió entre agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, lavó con agua, secó sobre Na_2SO_4, filtró y concentró in vacuo para dar el producto crudo el cual se adsorbió en gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una

columna de gel de sílice pre-empacada Redi-Sep® (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) (330 g) eluyó con un gradiente de EtOAc al 10% hasta 50% en hexano para dar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (25.2 g, 39.1 mmol, 75% de rendimiento). m/z (ESI, ión positivo) m/z 644 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

Una solución de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (25 g, 38.8 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem LLC, Monmouth NJ) (8.28 g, 58.3 mmol) en tetrahidrofurano (400 mL, 38.8 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 L secado al horno equipado con entrada N_2 se agitó a una temperatura entre -5°C y -10°C y se trató gota a gota con una solución 1.0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (117 mL, 117 mmol). La solución rosa oscura se agitó entre -5°C y -10°C durante 1 h. La reacción se apagó con agua (100 mL) y NH_4Cl (100 mL) y diluyó con EtOAc (350 mL). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y concentraron in vacuo para dar el producto crudo el cual se adsorbió en gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada Redi-Sep® (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) (330 g) eluyó con un gradiente de EtOAc al 10% hasta 50% en hexano para dar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-

1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (26.8 g, 35.0 mmol, 90 % de rendimiento). m/z (ESI, ión positivo) m/z 766 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(PIPERAZIN-1-ILMETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (25 g, 32.6 mmol) en diclorometano (150 mL, 32.6 mmol) y ácido trifluoroacético (150 mL, 2019 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en DCM y neutralizó cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y concentraron in vacuo para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (20 g, 30.0 mmol, 92% de rendimiento). El producto crudo se tomó en la siguiente etapa sin purificación.

ETAPA 4: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 L equipado con un termómetro se cargó con 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (25.1 g, 37.7 mmol)

en diclorometano (500 mL, 37.7 mmol). La suspensión se agitó a -15°C y trató con gota a gota con trietilamina (52.4 mL, 377 mmol). La solución resultante se trató con cloruro de metansulfonilo (8.92 mL, 113 mmol) y agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla resultante se sonicó y el sólido se filtró, lavó con agua y secó in vacuo para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (26.5 g, 35.6 mmol, 94% de rendimiento). m/z (ESI, ión positivo) m/z 744 $(M+H)^+$.

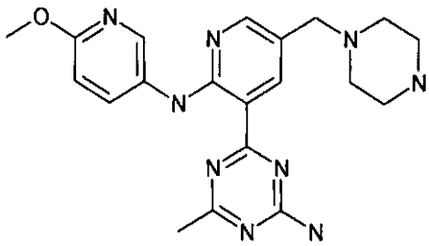
ETAPA 5: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un matraz de 500 mL de 3 cuellos equipado con agitador de domo, termopar y entrada de nitrógeno se cargó con 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (26.9 g, 36.2 mmol) y TFA (175 mL). La disolución de sólidos fue exotérmica. Durante la disolución completa, la solución se calentó hasta 45°C y ácido trifluorometansulfónico (16.06 mL, 181 mmol) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se enfrió hasta 20°C.

Un matraz de 2 L separado equipado con agitador de domo y termopar se cargó con 500 mL de ácido cítrico de trisodio al 10% en peso (ac) y enfrió hasta 0°C. La mezcla de reacción se agregó gota a gota a la solución acuosa enfriada. El producto se precipitó de la solución, DCM se agregó, y la mezcla espesa se

agitó a 20°C durante 16 h. El sólido se recolectó por filtración y lavó con agua luego etanol y secó bajo presión reducida para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (15.06 g, 83%) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión positivo) m/z 504 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.96 (s, 1 H); 8.73 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.42 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.37 (dd, J=12.72, 2.15 Hz, 1 H); 8.26 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.93 (br. s., 1 H); 7.78 (br. s., 1 H); 3.93 (s, 3 H); 3.50 (s, 2 H); 3.11 (br. s., 4 H); 2.87 (s, 3 H); 2.45 - 2.49 (m, 4 H); 2.44 (s, 3 H).

EJEMPLO 41. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(PIPERAZIN-1-ILMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA.



ETAPA 1. 4-((6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

LiHMDS (1.519 mL, 1.0 M en THF, 1.519 mmol) se agregó a una solución agitada de 4-((6-fluoro-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.220 g, 0.506 mmol) y 5-amino-2-metoxipiridina (0.094 g, 0.759 mmol) en THF (3.00 mL, 36.6 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (ac) y agua (10 mL cada uno) y diluyó con

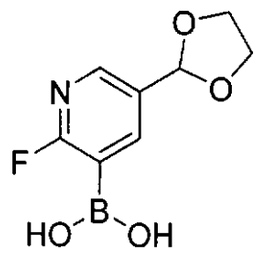
acetato de etilo (10 mL). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, concentraron y purificaron por cromatografía de columna instantánea (Sistema ISCO Combiflash, Teledyne ISCO, Lincoln, NE, hexanos hasta acetatos de etilo al 50% en hexanos) para dar 4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.133 g, 49%) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 538 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.42 (s, 1 H) 8.81 (br. s., 1 H) 8.36 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.27 (br. s., 1 H) 8.10 (dd, J=8.71, 2.64 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.50 (s, 2 H) 3.43 (br. s., 4 H) 2.67 (s, 3 H) 2.66 (br. s., 3 H) 2.42 (br. s., 4 H) 1.45 (s, 9 H).

ETAPA 2. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(PIPERAZIN-1-ILMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

TFA (2 mL, 26.0 mmol) se agregó a una mezcla agitada de 4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (66 mg, 0.123 mmol) en DCM (2. mL, 31.1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y re-diluyó con DCM, $NaHCO_3$ (ac) y agua (10 mL cada uno). La capa acuosa separada se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron. El producto crudo se trató con amoniaco (solución 2.0 M en 2-propanol, 2.00 mL, 92 mmol) y la mezcla se selló y calentó a 90°C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró, adsorbió en un

tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (DCM hasta MeOH al 10% en DCM) seguido por lavado del sólido aislado con éter y acetato de etilo para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (2.5 mg, 6.14 µmol, 13.45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 408 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.74 (br. s., 1 H) 8.69 (br. s., 1 H) 8.55 (br. s., 1 H) 8.19 (br. s., 1 H) 8.16 (br. s., 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.72 (br. s., 1 H) 6.82 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 3.94 - 4.21 (m, 2 H) 3.84 (br. s., 3 H) 3.42 (d, J=13.50 Hz, 4 H) 2.84 (br. s., 4 H) 2.40 - 2.45 (m, 3 H) 2.32 (br. s., 1 H).

EJEMPLO 42. ACIDO 5-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-ILBORÓNICO



ETAPA 1. 5-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDINA

El 6-Fluoronicotinaldehído (Asymchem Laboratories, Inc., Morrisville, NC, 3.035 g, 24.26 mmol) se suspendió en tolueno (80 mL) y etilen glicol (1.40 mL, 25.1 mmol) y ácido p-toluensulfónico (Acros Organics, Geel, Belgium, 12% en ácido acético, 0.15 mL) se agregó. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (120°C) y agitó bajo nitrógeno durante 20 minutos. En este tiempo, el condensador de reflujo se reemplazó con una trampa

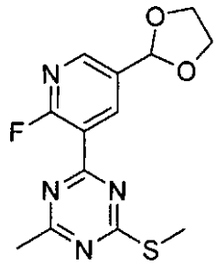
Dean-Stark, y se continuó agitando a 120°C durante 25 minutos. Luego, la reacción se enfrió y diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (20 mL) (antes se enfrió hasta temperatura ambiente). La reacción luego se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (30 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (alrededor de 7.62 cm (3 pulgadas), 40:1 DCM / MeOH hasta 30:1 DCM / MeOH) para proporcionar 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoropiridina (3.858 g), la cual se tomó en la siguiente etapa. EM (ESI ión pos.) m/z 170 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. ACIDO 5-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-ILBORÓNICO

La diisopropilamina (4.60 mL, 32.5 mmol) se disolvió en THF (80 mL) y enfrió en un baño de agua con hielo. Luego, solución de n-butilitio (1.6 M en hexanos, 21.0 mL, 33.6 mmol) se agregó por medio de jeringa. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió hasta - 78°C y 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoropiridina (3.73 g, 22.1 mmol) se agregó como una solución en THF (12 mL) gota a gota durante 5 minutos por medio de jeringa, seguido por un enjuague de THF (4 mL). La reacción se agitó a -78°C bajo nitrógeno durante 1 hora, y luego borato de triisopropilo (Fluka 98+%, 8.0 mL, 34.9 mmol) se agregó por medio de jeringa, y la reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente. Después de 4.5 horas, la reacción se apagó con NaOH 1 N (75 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se trató con HCl 5 N para disminuir el pH hasta entre 6 y 7. La fase acuosa se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. HCl 5 N se agregó a la fase acuosa

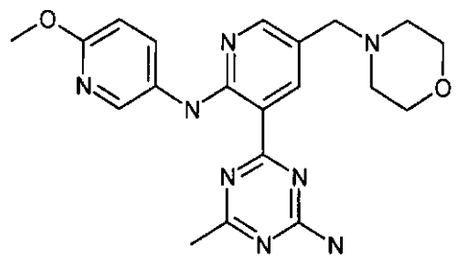
para disminuir el pH hasta alrededor de 5, y la extracción se continuó con 10:1 DCM / MeOH. Los extractos orgánicos se combinaron, concentraron y secaron bajo alto vacío para dar ácido 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (3.165 g, 91% de pureza, 61% de rendimiento durante 2 etapas). EM (ESI ión pos.) m/z 214 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 43. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA.



El 1,4-Dioxano (16 mL) y agua (3.3 mL) se agregaron a una mezcla de ácido 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (0.715 g, 3.53 mmol), 2-cloro-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (0.682 g, 3.88 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.408 g, 0.353 mmol), y Na_2CO_3 (0.935 g, 8.82 mmol) y la suspensión se calentó a 90°C durante 2 h. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró, lavó con EtOAc (2 x 20 mL), y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (hexanos hasta acetato de etilo al 30% en hexanos) para dar 2-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoropiridin-3-il)-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (0.5259 g, 1.706 mmol, 48.3 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (API-ES) m/z 309 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 44. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 5-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-AMINA

LiHMDS (1.0 M en THF, 4.14 mL, 4.14 mmol) se agregó a una solución agitada de 2-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoropiridin-3-il)-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (0.425 g, 1.379 mmol) y 5-amino-2-metoxipiridina (0.257 g, 2.068 mmol) en THF (3.00 mL, 36.6 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (ac) y agua (10 mL cada uno) y diluyó con acetato de etilo (10 mL). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, concentraron y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (ISCO CombiFlash®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE, hexanos hasta acetatos de etilo al 50% en hexanos) para dar 5-(1,3-dioxolan-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amina (35 mg, 0.085 mmol, 6.15 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 413 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)NICOTINALDEHÍDO

El HCl acuoso 2 M (1.50 mL, 3.00 mmol) se agregó a una solución agitada de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-

il)-3-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amina (35 mg, 0.085 mmol) en THF (3.00 mL, 36.6 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. Un precipitado amarillo se forma gradualmente. Los solventes volátiles se minimizaron y el precipitado se recolectó y secó para dar 6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)nicotinaldehído (27 mg, 0.073 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 369 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-2-AMINA

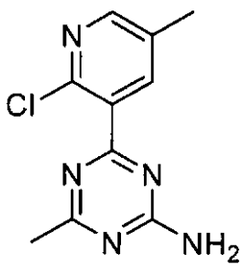
La morfolina (0.018 mL, 0.204 mmol) y unas pocas gotas de AcOH (3.88 µL, 0.068 mmol) se agregaron a una suspensión agitada de 6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)nicotinaldehído (25 mg, 0.068 mmol) en EtOH (3.00 mL, 51.4 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se trató con cianoborohidruro de sodio (4.26 mg, 0.068 mmol) y agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc (10mL cada uno). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar el producto crudo el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (ISCO CombiFlash®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE, DCM hasta DCM al 10% en MeOH) para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-5-(morfolinometil)piridin-2-amina (19 mg, 0.043 mmol, 63.7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 440 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-

(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla agitada de N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-5-(morfolinometil)piridin-2-amina (19 mg, 0.043 mmol) en NH_3/iPrOH 2.0 M (3.0 mL) se selló y calentó a 90°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empaçada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (DCM hasta MeOH al 5% en DCM) para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(morfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (6.00 mg, 0.015 mmol, 34.0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 409 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, con una gota de d6-DMSO) δ 11.69 (br. s., 1 H) 8.76 (br. s., 1 H) 8.39 (br. s., 1 H) 8.23 (br. s., 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 6.77 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 5.92 (br. s., 2 H) 3.93 (br. s., 3 H) 3.49 (br. s., 2 H) 2.55 (br. s., 3 H) 2.50 (br. s., 4 H) 2.23 (br. s., 4 H).

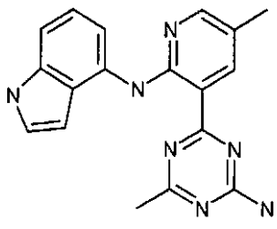
EJEMPLO 45. 4-(2-CLORO-5-METILPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.350 g, 2 mmol), ácido 2-cloro-5-metilpiridin-3-ilborónico (combi-blocks número de catalogo BB-3511) (0.6 g, 3 mmol), carbonato de sodio,

monohidrato, cristal (J.T. Baker número de catalogo 3600-01) (0.450 g, 7 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (Strem chemicals número de catalogo 46-Z150) (0.3 g, 0.2 mmol). El 1,2-dimetoxietano desgasificado (Aldrich catalogo #255527) (11 mL, 109 mmol) y agua (1 mL, 2 mmol) se agregaron a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suecia) a 90°C durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Celite® (tierra diatomácea) y lavó con acetato de etilo. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (40 g), eluyó con un gradiente de NH_3/MeOH 2M al 5 % hasta 10% en diclorometano, para proporcionar 4-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.210 g, 36% de rendimiento).

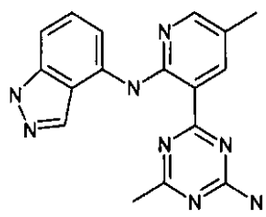
EJEMPLO 46. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-METILPIRIDIN-2-IL)-1H-INDOL-4-AMINA



El procedimiento experimental para este compuesto fue el mismo como el Ejemplo 22, Etapa 2 usando 4-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 1H-indol-4-amina (Bionet Research, Cornwall, RU). CLEM (API-ES) m/z 332 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.84 (s, 1 H); 11.34 (s, 1 H); 8.62 (d, J=1.17 Hz, 1 H); 8.24 (d, J=0.59 Hz, 1 H); 8.14 (d,

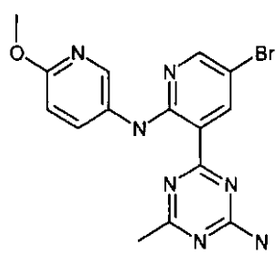
J=0.59 Hz, 1 H); 7.84 (d, J=0.59 Hz, 1 H); 7.33 (br. s., 1 H); 7.05 (s, 1 H); 7.04 (d, J=3.33 Hz, 1 H); 6.65 (d, J=1.17 Hz, 1 H); 3.17 (d, J=2.74 Hz, 3 H); 3.16 (br. s., 3 H).

EJEMPLO 47. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-METILPIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



El procedimiento experimental para este compuesto fue el mismo como el Ejemplo 22, Etapa 2 usando 4-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 1H-indazol-4-amina. CLEM (API-ES) m/z 333 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.08 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 12.12 (br. s., 1 H); 8.64 (br. s., 1 H); 8.28 (dd, J=3.81, 2.05 Hz, 1 H); 8.14 (d, J=5.28 Hz, 2 H); 7.74 (br. s., 2 H); 7.31 (d, J=7.63 Hz, 1 H); 7.32 (br. s., 1 H); 7.13 (d, J=12.91 Hz, 1 H); 3.32 (d, J=1.37 Hz, 6 H).

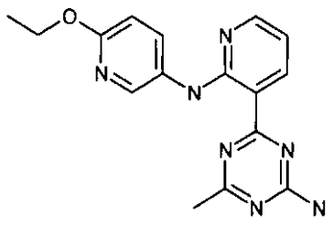
EJEMPLO 48. 4-(5-BROMO-2-(4-METOXIFENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



Este compuesto se sintetizó en 2 etapas siguiendo los

procedimiento del Ejemplo 45 y Ejemplo 31, Etapa 4 utilizando ácido 5-bromo-2-fluoropiridin-3-ilborónico (Combi-Blocks, Inc.) y 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina en la primera etapa. CLEM (API-ES) m/z 387/389 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.70 (d, J=1.17 Hz, 1 H); 8.84 (br. s., 1 H); 8.49 (d, J=4.30 Hz, 1 H); 8.37 (br. s., 1 H); 8.07 (dd, J=4.21, 1.86 Hz, 1 H); 7.81 (br. s., 1 H); 6.84 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 3.84 (br. s., 3 H); 2.50 (d, J=0.98 Hz, 3 H).

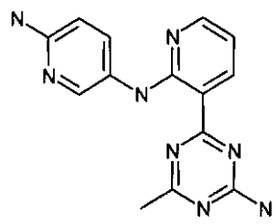
EJEMPLO 49. 4-(2-(6-ETOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



La 4-(2-Fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.100 g, 0.49 mmol), 5-amino-2-etoxipiridina (Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA), 1,4-Dioxano (0.75 mL, 8.8 mmol), (Aldrich, St. Louis, MO) y HCl acuoso 2 N (0.24 mL, 0.49mmol) se agregaron a un matraz de fondo redondo de 50 mL. La suspensión se agitó a 100°C durante la noche. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (40 g), eluyó con un gradiente de metanol al 5% hasta 20% en diclorometano para dar 4-(2-(6-etoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina. CLEM (API-ES) m/z 324 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.80 (br. s., 1 H); 8.83 (br. s., 1 H); 8.27 (d, J=4.11 Hz, 1 H); 8.26 (d, J=4.11

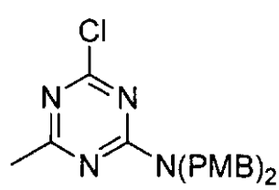
Hz, 1 H); 8.11 (br. s., 1 H); 7.82 (dd, J=2.93, 1.56 Hz, 1 H); 8.81 (d, J=4.11 Hz, 1 H); 6.92 (br. s., 1 H); 6.86 (d, J=9.39 Hz, 1 H); 4.28 - 4.37 (m, 2 H); 2.44 (br. s., 3 H); 1.33 (t, J=7.04 Hz, 3 H).

EJEMPLO 50. N5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49, utilizando 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 2,5-diaminopiridina (Aldrich). CLEM (API-ES) m/z 295 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.52 (s, 1 H); 8.75 (d, J=7.83 Hz, 1 H); 8.74 (dt, J=7.83, 1.08 Hz, 1 H); 8.34 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.27 (d, J=1.76 Hz, 1 H); 8.26 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.87 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 7.88 (dt, J=9.00, 1.08 Hz, 1 H); 7.68 (br. s., 1 H); 6.83 (dd, J=7.82, 4.70 Hz, 1 H); 6.62 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 2.42 (s, 3 H).

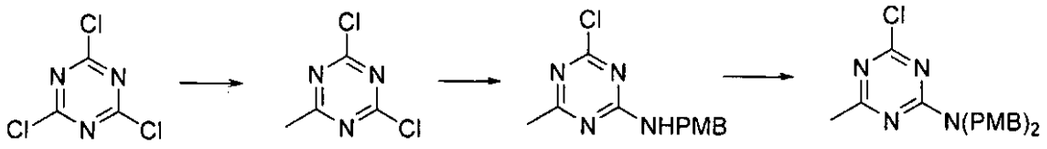
EJEMPLO 51. 4-CLORO-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El carbonato de cesio (0.860 mL, 10.74 mmol) se agregó a una mezcla de 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.10 g, 7.61

mmol) y 1-(Clorometil)-4-metoxibenceno (1.10 mL, 8.11 mmol) en DMF (8.0 mL) a ta. Después de 40 min, más 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1.10 mL, 8.11 mmol) se agregó. Después de otra 1 h, más carbonato de cesio (0.860 mL, 10.74 mmol) se agregó. Después de otros 30 min, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea). El filtrado se transfirió a un embudo separador, diluyó con más EtOAc, y lavó con agua (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y concentró. La mezcla espesa resultante se filtró y lavó con 1:1 hexano-EtOAc. El filtrado se purificó por cromatografía en sílice usando DCM al 5 hasta 100% en hexano para dar el producto como un sólido blanco suave (1.8 g). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{20}H_{21}ClN_4O_2$: 384.1; encontrado: 385.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (t, J=8.12 Hz, 4 H); 6.81 - 6.95 (m, 4 H); 4.74 (s, 2 H); 4.69 (s, 2 H); 3.81 (s, 6 H); 2.45 (s, 3 H).

EJEMPLO 51 PROCEDIMIENTO ALTERNATIVO



ETAPA 1. 2,4-DICLORO-6-METIL-1,3,5-TRIAZINA

A un reactor de 5 L se agregó 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (180 g, 976 mmol) y DCM (180 mL). A la solución enfriada a 0°C en un baño de hielo seco se agregó bromuro de metilmagnesio (390 mL, 1171 mmol) durante 30 min mientras que la temperatura de reacción se mantuvo debajo de ta. Después de la adición, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua con hielo para

mantener la temperatura interna estable a 20°C. Después de que la mezcla se agitó durante la noche a ta, se enfrió hasta -20°C y se apagó lentamente con agua con hielo (500 mL) (la temperatura interna se controló debajo de 0°C). La mezcla se permitió calentar hasta ta y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se lavó con agua (500 mL), y concentro para proporcionar 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (127 g, 774 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido que se llevo a la siguiente etapa.

ETAPA 2. 4-CLORO-N-(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

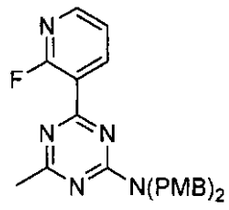
A una solución de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (190 g, 1159 mmol) en DMF (1500 mL) se agregó (4-metoxifenil)metanamina (159 g, 1159 mmol) lentamente en 15 min mientras que la temperatura se controló debajo de 20°C. Esto fue seguido por la adición de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (222 mL, 1274 mmol) lentamente durante 15 min. Después de la terminación de la reacción, EtOAc (2000 mL) se agregó y la mezcla se lavó con salmuera diluida (200mL de NaCl saturado más 500 mL de agua), agua (500 mL), NH_4Cl saturado (250mL), y finalmente agua (250 mL). La capa orgánica se concentró para proporcionar 4-cloro-N-(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina como un sólido (290.5 g, 1097 mmol, 95 % de rendimiento). m/z 265.2 (M+H).

ETAPA 3. 4-CLORO-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A una solución de 4-cloro-N-(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (160 g, 604 mmol) en DMF (800 mL) a 0°C, se agregó hidruro de sodio (18.86 g, 786 mmol) lentamente durante 5

min. El 1-(Clorometil)-4-metoxibenceno (91 mL, 665 mmol) se agregó lentamente durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 -5°C durante 30 min y permitió calentar hasta temperatura ambiente 25°C. Después de 1 h, agua fría (2.5 L) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla espesa resultante se filtró, lavó con agua (150mL, x2) y secó para proporcionar 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina como un sólido (215.3 g, 559 mmol, 93 % de rendimiento). CLEM (ES, pos.): Calculado para $C_{20}H_{21}ClN_4O_2$: 384.1; encontrado: 385.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (t, J=8.12 Hz, 4 H); 6.81 - 6.95 (m, 4 H); 4.74 (s, 2 H); 4.69 (s, 2 H); 3.81 (s, 6 H); 2.45 (s, 3 H).

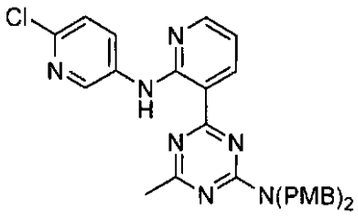
EJEMPLO 52. 4-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



Una mezcla de acetato de potasio (0.38 g, 3.87 mmol), ácido 2-fluoro-3-piridinborónico (0.28 g, 1.987 mmol) y 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.60 g, 1.559 mmol) en DCM (8.0 mL) se evaporó bajo nitrógeno hasta la sequedad. THF (5.0 mL) se agregó seguido por la adición de dicloruro de bis[4-(di-tert-butilfosfino)-N,N-dimetilanilin]paladio (Am-phos) (0.060 g, 0.085 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 80°C. Después de 1 h, EtOH (5 mL) se agregó y se continuó calentando durante la noche. La

mezcla se enfrió hasta ta. Agua (10 mL) y DCM (10 mL) se agregaron. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. La solución se filtró y concentró in vacuo. El aceite anaranjado se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía eluido con 2:1 hexano-acetona para proporcionar 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (80 mg, 0.180 mmol, 11.52 % de rendimiento) como una espuma blanca. CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{25}H_{24}FN_5O_2$: 445.2; encontrado: 446.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 - 8.62 (m, 1 H); 7.86 - 7.99 (m, 1 H); 7.27 - 7.36 (m, 1 H); 7.23 (dd, J=8.31, 4.99 Hz, 4 H); 6.87 (t, J=8.51 Hz, 4 H); 3.81 (s, 3 H) 4.81 (s, 4 H); 3.80 (s, 3 H); 2.55 (s, 3 H).

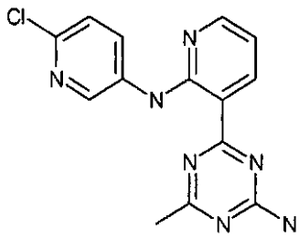
EJEMPLO 53. 4-(2-(6-CLOROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



LHMDS 1.0 M en THF (600 µL, 0.600 mmol) se agregó a una solución de 5-amino-2-cloropiridina (49 mg, 0.381 mmol) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (80 mg, 0.180 mmol) en THF (4 mL) bajo nitrógeno a ta. Una mezcla anaranjada oscura se forma. Después de 1.5 h, la mezcla se calentó hasta alrededor de 50°C. Después de la noche, más 5-amino-2-cloropiridina (49 mg, 0.381 mmol) y LHMDS

(600 µL, 0.600 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se calentó durante otras 2 h y enfrió hasta ta. La mezcla se neutralizó con HCl (5 N, 0.3 mL) y diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM dos veces y el orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 y concentró. El residuo se purificó en sílice (EtOAc al 10-80% en hexano) para dar un aceite amarillo (70 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{30}H_{28}FN_7O_2$: 553.2; encontrado: 554.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.19 (s, 1 H); 8.84 (dd, J=7.83, 1.76 Hz, 1 H); 8.47 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.33 (dd, J=4.70, 1.76 Hz, 1 H); 8.26 (dd, J=8.71, 2.84 Hz, 1 H); 7.16 - 7.24 (m, 5 H); 6.80 - 6.91 (m, 5 H); 4.84 (s, 4 H); 3.80 (d, J=5.87 Hz, 6 H); 2.59 (s, 3 H).

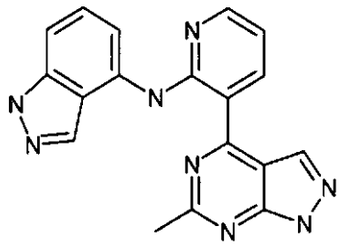
EJEMPLO 54. 4-(2-(6-CLOROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



Una solución de 4-(2-(6-cloropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg, 0.126 mmol) en TFA (10 mL) se calentó hasta 80°C. Después de 24 h, la mezcla se concentró hasta una mezcla espesa. Agua (5 mL) se agregó, seguido por la adición de Na_2CO_3 en lotes hasta que el pH fue básico. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua, luego MeOH, para dar el producto como un sólido café (39 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{14}H_{12}ClN_7$: 313.1; encontrado: 314.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.16 (s, 1 H); 8.87 (d,

J=2.74 Hz, 1 H); 8.82 (dd, J=7.83, 1.76 Hz, 1 H); 8.48 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 8.39 (dd, J=4.50, 1.76 Hz, 1 H); 7.92 (br. s., 1 H); 7.78 (br. s., 1 H); 7.46 (d, J=8.61 Hz, 1 H); 7.01 (dd, J=7.83, 4.70 Hz, 1 H); 2.44 (s, 3 H).

EJEMPLO 55. N-(3-(6-METIL-1H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



ETAPA 1. N-(3-(6-METIL-1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-1H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-IL)-2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-2H-INDAZOL-4-AMINA

Una solución de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (80.2 mg, 369 µmol) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (112.0 mg, 357 µmol) en THF (1.0 mL) se agitó en un baño de hielo y se trató gota a gota con LHMDS (1.0 M en THF, 1.1 mL, 3 equiv.). La mezcla se agitó durante 45 min y luego se apagó con agua (0.1 mL). La mezcla se extrajo en EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso saturado, secó ($MgSO_4$) y concentró para dar un residuo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc / hexano al 25-30%) para dar N-(3-(6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (56.9 mg, 31.2% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.97 (br. s, 1 H); 8.43 - 8.53 (m, 1 H); 8.30 - 8.42 (m,

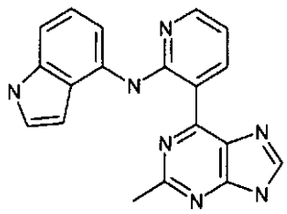
3 H); 7.96 (br. s., 1 H); 7.38 - 7.48 (m, 1 H); 7.34 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 6.94 - 7.03 (m, 1 H); 6.16 (d, J=10.17 Hz, 1 H); 5.71 (d, J=9.00 Hz, 1 H); 4.14 (d, J=9.98 Hz, 2 H); 3.73 - 3.95 (m, 2 H); 3.04 (s, 3 H); 2.58 - 2.76 (m, 1 H); 2.26 - 2.39 (m, 1 H); 1.94 - 2.25 (m, 4 H); 1.59 - 1.93 (m, 6 H). m/z (ESI, +vo) 511.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N-(3-(6-METIL-1H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

Una solución de N-(3-(6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (56.9 mg, 111 µmol) en DCM (1 mL) y MeOH (2 mL) se trató con ácido (+/-)-10-canforsulfónico (57 mg, 2.2 equiv.) y agitó durante 16 h. CLEM indica la monodesprotección limpia con solamente una cantidad pequeña del compuiesto desprotegido completamente. El ácido (+/-)-10-canforsulfónico adicional (57 mg, 2.2 equiv.) se agregó y la solución se agitó a 60°C durante 1 h después de cuya reacción de tiempo se completó. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía de intercambio de iones SCX lavó con MeOH y eluyo completamente con NH_3 / MeOH 2 N para dar N-(3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina (35 mg, 87% de rendimiento) como un sólido café. ^1H RMN de base libre de esta manera obtenida da señales amplias, así una cantidad pequeña se convirtió a la sal HCl para mejor análisis ^1H RMN al disolver en MeOH que contiene 2 gotas de HCl acuoso 2 M seguido por concentración hasta la sequedad. sal de HCl: ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 14.18 (br. s., 1 H); 11.38 (s, 1 H); 10.43 (s, 1 H); 9.76 (s, 1 H); 9.42 (d, 1 H); 9.04 (s, 1 H); 8.64 (d, 1 H);

8.46 (s, 1 H); 7.85 - 7.98 (m, 2 H); 7.69 (d, J=9.54 Hz, 1 H); 2.14 (s, 3 H). m/z (ESI, +vo) 343.0 $(M+H)^+$.

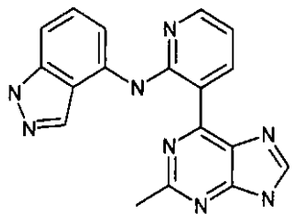
EJEMPLO 56. N-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDOL-4-AMINA



La 6-(2-Fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (270 mg, 0.862 mmol) y 4 aminoindol (159.3 mg, 1.205 mmol) se suspendieron en EtOH (5.0 mL) y luego ácido clorhídrico acuoso, (5 N, 0.21 mL, 1.1 mmol) se agregó. El matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo, colocado en un baño de aceite precalentado (100°C), y agitó durante 3 horas. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, diluyó con amoniaco 2 N en MeOH (4.0 mL), y dejó reposar durante la noche. Luego, el material se concentró, trató con DMF y filtró. El sólido se lavó con DCM, y el filtrado se concentró y purificó en HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y filtraron a través de un tapón de gel de sílice (alrededor de 2.54 cm (1 pulgada)) con 10:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH para dar N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indol-4-amina (13.7 mg, 5%). EM (ESI ión pos.) m/z 342 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 13.60 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 9.77 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 8.61 (s,

1H), 8.37 (dd, J = 4.69 Hz, 1.76 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 6.85 Hz, 1.56 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 2.64 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.82 Hz, 4.69 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.92 (s, 3H).

EJEMPLO 57. N-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

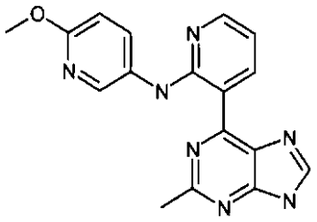


La 6-(2-Fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (24.9 mg, 0.079 mmol) y 1H-indazol-4-amina (Bionet Research, Cornwall, RU, 13.8 mg, 0.104 mmol) se suspendieron en EtOH (0.9 mL) y ácido clorhídrico acuoso (5 M, 0.020 mL, 0.10 mmol) se agregó. El matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (100°C), y la reacción se agitó durante 90 minutos. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y trató con amoniaco 2 N en MeOH. En un matraz separado, 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (295 mg, 0.943 mmol) y 1H-indazol-4-amina (Bionet Research, Cornwall, RU, 173.3 mg, 1.302 mmol) se suspendieron en EtOH (9.5 mL) y ácido clorhídrico, (5 N, 0.23 mL, 1.2 mmol) se agregó. El matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (100°C) y agitó durante 75 minutos. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y trató con amoniaco 2 N en MeOH (4.8 mL).

Las dos reacciones se combinaron, concentraron, diluyeron

con DMF y DCM, y filtraron. El filtrado se concentró y purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y filtraron a través de un filtro de gel de sílice (alrededor de 2.54 cm (1 pulgada), 10:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH) para dar N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina (33.9 mg, 10% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 343 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 13.12 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 4.50 Hz, 1.76 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.43 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.83 Hz, 4.69 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H).

EJEMPLO 58. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1. 6-METOXI-N-(3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)PIRIDIN-3-AMINA

Una solución de 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (190 mg, 606 µmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (94.1 mg, 758 µmol) (Aldrich, St. Louis, MO) en THF (2.0 mL) se enfrió en un baño de hielo y trató con LiHMDS (3.0 mL, 3.0 mmol)(un 1.0 M en solución THF). Una solución rojo sangre se obtuvo. La mezcla se agitó durante 1 h, y luego se

apagó con agua (0.1 mL). La mezcla se extrajo en EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso saturado, concentró y purificó por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc / hexano al 25 hasta 50%; banda amarilla de la columna) para dar 6-metoxi-N-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)piridin-3-amina (96.3 mg, 38.0% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.50 (s, 1 H); 9.72 (dd, J=7.82, 1.71 Hz, 1 H); 8.87 (s, 1 H); 8.53 (d, J=2.69 Hz, 1 H); 8.32 (dd, J=4.65, 1.96 Hz, 1 H); 8.18 (dd, J=8.93, 2.81 Hz, 1 H); 7.01 (dd, J=7.82, 4.65 Hz, 1 H); 6.85 (d, J=9.05 Hz, 1 H); 5.80 - 5.89 (m, 1 H); 3.97 - 4.12 (m, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 3.67 - 3.82 (m, 1 H); 2.89 (s, 3 H); 2.27 - 2.38 (m, 1 H); 1.93 - 2.12 (m, 2 H); 1.72 - 1.88 (m, 1 H); 1.55 - 1.70 (m, 2 H). m/z (ESI, +vo) 418.1 $(M+H)^+$.

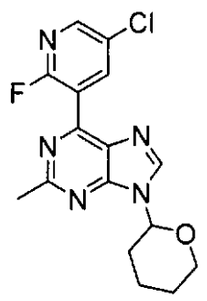
ETAPA 2. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA

Una solución de 6-metoxi-N-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)piridin-3-amina (95.3 mg, 228 µmol) en HCl acuoso 2 N (2.0 mL, 4 mmol) se calentó brevemente a 100°C en un baño de aceite, y luego el calentador se apagó y la mezcla se permitió enfriar lentamente. La solución se concentró y purificó por cromatografía de intercambio de iones SCX lavada con MeOH y eluido completamente con NH_3/MeOH 2 N para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (72 mg, 95% de rendimiento) como un sólido anaranjado. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.60 (br. s., 1 H); 12.68 (s, 1 H); 9.80 (dd, J=7.82, 1.96 Hz, 1 H); 8.60 (s, 1 H); 8.54 (d, J=2.69 Hz, 1 H); 8.31 (dd, J=4.65, 1.96 Hz, 1 H); 8.20 (dd, J=8.92, 2.81 Hz, 1

000183

H); 7.00 (dd, J=7.95, 4.77 Hz, 1 H); 6.85 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 2.86 (s, 3 H). m/z (ESI, +vo) 334.0 $(M+H)^+$.

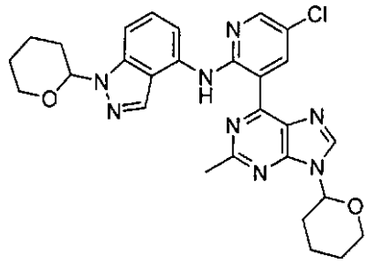
EJEMPLO 59. 6-(5-CLORO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA



La 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (0.500 g, 1.979 mmol) y ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-3-ilborónico (1.388 g, 7.91 mmol) (Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA) en THF (25 ml) se agregaron a un matraz de fondo redondo de 100 mL. El acetato de potasio (0.583 g, 5.94 mmol) se agregó a la mezcla, seguido por agua (1 mL). La mezcla se evacuó, luego rellenó con gas de nitrógeno. Luego bis((4-dimetilaminofenil)fosfina de di-tert-butilo)dicloropaladio (II) (0.050 g) (Aldrich, St. Louis, MO) se agregó en la mezcla. La mezcla se evacuó, luego rellenó con gas de nitrógeno. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo, luego colocó en un baño de aceite pre-calentado (90°C) y permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CLEM, el cual muestra el producto deseado en su mayor parte. La mezcla de reacción se permitió enfriar hasta temperatura ambiente, diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con Na_2CO_3 acuoso saturado (1 x 20 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un

aceite color canela. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE, Redi-Sep (120 g), eluyó con un gradiente de EtOAc al 1% hasta 40% en CH_2Cl_2, para dar 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (0.502 g, 1.443 mmol, 73.0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 - 8.45 (m, 1 H); 8.27 - 8.33 (m, 2 H); 5.79 - 5.92 (m, 1 H); 4.14 - 4.26 (m, 1 H); 3.74 - 3.91 (m, 1 H); 2.89 (s, 3 H); 1.96 - 2.25 (m, 3 H); 1.63 - 1.91 (m, 3 H). m/z (ESI, +vo) 348 $(M+H)^+$.

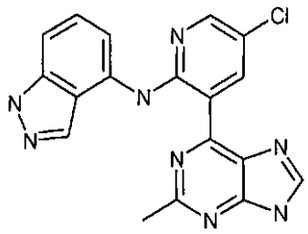
EJEMPLO 60. N-(5-CLORO-3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)-1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



Una solución de 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (75.3 mg, 217 µmol) y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (49.4 mg, 227 µmol) en THF (1.0 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con LiHMDS en THF (0.68 mL de solución 1.0 M, 3 equiv.)

dando una solución roja oscura. La mezcla se agitó durante 45 min y luego se apagó con agua (0.1 mL). La extracción en EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso saturado, secado ($MgSO_4$) y concentración da un aceite amarillo oscuro. La purificación por cromatografía instantánea en sílice eluido con EtOAc / hexano al 40% da N-(5-cloro-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (96.8 mg, 82.0% de rendimiento) (banda amarilla en la columna) como un sólido amarillo brillante. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.70 (br. s., 1 H); 9.82 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.21 - 8.40 (m, 3 H); 8.06 (dd, J=7.53, 1.66 Hz, 1 H); 7.42 (t, J=8.02 Hz, 1 H); 7.20 - 7.30 (m, 1 H); 5.87 (dd, J=10.47, 2.25 Hz, 1 H); 5.72 (dd, J=9.59, 2.54 Hz, 1 H); 4.15 - 4.28 (m, 1 H); 4.02 - 4.12 (m, 1 H); 3.70 - 3.88 (m, 2 H); 3.00 (s, 3 H); 2.52 - 2.71 (m, 1 H); 1.98 - 2.27 (m, 5 H); 1.58 - 1.92 (m, 6 H). m/z (ESI, +vo) 545.1 $(M+H)^+$.

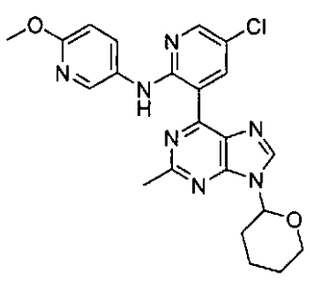
EJEMPLO 61. N-(5-CLORO-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



Una solución de N-(5-cloro-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (96.8 mg, 178 µmol) en DCM / MeOH (4.0 mL, 1:1) se trató con ácido (+/-)-10-canforsulfónico (91 mg, 391 µmol) y la mezcla agitada se colocó en un baño de aceite a 40°C.

El calentador se apagó y la mezcla se agitó durante 16 h. CLEM muestra monodesprotección predominantemente, así unos 90 mg adicionales de CSA se agregaron (4.4 equiv. total). La mezcla se calentó a 40°C hasta que CLEM indica que la desprotección se completó. La mezcla se enfrió y purificó por cromatografía de intercambio de iones (lavado con MeOH, eluido completamente con NH_3/MeOH 2 N). El producto se concentró, tomó en MeOH (3 mL), sonicó y dejó reposar. La N-(5-cloro-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina (55 mg, 82% de rendimiento) se cristalizó y recolectó por filtración como un sólido anaranjado. ^{1}H RMN de base libre de esta manera obtenida da señales amplias, así una cantidad pequeña se convirtió a la sal de HCl para mejor análisis ^{1}H RMN al disolver en MeOH que contiene 2 gotas HCl acuoso 2 M seguido por concentración hasta la sequedad. sal de HCl: ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.29 (br. s., 1 H); 10.17 (br. s., 1 H); 10.04 (s, 1 H); 9.27 (d, J=2.69 Hz, 1 H); 8.93 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.30 (d, J=2.69 Hz, 1 H); 7.89 (d, J=9.54 Hz, 1 H); 7.52 (d, J=9.54 Hz, 1 H); 2.15 (s, 3 H). m/z (ESI, +vo) 377.0 $(M+H)^+$.

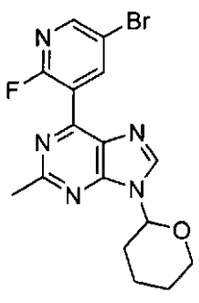
EJEMPLO 62. 5-CLORO-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA



Una solución de 6-metoxipiridin-3-amina (0.357 g, 2.88 mmol) (Fuente: Aldrich) en THF (10 mL) se trató con

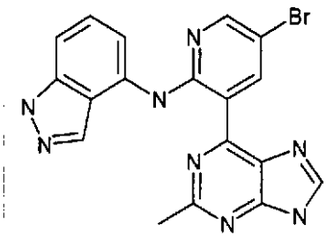
bis(trimetilsilil)amida de litio (5.03 mL, 5.03 mmol) (Fuente: Aldrich) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera inerte durante 20 minutos. Luego 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (0.500 g, 1.438 mmol) se agregó a la mezcla y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y solución de salmuera. La capa orgánica se recolectó al extraer la capa acuosa con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice ISCO, Teledyne ISCO, Lincoln, NE, (columna de 120 gramos), usando un gradiente de EtOAc/DCM al 10-60% durante 37 minutos. Las fracciones con material deseado se combinaron y concentraron para dar 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (0.590 g, 1.306 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, +vo) 452 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.23 (s, 1 H); 8.16 (s, 2 H); 7.19 (s, 1 H); 6.75 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.80 (d, 1 H); 4.14 (d, 1 H); 3.91 (s, 4 H); 3.76 (t, 1 H); 2.83 (s, 3 H); 1.46-2.25 (m, 5 H).

EJEMPLO 63. 6-(5-BROMO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA



Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (0.525 g, 2 mmol), ácido 5-bromo-2-fluoropiridin-3-borónico (0.5 g, 2 mmol) (Alfa Aesar, Ward Hill, MA), carbonato de potasio (0.5 g, 9 mmol), (Aldrich, St. Louis, MO) aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloruro paladio (II) diclorometano (0.2 g, 0.2 mmol) (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA). Una mezcla desoxigenada de 1,2-dimetoxietano (10 mL, 96 mmol) (Aldrich, St. Louis, MO) y agua (1 mL) se agregó. El vial se desoxigenó durante 5 minutos, tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (120 g), eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 20 % hasta 80 % en hexano para proporcionar 6-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2-H-piran-2-il-9H-purina. m/z (ESI, +vo) 392/394 $(M+H)^+$.

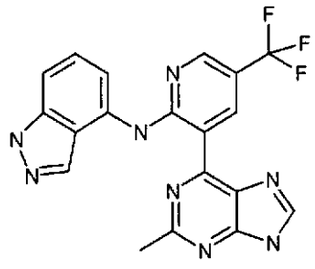
EJEMPLO 64. N-(5-BROMO-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



Una solución de 6-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (0.250 g, 0.637 mmol) y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (0.138 g, 0.637 mmol) en THF (10 mL) se agitó a 0°C y se trató gota a gota con

bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1.0 M en THF (1.912 mL, 1.912 mmol) (Aldrich número de catálogo 225770) y agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se apagó con agua (10 mL), diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (40 g), eluyó con un gradiente de NH_3/MeOH 2M al 5 % hasta 10% en diclorometano para dar N-(5-bromo-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina como cristales amarillos. Esto se trató con diclorometano (5 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) (Aldrich, St. Louis, MO) para dar N-(5-bromo-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina. m/z (ESI, +vo) 421/423 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.75 (br. s., 1 H); 13.25 (br. s., 1 H); 12.85 (br. s., 1 H); 8.69 (br. s., 1 H); 8.48 (br. s., 1 H); 7.99 (br. s., 1 H); 7.32 (br. s., 1 H); 7.23 (br. s., 1 H); 2.93 (s, 3 H).

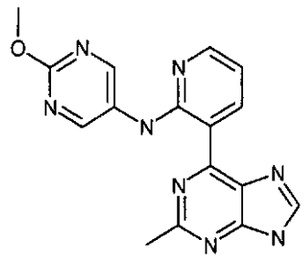
EJEMPLO 65. N-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



Este compuesto se sintetizó siguiendo los procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 63 y Ejemplo 64, sustituyendo ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-ilborónico (Anichem,LLC., North Brunswick, NJ) en lugar de ácido

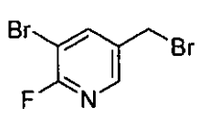
5-bromo-2-fluoropiridin-3-borónico en la primera etapa. m/z (ESI, +vo) 411 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.24 (br. s., 1 H); 10.26 (br. s., 1 H); 8.72 (br. s., 1 H); 8.28 (br. s., 1 H); 7.96 - 8.05 (m, 1 H); 7.37 (br. s., 1 H); 7.30 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.31 (br. s., 1 H); 2.93 (br. s., 3 H).

EJEMPLO 66. 2-METOXI-N-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)PIRIMIDIN-5-AMINA



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 58 sustituyendo 5-amino-2-metoxipirimidina (Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC) en la primera etapa. m/z (ESI, +vo) 335 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.62 (br. s., 1 H); 12.63 (br. s., 1 H); 9.00 (s, 2 H); 8.60 (s, 1 H); 8.32 (dd, J=4.50, 1.76 Hz, 1 H); 7.04 (dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 3.92 (s, 3 H); 2.85 (s, 3 H).

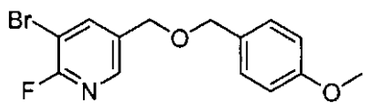
EJEMPLO 67. 3-BROMO-5-(BROMOMETIL)-2-FLUOROPIRIDINA



La N-Bromosuccinimida (4.732 g, 26.59 mmol) y peróxido de benzoilo (0.1356 g, 0.5598 mmol) se agregaron a una solución de 3-bromo-2-fluoro-5-metilpiridina (Matrix Innovation Inc., Montreal, Quebec, Canadá 5.318 g, 27.99 mmol) en CCl_4 (50 mL), y la mezcla se calentó a reflujo suave bajo una atmósfera N_2

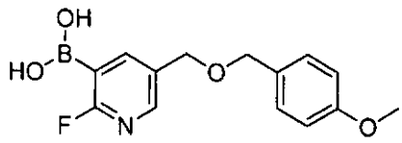
durante 16 h. La mezcla se filtró, lavó con CCl_4, y el residuo se concentró y purificó por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc / hexano al 1% hasta 1.5%) para dar 3-bromo-5-(bromometil)-2-fluoropiridina (1.593 g, 21.17% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1 H); 8.03 (dd, J=8.02, 2.15 Hz, 1 H); 4.43 (s, 2 H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -65.17 (br. s., 1 F). La muestra no se ioniza bien en modo ESI+.

EJEMPLO 68. 3-BROMO-2-FLUORO-5-((4-METOXIBENCILOXI)METIL)PIRIDINA



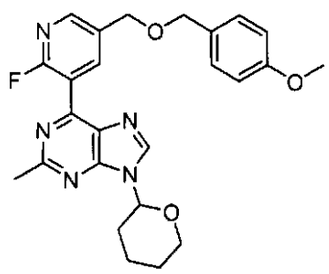
La 3-Bromo-5-(bromometil)-2-fluoropiridina (5.63 g, 20.9 mmol) se disolvió en MeCN (135 mL) y alcohol 4-metoxibencílico (5.20 mL, 41.9 mmol), óxido de plata (I) (7.169 g, 30.9 mmol), y yoduro de tetrabutilamonio (2.208 g, 5.98 mmol) se agregaron. El matraz de reacción se cubrió con papel aluminio y la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), lavado con DCM, MeOH y MeCN. El filtrado se concentró y purificó en una columna de gel de sílice (3:1 hasta 2:1 hasta 3:2 hexanos / DCM hasta 3:2 DCM / hexanos hasta 2:1 DCM / hexanos hasta 3:1 DCM / hexanos hasta DCM) para dar 3-Bromo-2-fluoro-5-((4-metoxibenciloxi)metil)piridina (1.62 g, 24%). EM (ESI ión pos.) m/z 326/328 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 69. ACIDO 2-FLUORO-5-((4-METOXIBENCILOXI)METIL)PIRIDIN-3-ILBORÓNICO



La 3-Bromo-2-fluoro-5-((4-metoxibenciloxi)metil)piridina (1.615 g, 4.952 mmol) se disolvió en PhMe (25.0 mL) y el matraz de reacción se enfrió bajo nitrógeno en un baño de hielo seco / acetona. Luego, solución de n-butilitio (Fluka, Buchs, Suiza, 1.6 M en hexano, 3.7 mL, 5.9 mmol) se agregó por medio de jeringa, volviendo la solución amarilla. La reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos y luego borato de triisopropilo (Alfa Aesar, Ward Hill, MA 98+%, 1.7 mL, 7.2 mmol) se agregó por medio de jeringa. La reacción se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente, y después de 90 minutos, el baño de hielo seco / acetona se removió. Después de otros 25 minutos, la reacción se apagó con agua y diluyó con 10:1 DCM / MeOH. La solución bifásica se trató con HCl 5 N para disminuir el pH de la fase acuosa desde 9 hasta alrededor de 4, y la fase acuosa se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. Los extractos orgánicos se concentraron y secaron bajo alto vacío en baño de agua (alrededor de 45°C - 60°C), y luego el sólido se lavó con Et_2O y secó de nuevo bajo alto vacío a temperatura ambiente durante el fin de semana para proporcionar ácido 2-fluoro-5-((4-metoxibenciloxi)metil)piridin-3-ilborónico (1.389 g, 68% de pureza, 66% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 292 $(M+H)^+$.

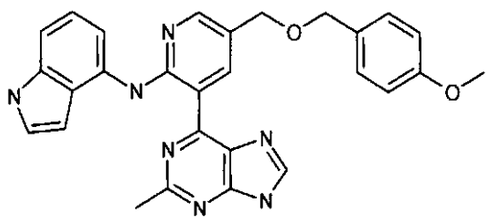
EJEMPLO 70. 6-(2-FLUORO-5-((4-METOXIBENCILOXI)METIL)PIRIDIN-3-IL)-2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA



La 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (38.7 mg, 0.153 mmol), ácido 2-fluoro-5-((4-metoxibenciloxi)metil)piridin-3-ilborónico (51.2 mg, 0.176 mmol), carbonato de potasio (87.8 mg, 0.635 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (21.0 mg, 0.0257 mmol) se suspendieron en DME (1.0 mL) y agua (0.30 mL). El matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (100°C), agitó bajo nitrógeno durante 2 horas, y enfrió hasta temperatura ambiente. En un matraz separado, 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (933 mg, 3.69 mmol), ácido 2-fluoro-5-((4-metoxibenciloxi)metil)piridin-3-ilborónico (1.338 g, 4.597 mmol), carbonato de potasio (2.096 g, 1.517 µmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (360.9 mg, 0.4419 mmol) se suspendieron en DME (15 mL) y agua (4.0 mL). El nitrógeno se burbujeó a través de la suspensión durante alrededor de 30 segundos, y luego el matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (100°C) y agitó bajo nitrógeno. Después de 1 hora y 45 minutos, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. En este punto, ambas reacciones se combinaron, y la fase acuosa se removió por medio de pipeta. Luego, las

reacciones combinadas se filtraron a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró y trató con Et_2O. No se observó el precipitado, así esto se concentró y el residuo se purificó en un filtro de gel de sílice (alrededor de 7.62 cm (3 pulgadas), 50:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 25:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 10:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH). Nota: Producto eluido con 50:1 DCM / 2 N amoniaco. Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío durante la noche para dar 6-(2-fluoro-5-((4-metoxibenciloxi)metil)piridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (1.688 g, 69% de pureza, 68% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 464 $(M+H)^+$.

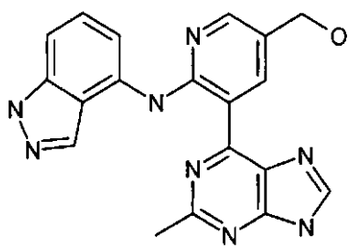
EJEMPLO 71. N-(5-((4-METOXIBENCILOXI)METIL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDOL-4-AMINA



La 6-(2-Fluoro-5-((4-metoxibenciloxi)metil)piridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (171.2 mg, 0.3694 mmol) y 4-aminoindol (Aldrich, St. Louis, MO, 69.2 mg, 0.524 mmol) se suspendieron en EtOH (2.0 mL) y ácido clorhídrico (J.T. Baker, Phillipsburg, NJ, 5 N, 0.090 mL, 0.45 mmol) se agregó. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (100°C) y agitó durante alrededor de 105 minutos. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y diluyó con MeOH y amoniaco 2 N en MeOH. La reacción se concentró y trató con DMF y DCM y filtró. El filtrado se filtró de nuevo, y el sólido se lavó de nuevo con DCM. Este filtrado se concentró y purificó por HPLC (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 ml/min). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y filtraron a través de un filtro de gel de sílice (alrededor de 2.54 cm (1 pulgada), 10:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH) para dar N-(5-((4-metoxibenciloxi)metil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indol-4-amina (13.1 mg, 7% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 492 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz)δ12.49 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.85 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).

EJEMPLO 72. (6-(1H-INDAZOL-4-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)METANOL



ETAPA 1. N-(5-((4-METOXIBENCILOXI)METIL)-3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL)-1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

La 6-(2-Fluoro-5-((4-metoxibenciloxi)metil)piridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (1.223 g, 000196

mmol) y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (0.596 g, 2.74 mmol) se disolvieron en THF (23.5 mL) y el matraz se enfrió en un baño de agua con hielo bajo nitrógeno. Luego, LiHMDS (1.0 M en THF, 7.8 mL, 7.8 mmol) se agregó por medio de jeringa, y la reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 35 minutos. Luego, la reacción se apagó con agua (40 mL) y diluyó con agua (40 mL), y luego se extrajo con DCM y con 10:1 DCM / MeOH. Salmuera se agregó a emulsiones rotas. Los extractos orgánicos se combinaron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (alrededor de 7.62 cm (3 pulgadas), 50:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 40:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH) para proporcionar N-(5-((4-metoxibenciloxi)metil)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (1.343 g, 54% de pureza, 43% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 661 $(M+H)^+$.

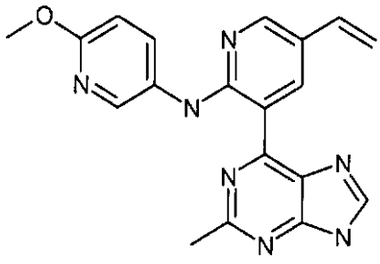
ETAPA 2. (6-(1H-INDAZOL-4-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)METANOL

La N-(5-((4-Metoxibenciloxi)metil)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (19.8 mg, 0.0300 mmol) se disolvió en DCM (1.0 mL) y TFA (0.10 mL) se agregó y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, más TFA (0.15 mL) se agregó, y se continuó agitando. Después de otra hora, la reacción se apagó con bicarbonato de sodio saturado (3.8 mL), y la reacción se agitó durante alrededor de 10 minutos. En un matraz separado, la N-(5-((4-metoxibenciloxi)metil)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (178.5 mg, 0.2701

mmol) se disolvió en DCM (5.0 mL) y TFA (0.50 mL) se agregó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas, y luego más TFA (0.75 mL) se agregó, y se continuó agitando. Después de otra hora, más TFA (0.80 mL) se agregó, y se continuó agitando. Después de 45 minutos, la reacción se diluyó con DCM (5 mL) y apagó con bicarbonato de sodio saturado (30 mL). En este punto, ambas reacciones se combinaron y dejaron reposar durante la noche. Las capas se separaron y salmuera se agregó para ayudar a las emulsiones rotas. La fase acuosa se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. Sin embargo, tanto los extractos orgánicos como la fase acuosa se encontraron por CLEM para contener el producto. Así, se combinaron, concentraron, y trataron con 10:1 DCM / MeOH y filtraron. El sólido se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró y trató con DCM y MeOH y filtró de nuevo. El filtrado de nuevo se concentró y secó brevemente bajo alto vacío, luego se volvió a disolver en DCM y MeOH y concentró y secó en alto vacío durante el fin de semana. El material se disolvió en MeOH y DMSO, concentró, y lavó repetidamente con Et_2O, y estos lavados se descartaron. Luego, el material se disolvió en EtOAc y MeOH, concentró, trató con agua, y filtró. El sólido se lavó con agua, recolectó y guardó. El filtrado se filtró de nuevo (sólido se ha precipitado), y este sólido se lavó con agua. El filtrado de esta segunda filtración se descartó, y los dos conjuntos de sólido se recolectaron, trataron con MeOH, y filtraron. El sólido no fue puro por CLEM, así el filtrado y sólido se combinaron, concentraron, y purificaron por HPLC (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min). Las fracciones con

producto se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío en un baño de agua (alrededor de 50°C). Luego, el sólido se lavó con DCM y se volvió a purificar en HPLC (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min) para dar (6-(1H-indazol-4-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metanol (16.8 mg, 17% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 373 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO) δ 12.71 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.94 (s, 3H).

EJEMPLO 73. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-VINILPIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1. 2-FLUORO-5-VINILPIRIDINA

La 5-Bromo-2-fluoropiridina (Aldrich 99%, 5.14 g, 29.2 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (Aldrich, St. Louis, MO, 4.23 g, 31.6 mmol) se suspendieron en THF (80 mL) y agua (9.0 mL) y diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (II) (0.627 g, 0.893 mmol) y carbonato de cesio (28.5 g, 87.6 mmol) se agregaron. El matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (85°C) y agitó durante la noche

bajo nitrógeno. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y diluyó con agua (125 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron (usando un baño de agua no calentado y una presión de evaporador giratorio de 43 - 70 torr). El material crudo se purificó en un filtro de gel de sílice (alrededor de 7.62 cm (3 pulgadas)) con DCM, y las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y secaron brevemente bajo alto vacío. El material se trituró con Et_2O y filtró, y el sólido se lavó con Et_2O. El filtrado se concentró y secó en dos ocasiones separadas en alto vacío durante alrededor de 10 segundos cada uno para proporcionar 2-fluoro-5-vinilpiridina, la cual se tomó para la siguiente etapa.

ETAPA 2. ACIDO 2-FLUORO-5-VINILPIRIDIN-3-ILBORÓNICO

La 2-Fluoro-5-vinilpiridina (64.8 mg, 0.526 mmol) se disolvió en THF (2.0 mL) y el matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo seco / acetona. Luego, n-butilitio (solución 1.6 M en hexanos, 0.40 mL, 0.64 mmol) se agregó por medio de jeringa gota a gota, volviendo la solución roja. La reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos, y luego borato de triisopropilo (Aldrich, St. Louis, MO 98+%, 0.190 mL, 0.826 mmol) se agregó, y la reacción se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente (el baño de hielo seco / acetona se removió después de 80 minutos). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, y luego se apagó con agua. Las capas se separaron, y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa se trató con HCl 5 N para disminuir el pH desde 9 hasta 4. Luego, la fase acuosa se

extrajo con 10:1 DCM / MeOH, y los extractos orgánicos se combinaron y guardaron. En un matraz separado, 2-fluoro-5-vinilpiridina (4.15 g, 33.7 mmol) se decantó de un precipitado sólido, el cual se lavó con THF. La 2-fluoro-5-vinilpiridina se disolvió en THF (120 mL), y el matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo seco / acetona bajo nitrógeno. Luego, solución de n-butilitio (1.6 M en hexanos, 25.5 mL, 40.8 mmol) se agregó por medio de jeringa, volviendo la solución amarrilla en un color rojo oscuro. La reacción se agitó a -78°C durante 50 minutos, y luego borato de triisopropilo (Aldrich, St. Louis, MO 98+%, 11.5 mL, 50.0 mmol) se agregó por medio de jeringa, y la reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente (después de 90 minutos, el baño de hielo seco / acetona se removió). Casi 5 horas después de la adición de borato de triisopropilo, la reacción se apagó con agua (125 ml), lentamente primero. La solución bifásica se agitó durante 15 minutos, y luego las capas se separaron. La fase orgánica se extrajo una vez con bicarbonato de sodio saturado. Este lavado de bicarbonato de sodio se descartó. La fase orgánica se extrajo dos veces con NaOH 1 N (60 mL y luego 50 mL). Estas extracciones acuosas se combinaron, trataron con HCl concentrado para disminuir el pH hasta 4, y se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. Estos extractos orgánicos no contienen producto, de manera que se descartaron, junto con estas segundas extracciones acuosas. La fase acuosa original (de la separación de fase inicial después de apagar la reacción con agua) se trató con HCl 5 N para disminuir el pH hasta alrededor de 3-4. Esta fase acuosa se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. Estos extractos orgánicos se combinaron con los

extractos orgánicos de la primera reacción, concentraron, y secaron bajo alto vacío a temperatura ambiente para proporcionar ácido 2-fluoro-5-vinilpiridin-3-ilborónico (882 mg, 61% de pureza, 11% de rendimiento durante 2 etapas). EM (ESI ión pos.) m/z 168 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 6-(2-FLUORO-5-VINILPIRIDIN-3-IL)-2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA

La 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (984 mg, 3.89 mmol), ácido 2-fluoro-5-vinilpiridin-3-ilborónico (882 mg, 5.28 mmol), bis((4-dimetilaminofenil)fosfino de di-tert-butilo)dicloropaladio (138 mg, 0.195 mmol), y acetato de potasio (1.212 g, 12.35 mmol) se suspendieron en etanol (12.0 mL) y agua (2.4 mL) y el matraz se ajustó con un condensador de reflujo y nitrógeno se burbujeó a través de la suspensión durante alrededor de 15 segundos. Luego, el matraz se colocó en un baño de aceite precalentado (80°C) y agitó bajo nitrógeno durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, diluyó con agua (20 mL), y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en una columna de gel de sílice (25:1 hasta 20:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH) para proporcionar 6-(2-fluoro-5-vinilpiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina, la cual se tomó en la siguiente etapa. EM (ESI ión pos.) m/z 340 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)-5-VINILPIRIDIN-2-AMINA

La 6-(2-Fluoro-5-vinilpiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (1.007 g, 2.967 mmol) y 5-amino-2-

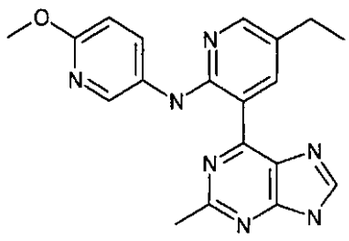
metoxipiridina (0.369 g, 2.97 mmol) se disolvieron en THF (25 mL) y el matraz de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo. Luego, LiHMDS (Aldrich, St. Louis, MO, 1.0 M en THF, 9.0 mL, 9.0 mmol) se agregó por medio de jeringa, y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante 35 minutos. Luego, se vació en agua (50 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en una columna de gel de sílice (40:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 30:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH) para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-vinilpiridin-2-amina (410.3 mg, 85% de pureza, 20% de rendimiento durante 2 etapas). EM (ESI ión pos.) m/z 444 $(M+H)^+$.

ETAPA 5. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-VINILPIRIDIN-2-AMINA

La N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-vinilpiridin-2-amina (76.3 mg, 0.172 mmol) se disolvió en DCM (2.9 mL) y ácido trifluoroacético (Aldrich, St. Louis, MO, grado hplc, 0.60 mL, 7.8 mmol) se agregó por medio de jeringa. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos, concentró, trató con MeOH, y filtró. El sólido se lavó con Et_2O, pero no fue suficientemente (> 95% por HPLC) puro. Así, el sólido y filtrado se combinaron, concentraron, trataron con amoniaco 2 N en MeOH, y concentraron de nuevo. El material se trató con Et_2O, pero esto no precipitó el producto. Así, se concentró, trató con agua, y filtró. El sólido se lavó con agua, pero todavía no fue 95% puro. Así, el sólido se recolectó y purificó en HPLC (MeCN / agua al 10% hasta

100% durante 30 minutos usando una velocidad de flujo total de 100 mL / min) para proporcionar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-vinilpiridin-2-amina (68.6 mg). EM (ESI ión pos.) m/z 360 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8 Hz, 2.74 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 17.5 Hz, 10.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).

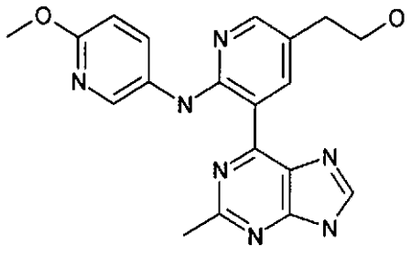
EJEMPLO 74. 5-ETIL-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA



La N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-vinilpiridin-2-amina (62.0 mg, 0.140 mmol) y paladio en carbono activado (Aldrich, St. Louis, MO 10% Pd, 19.1 mg) se agregaron a MeOH (2.0 mL) y TFA (0.30 mL). El matraz de reacción se evacuó y rellenó con hidrógeno, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego, el globo de hidrógeno se removió, y se continuó agitando a temperatura ambiente, sin el globo de hidrógeno, durante 90 minutos. Luego, el matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (45°C - 50°C), y se continuó agitando bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la

cual se lavó con DCM y MeOH y un par de gotas de TFA. El filtrado se concentró y purificó en HPLC (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío en un baño de agua (50°C). Luego, el material se lavó con Et_2O, MeOH, y Et_2O, recolecto, y secó bajo alto vacío durante la noche para dar 5-etil-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (17.8 mg, 35% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 362 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.65 (q, J = 7.37 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.53 Hz, 3H).

EJEMPLO 75. 2-(6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)ETANOL



ETAPA 1. 2-(6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)ETANOL

El tetrahidrofurano (2.0 mL) y ciclohexeno (0.42 mL, 4.15 mmol) se enfriaron en un baño de agua con hielo bajo nitrógeno, y complejo de sulfuro de borano-dimetilo (0.19 mL, 2.0 mmol) se agregó por medio de jeringa. La reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente mientras que se agitó bajo nitrógeno durante 90 minutos, resultando en una suspensión. En un matraz

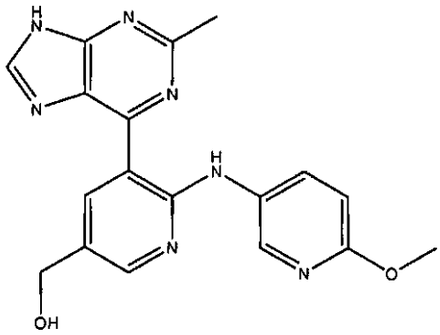
separado, N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-vinilpiridin-2-amina (185.4 mg, 0.418 mmol) se disolvió en THF (6.0 mL), y a esta solución se agregó 1.6 mL de la suspensión generada en el primer matraz. La adición ocurre por medio de jeringa gota a gota, resultando en evolución de gas. La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 40 minutos y luego enfrió en un baño de hielo / agua y apagó con MeOH (4.0 mL), NaOH acuoso 2 N (4.8 mL), y H_2O_2 acuoso al 30% (6.5 mL), todo se agregó por medio de jeringa. La reacción se agitó mientras se permitió calentar hasta temperatura ambiente. Después de 75 minutos, más NaOH acuoso 2 N (1.2 mL) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (3.5 mL) se agregaron, y se continuó agitando. Luego, 3 horas después de aquello, NaOH acuoso 5 N (1.60 mL) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (8.0 mL) se agregaron, y se continuó agitando durante otra hora. Luego, la reacción se diluyó con agua (20 mL), DCM (20 mL), y MeOH (alrededor de 1 mL), y dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Luego, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. Los extractos orgánicos se combinaron, concentraron, y tomaron en etapa 2.

ETAPA 2. 2-(6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)ETANOL

El 2-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etanol crudo (193 mg, 0.418 mmol) se disolvió en MeOH (5.0 mL) y TFA (0.50 mL, 6.49 mmol) se agregó por medio de jeringa. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y luego más

TFA (0.9 mL) se agregó, y se continuó agitando durante la noche. Luego, el matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (60°C), se continuó agitando durante 75 minutos. (Este periodo de 75 minutos se interrumpió por un periodo de 15 minutos aproximado donde el matraz no estuvo en el baño de aceite.) La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró y purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min) para dar 2-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etanol (56.0 mg, 35% de rendimiento durante 2 etapas). EM (ESI ión pos.) m/z 378 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (t, J = 6.86 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.76 (t, J = 6.86 Hz, 2H).

EJEMPLO 76. (6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)METANOL



ETAPA 1. 6-(5-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA

La 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (3.200 g, 12.66 mmol), ácido 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-

fluoropiridin-3-ilborónico (3.165 g, 14.86 mmol), bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaladio (514.9 mg, 0.7272 mmol), y acetato de potasio (4.180 g, 42.59 mmol) se suspendieron en EtOH (50 mL) y agua (10 mL) y nitrógeno se burbujeó a través de la suspensión durante alrededor de 15 segundos. Luego, el matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (80°C), y agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, vació en agua (125 mL), y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (filto poroso de 600 mL con alrededor de 7.62 cm (3 pulgadas) de gel de sílice, 40:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y lavaron repetidamente con hexanos y secaron para dar 6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (4.557 g), el cual se usó para la siguiente etapa. EM (ESI ión pos.) m/z 386 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 5-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA

La 6-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (4.557 g, 11.82 mmol) y 5-amino-2-metoxipiridina (1.507 g, 12.14 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (80 mL) y enfriaron en un baño de agua con hielo. Luego, LiHMDS (Aldrich 1.0 M en THF, 36.0 mL, 36.0 mmol) se agregó por medio de jeringa durante alrededor de 10 minutos. La reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 40 minutos, y luego la reacción se trató con agua (100 mL) y calentó hasta

temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase acuosa se diluyó con salmuera y la extracción con DCM se continuó. Los extractos combinados orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 600 mL, alrededor de 7.62 cm (3 pulgadas) de gel de sílice, 80:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 50:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH) para dar 5-(1,3-dioxolan-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (4.500 gramos, 71% de pureza, 52% de rendimiento durante dos etapas). EM MS (ESI ión pos.) m/z 446. Masa exacta calculada para $C_{23}H_{23}N_7O_3$: 445 ($M^+ - C_2H_4O$). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.69 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.74 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.87 (dd, J = 10.56 Hz, 2.15 Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 3H), 4.12 - 4.05 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.19 - 2.00 (m, 3H), 1.93 - 1.77 (m, 3H).

ETAPA 3. 6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)NICOTINALDEHÍDO

La 5-(1,3-Dioxolan-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (3.042 g, 6.21 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y luego ácido clorhídrico 2.0 M (15.5 mL, 31.0 mmol) se agregó por medio de jeringa, seguido por un enjuague THF (1.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, diluyó con agua (20 mL), y filtró. El sólido se lavó con agua, recolectó, y secó bajo alto vacío durante el fin de semana para

000209

proporcionar 6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (1.7 g, 61% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 446 $(M+H)^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz)δ 13.33 (s, 1H), 10.29 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.74 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.8 Hz, 2.74 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 10.47 Hz, 2.05 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 11.74 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.23 - 2.03 (m, 3H), 1.90 - 1.65 (m, 3H).

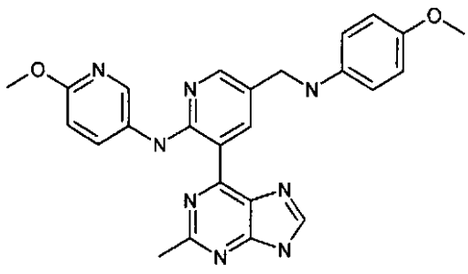
ETAPA 4. (6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)METANOL

El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (157 mg, 0.352 mmol) se disolvió en metanol (5.0 mL) y borohidruro de sodio (21.6 mg, 0.571 mmol) se agregó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos, y luego más $NaBH_4$ (26 mg, 0.69 mmol) se agregó, junto con DCM (3 mL). Después de 40 más minutos, HCl acuoso 5 N (0.50 mL, 2.5 mmol) se agregó, junto con un enjuague de MeOH (alrededor de 1 mL), y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la reacción se diluyó con agua (20 mL), y la suspensión se filtró. La filtración se disminuyó, así el filtrado se descartó, y el sólido se recolectó, y el material no filtrado se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. Estos extractos orgánicos se combinaron con el sólido que se recolectó, mientras que la suspensión acuosa se filtró de nuevo. El sólido de esta filtración se combinó con el sólido y los extractos orgánicos se recolectaron previos. La solución resultante se concentró, trató con EtOAc, y filtró. El sólido se lavó con

008210

EtOAc y MeOH, pero el sólido no fue 95% puro por HPLC, así el filtrado y el sólido se recolectaron, concentraron, trataron con DCM, y filtraron de nuevo. El sólido se lavó con DCM. El producto todavía no fue 95% puro por HPLC, así el filtrado y el sólido se recolectaron, concentraron de nuevo, y este tiempo purificado en HPLC (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min) para dar (6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metanol (91.1 mg, 71% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 364 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.62 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).

EJEMPLO 77. 5-((4-METOXIFENILAMINO)METIL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA



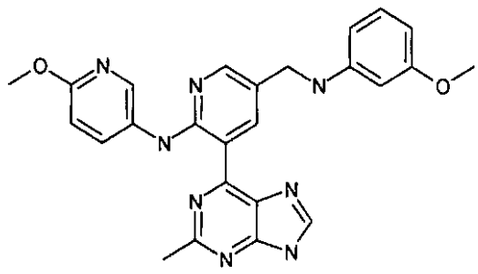
El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (187.1 mg, 0.4200 mmol) se suspendió en EtOH (3.8 mL) y tetraisopropoxititanio (Fluka, Buchs, Suiza, 0.25 mL, 0.84 mmol) y 4-metoxianilina (Aldrich, St. Louis, MO, 81.9 mg, 0.665 mmol) se agregaron. DCM

000211

(2 mL) se agregó alrededor de 15 minutos después, y la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Luego, borohidruro de sodio (36 mg, 0.95 mmol) se agregó junto con DCM (3 mL), y se continuó agitando a temperatura ambiente, resultando en precipitación. Después de la agitación durante 1 hora, la suspensión se trató con MeOH (1.5 mL) y HCl 5 N (0.60 mL). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la reacción se trató con agua (20 mL) y filtró, y el sólido se lavó con agua. El sólido y material no filtrado se combinaron, concentraron, y trataron con MeOH, y filtraron. La filtración fue lenta, así en cambio la suspensión se concentró, trató con TFA y DMSO, y filtró con DCM y MeOH. Esta filtración también fue lenta, así la suspensión se filtró en cambio a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea). El filtrado se concentró, pero no puede filtrarse para purificación HPLC a pesar del tratamiento con DMSO, TFA, MeOH, y DCM. Así, esta solución se concentró, y la suspensión fina se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea). Este filtrado se purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min) para dar 5-((4-metoxifenilamino)metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (149.4 mg, 76% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 469 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz)δ 12.60 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 9.10 Hz, 2.45 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.90 - 6.80 (m 3H), 4.38 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

000212

EJEMPLO 78. 5-((3-METOXIFENILAMINO)METIL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA

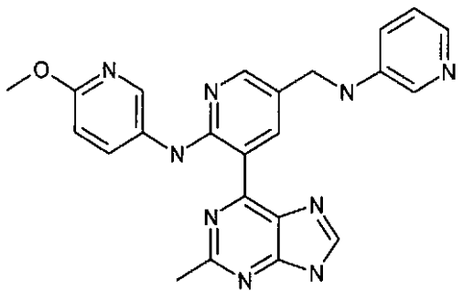


El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (191.7 mg, 0.4303 mmol) se suspendió en etanol (4.0 mL) y tetraisopropoxititanio (0.26 mL, 0.878 mmol) y 3-metoxianilina (0.080 mL, 0.716 mmol) se agregaron. La reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche, y luego más DCM (alrededor de 3 mL) se agregó, junto con más $Ti(OiPr_4)$ (0.13 mL, 0.44 mmol) y 3-metoxianilina (0.050 mL, 0.45 mmol). Se continuó agitando durante la noche, y luego borohidruro de sodio (32.3 mg, 0.854 mmol) se agregó, junto con MeOH (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos y luego se apagó con HCl 5 N (0.60 mL), el cual se agregó gota a gota. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante el fin de semana. Luego, la suspensión se diluyó con DCM y MeOH y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea). La almohadilla de Celite® (tierra diatomácea) se lavó con DCM y MeOH, y el filtrado se concentró, trató con agua, y filtró de nuevo a través de un filtro fitrado (no Celite® (tierra diatomácea)). El sólido se lavó con agua, recolectó, y secó bajo alto vacío en un baño de agua a 50°C, y luego a temperatura ambiente durante la noche, para dar 5-((3-metoxifenilamino)metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-

000213

3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (162.8 mg, 81% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 469 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz)δ 12.53 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.12 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.38 - 6.17 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.84 (s, 3H).

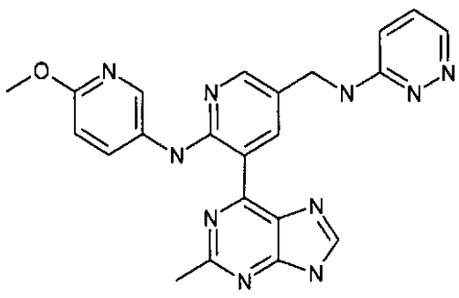
EJEMPLO 79. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-((PIRIDIN-3-ILAMINO)METIL)PIRIDIN-2-AMINA



El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (153.3 mg, 0.3441 mmol) se suspendió en etanol (3.0 mL) y diclorometano (3.0 mL), 3-aminopiridina (65.9 mg, 0.700 mmol) y tetraisopropoxititanio (0.15 mL, 0.51 mmol) se agregaron. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (50°C - 60°C) y agitó bajo nitrógeno durante 6 horas. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y permitió agitar durante la noche. Después de la agitación durante la noche, borohidruro de sodio (26.7 mg, 0.706 mmol) se agregó, y se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 35 minutos, la reacción se trató con HCl 5 N (0.60 mL) agregó gota a gota, ya que ocurre la evolución de gas. La reacción se diluyó con MeOH

(alrededor de 1 mL, tanto antes como después de agregar el HCl) y agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego, el matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite el cual se calentó hasta 50°C. Se continuó agitando a esta temperatura durante 1 hora, y luego la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con DCM y MeOH y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró y trató con agua y filtró. El sólido se recolectó y purificó en HPLC (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min) para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-3-ilamino)metil)piridin-2-amina (27.3 mg, 18%). EM (ESI ión pos.) m/z 440 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz)δ13.63 (br s, 1H), 12.59 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.74 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.57 (br s, 1H), 6.85 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

EJEMPLO 80. N-((6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIRIDAZIN-3-AMINA



El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (106.1 mg, 0.2385

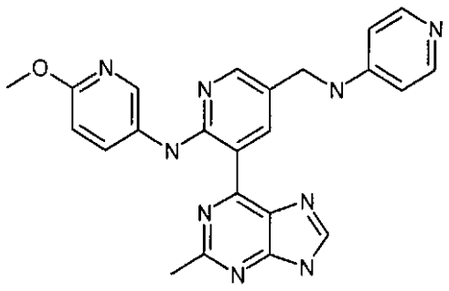
000245

mmol) se suspendió en etanol (1.5 mL) y diclorometano (1.5 mL) y piridazin-3-amina (39.2 mg, 0.412 mmol) y tetraisopropoxititanio (0.11 mL, 0.37 mmol) se agregaron. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego más DCM (1 mL), 3-aminopiridazina (40.4 mg, 0.425 mmol), y $Ti(OiPr)_4$ (0.12 mL, 0.41 mmol) se agregaron. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (50°C) y agitó durante 5 horas. Luego, la temperatura se elevó hasta 70°C, y se continuó agitando durante la noche. Más DCM se agregó, junto con más 3-aminopiridazina (35.2 mg, 0.370 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (0.10 mL, 0.34 mmol) y se continuó agitando 65°C durante 6 horas. Luego, la temperatura del baño de aceite se elevó hasta 70°C, y se continuó agitando. Más DCM se agregó 45 minutos después, y se continuó agitando a 70°C durante la noche. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y MeOH (1 mL) se agregó, seguido por borohidruro de sodio (25.8 mg, 0.682 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos, y luego HCl 5 N (0.50 mL) se agregó gota a gota por medio de jeringa y el matraz, con un condensador de reflujo unido, se colocó en un baño de aceite precalentado (50°C) y la reacción se agitó durante 4.5 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, diluyó con DCM y MeOH, y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea). La almohadilla de Celite® (tierra diatomácea) se lavó con DCM, MeOH, y una mezcla 1:1 de DCM y MeOH. El filtrado se concentró y filtró de nuevo (sin almohadilla de Celite® (tierra diatomácea) esta vez). Este filtrado se concentró y de nuevo filtró a través de Celite® (tierra diatomácea). El filtrado se purificó por HPLC prep (MeCN

0007.16

/ agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min) para dar N-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piridazin-3-amina (17.4 mg, 17% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 441 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 13.65 (br s, 1H), 12.63 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.61 (d, J = 3.33 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.74 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.90 Hz, 2.84 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.39 Hz, 4.30 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.19 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.09 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

EJEMPLO 81. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-((PIRIDIN-4-ILAMINO)METIL)PIRIDIN-2-AMINA



El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (88.7 mg, 0.199 mmol) se suspendió en diclorometano (1.5 mL) y EtOH (1.5 mL) y 4-aminopiridina (47.9 mg, 0.509 mmol) y tetraisopropoxititanio (0.12 mL, 0.41 mmol) se agregaron. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (50°C) y agitó durante la noche bajo nitrógeno. Luego, más 4-aminopiridina (45.9 mg, 0.488 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (0.12 mL, 0.41 mmol) se agregaron, junto con más DCM, y se continuó agitando a

0004.17

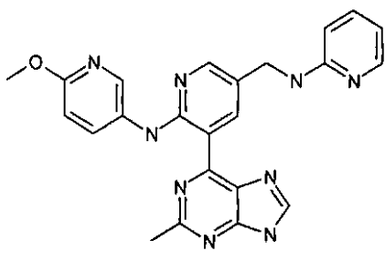
70°C durante el fin de semana.

La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, diluyó con DCM (1 mL) y MeOH (1 mL), y borohidruro de sodio (25.3 mg, 0.669 mmol) se agregó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, diluyó con DCM y MeOH, y trató con HCl 5 N (0.55 mL). El matraz de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado (50°C), y agitó durante 1 hora, y luego la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con DCM y MeOH y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM y MeOH y una mezcla 1:1 de estos dos solventes. El filtrado se concentró, diluyó con DMF (alrededor de 0.5 mL), y filtró a través de otra almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM y MeOH. Este filtrado se concentró, diluyó con DMSO, y filtró a través de Celite® (tierra diatomácea) de nuevo, y el filtrado se purificó en HPLC (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min). Las fracciones con producto se combinaron, concentraron y purificaron por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min) una segunda vez para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-4-ilamino)metil)piridin-2-amina (33.3 mg, 38% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 440 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 13.16 (br s, 1H), 12.64 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 9.06 (t, J = 4.89 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.74 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 5.97 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.00 Hz, 2.74 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 6.26 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.80 Hz,

000218

1H), 6.86 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.48 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).

EJEMPLO 82. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-((PIRIDIN-2-ILAMINO)METIL)PIRIDIN-2-AMINA

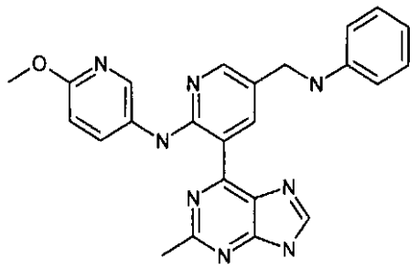


El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (121.8 mg, 0.2734 mmol) y 2-aminopiridina (72.0 mg, 0.765 mmol) se suspendieron en diclorometano (1.5 mL) y etanol (1.5 mL) y tetraisopropoxititanio (0.16 mL, 0.54 mmol) se agregó. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (70°C) y agitó bajo nitrógeno. Después de 5 horas, la reacción se diluyó con DCM, y se continuó agitando durante la noche. Luego, más 2-aminopiridina (63.6 mg, 0.676 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (0.18 mL, 0.61 mmol), y DCM se agregaron, y se continuó agitando a 70°C durante alrededor de 6 horas. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y borohidruro de sodio (38.9 mg, 1.028 mmol) se agregó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, y luego HCl 5 N acuoso (0.55 mL) se agregó. El matraz se colocó en un baño de aceite precalentado (50°C) y se continuó agitando durante la noche. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, diluyó con DCM y MeOH, y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con una mezcla 1:1 de DCM y MeOH.

000219

El filtrado se concentró, trató con agua, y filtró. El sólido se lavó con agua, recolectó, trató con DMSO (alrededor de 1 mL), diluyó con DCM, y filtró. El sólido se lavó con DCM, recolectó, y purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min) para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-2-ilamino)metil)piridin-2-amina (62.7 mg, 52% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 440 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 13.60 (br s, 1H), 12.63 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.26 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.43 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 6.46 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

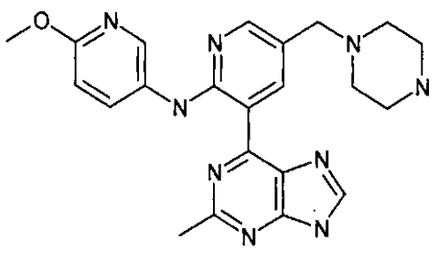
EJEMPLO 83. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-((FENILAMINO)METIL)PIRIDIN-2-AMINA



El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (122 mg, 0.274 mmol) se suspendió en diclorometano (1.5 mL) y etanol (1.5 mL), y anilina (0.080 mL, 0.88 mmol) y tetraisopropoxititanio (0.25 mL, 0.84 mmol) se agregaron. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (70°C - 74°C) y agitó bajo nitrógeno durante 45 minutos. Luego, la

reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y trató con borohidruro de sodio (39.8 mg, 1.05 mmol), junto con MeOH (alrededor de 1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, y luego MeOH (alrededor de 1 mL) y HCl 5 N acuoso (0.55 mL) se agregaron. El matraz de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado (50°C - 61°C), agitó durante 3.5 horas, y luego enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con DCM y MeOH y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM, MeOH, y una mezcla 1:1 de estos 2 solventes. El filtrado se concentró, trató con agua, y filtró, y el sólido se lavó con agua, recolectó, y lavó con DCM. El sólido luego se purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 100 mL/min) para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((fenilamino)metil)piridin-2-amina (92.0 mg, 77% de rendimiento). EM (ESI ión pos.) m/z 439 $(M+H)^+$. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.56 (br s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.90 Hz, 2.64 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.82 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.63 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 6.85 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

EJEMPLO 84. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(PIPERAZIN-1-ILMETIL)PIRIDIN-2-AMINA.



000221

ETAPA 1. 4-((6-FLUORO-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

Una mezcla de ácido 5-((4-(tert-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (655 mg, 1.931 mmol), 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (586 mg, 2.317 mmol), bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (Aldrich) (25.6 mg, 0.097 mmol) y acetato de potasio (285 mg, 4.83 mmol) en etanol (6.00 mL, 103 mmol) y H_2O (1.00 mL, 55.5 mmol) se calentó a 80°C durante 2h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (pure hexanos hasta acetato de etilo al 50% en hexano) para dar el 4-((6-fluoro-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo como una espuma amarilla pálida (0.877 g, 89%). CLEM (API-ES) m/z 512 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-((6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

LiHMDS (1.0 M en THF, 3.75 mL, 3.75 mmol) se agregó lentamente a una mezcla agitada de 4-((6-fluoro-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.6397 g, 1.250 mmol) y 3-amino-6-metoxipiridina (Aldrich, St. Louis, MO; 186 mg,

000222

1.50 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL, 1.250 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h antes de apagarse con NH_4Cl (ac) (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc(3 x 15 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, concentraron y purificaron por cromatografía de columna instantánea (hexanos hasta acetato de etilo / hexanos al 50%) para dar 4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.577 g, 0.937 mmol, 74.9 % de rendimiento) como una espuma amarilla. CLEM (API-ES) m/z 616 $(M+H)^+$.

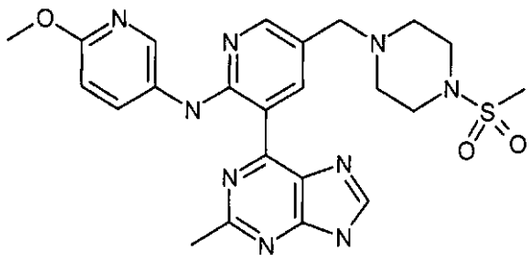
ETAPA 3. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(PIPERAZIN-1-ILMETIL)PIRIDIN-2-AMINA.

TFA (2.00 mL) se agregó a una mezcla agitada de 4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (112 mg, 0.182 mmol) en DCM (2.00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y rediluyó con DCM, $NaHCO_3$ (ac) y agua (10 mL cada uno). La capa acuosa separada se extrajo con DCM (4 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, concentraron y purificaron por cromatografía de columna instantánea (DCM hasta MeOH al 10% en DCM) para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-amina (15 mg, 0.035 mmol, 19.11 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 432 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.63 (br. s., 1 H) 9.60 (br.

000623

s., 1 H) 8.60 (br. s., 1 H) 8.54 (br. s., 1 H) 7.86 - 8.30 (m, 3 H) 6.85 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.52 (br. s., 2 H) 2.90 (br. s., 4 H) 2.85 (br. s., 3 H) 2.37 - 2.49 (m, 4 H).

EJEMPLO 85. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(PIPERAZIN-1-ILMETIL)PIRIDIN-2-AMINA

TFA (3.00 mL, 38.9 mmol) se agregó a una mezcla agitada de 4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (155 mg, 0.252 mmol) en DCM (3 mL, 46.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y luego diluyó con DCM, $NaHCO_3$ (ac) y agua (10 mL cada uno). La capa acuosa separada se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-amina cruda.

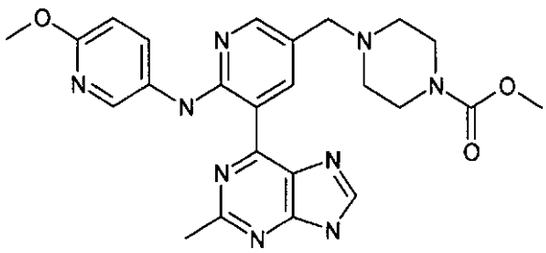
ETAPA 2. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-AMINA

El residuo crudo de la Etapa 1 se tomó en DCM (3 mL, 46.6 mmol), enfrió hasta 0°C y luego DIEA (0.132 mL, 0.755 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.029 mL, 0.378 mmol) se agregaron.

000224

La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y luego diluyó con NH_4Cl (ac) y agua (10 mL cada uno) y diluyó con DCM (10 mL). La capa acuosa separada se extrajo con DCM (2 x 15 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, concentraron y se procesaron por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (DCM hasta MeOH al 10% en DCM) para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-amina (21 mg, 16%) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 510 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.58 (br. s., 1 H) 12.62 (br. s., 1 H) 9.73 (br. s., 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.54 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=8.90, 2.45 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.56 (s, 2 H) 3.01 - 3.18 (m, 4 H) 2.86 (s, 3 H) 2.86 (s, 3 H) 2.53 (br. s., 4 H).

EJEMPLO 86. 4-((6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE METILO

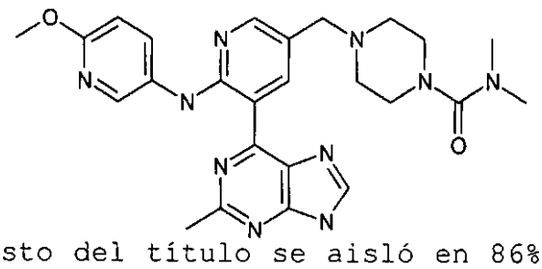


El compuesto del título se aisló en 55% de rendimiento como un sólido amarillo siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 85, Etapa 2 usando N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-amina y cloroformiato de metilo (Aldrich, St. Louis, MO). CLEM (API-ES) m/z 490 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.60 (br. s., 1 H) 12.62 (s, 1 H) 8.72

000225

(s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.54 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.19 (dd, J=9.19, 2.35 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.58 (s, 3 H) 3.52 (s, 2 H) 3.34 - 3.45 (m, 4 H) 2.86 (s, 3 H) 2.40 (br. s., 4 H).

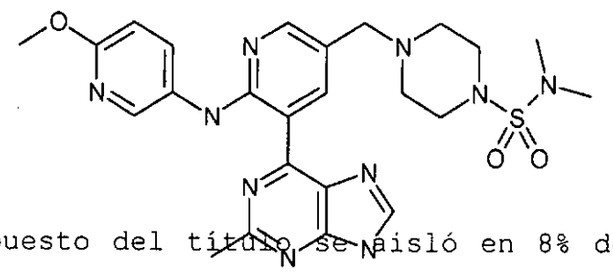
EJEMPLO 87. 4-((6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N,N-DIMETILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA



El compuesto del título se aisló en 86% de rendimiento como un sólido amarillo siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 85, Etapa 2 usando N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-amina y cloruro de dimetilcarbamoilo (Aldrich, St. Louis, MO). CLEM (API-ES) m/z 503 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.62 (br. s., 1 H) 12.65 (br. s., 1 H) 9.75 (br. s., 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.54 (br. s., 1 H) 7.93 - 8.32 (m, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.52 (br. s., 2 H) 3.11 (br. s., 4 H) 2.86 (s, 3 H) 2.72 (s, 6 H) 2.42 (br. s., 4 H).

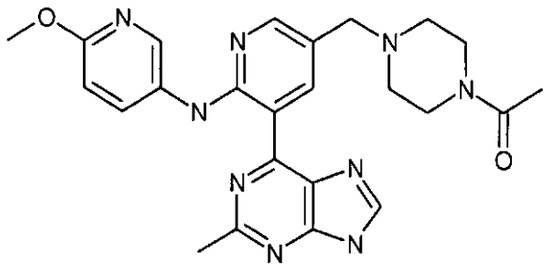
000226

EJEMPLO 88. 4-((6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N,N-DIMETILPIPERAZIN-1-SULFONAMIDA



El compuesto del título se aisló en 8% de rendimiento como un sólido amarillo siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 85, Etapa 2 usando N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-amina y cloruro de dimetilsulfamoilo (Aldrich, St. Louis, MO). CLEM (API-ES) m/z 539 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.62 (br. s., 1 H) 12.64 (br. s., 1 H) 9.74 (br. s., 1 H) 8.63 (br. s., 1 H) 8.54 (br. s., 1 H) 8.22 (br. s., 1 H) 8.19 (d, J=9.39 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 3.85 (br. s., 3 H) 3.54 (br. s., 2 H) 3.17 (br. s., 4 H) 2.86 (br. s., 3 H) 2.75 (br. s., 6 H) 2.37 - 2.48 (m, 4 H).

EJEMPLO 89. 1-(4-((6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-IL)ETANONA.

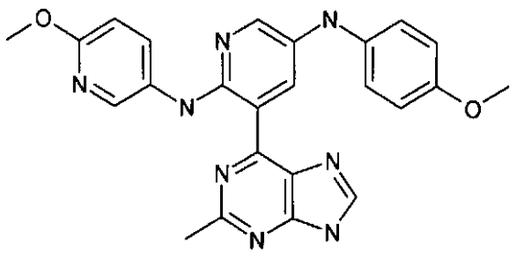


La trietilamina (42.2 mg, 0.417 mmol) y Ac_2O (0.013 mL, 0.139 mmol) se agregaron a una solución agitada de N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(piperazi

008227

ilmetil)piridin-2-amina (60 mg, 0.139 mmol) en DCM (3 mL, 46.6 mmol) y DMF (0.5 mL, para mejorar la solubilidad) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h y luego diluyó con NH_4Cl (ac), agua (10 mL) y EtOAc (10 mL cada uno). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron. El residuo se calentó a 60°C con exceso de Na_2CO_3 (50 mg) en CH_3CN (5 mL) y agua (1 mL) durante 2 h. La suspensión resultante se concentró y lavó con una cantidad mínima de MeOH frío para dar 1-(4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)etanona (37 mg, 56%) como un sólido amarillo. CLEM (API-ES) m/z 474 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.63 (br. s., 1 H) 12.64 (br. s., 1 H) 9.73 (br. s., 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.54 (br. s., 1 H) 8.03 - 8.30 (m, 2 H) 6.85 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.53 (br. s., 2 H) 3.39 - 3.49 (m, 4 H) 2.85 (s, 3 H) 2.25 - 2.46 (m, 4 H) 1.97 (s, 3 H).

EJEMPLO 90. N5-(4-METOXIFENIL)-N2-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA



Una mezcla de 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (0.115 g, 0.254 mmol) y 4-anisidina (0.117 mL, 1.018 mmol) (Aldrich, St. Louis, MO) en THF (10 mL) se trató con tert-butóxido de sodio

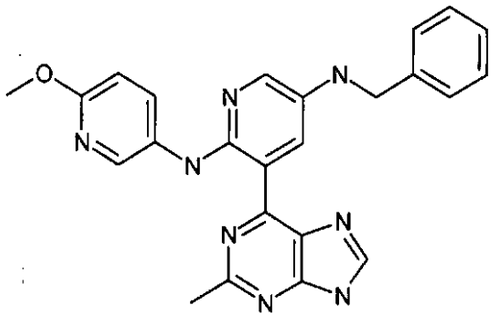
000223

(0.073 g, 0.763 mmol) (Aldrich, St. Louis, MO) y 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (0.025 g) (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA). La mezcla se desoxigenó y $Pd_2(dba)_3$ (0.023 g, 0.025 mmol) (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA) se agregó bajo N_2. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo, luego colocó en un baño pre-calentado a 90°C y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se permitió enfriar hasta temperatura ambiente, diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con 4:1 CH_2Cl_2/MeOH (5 x 25 mL) y de salmuera. Los extractos combinados orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como aceite color canela. Este se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (80 g), eluyó con un gradiente de MeOH al 1% hasta 5% en CH_2Cl_2 durante 30 minutos para dar N5-(4-metoxifenil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina como un aceite color canela. Este se diluyó con metanol (3 mL) y TFA (1.5 mL) y colocó en un baño pre-calentado (60°C). La mezcla se permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 2 h. La mezcla de reacción se permitió enfriar hasta temperatura ambiente, concentró in-vacuo, luego diluyó con DCM. La mezcla se hizo básica con NaOH acuoso 10 N, diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (1 x 10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar un aceite color canela. Este se adsorbió en un tapón de gel de

000229

sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g), eluyó con un gradiente de MeOH al 1% hasta 8% en CH_2Cl_2 durante 25 minutos, para dar N5-(4-metoxifenil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina (0.009 g, 0.020 mmol, 7.78 % de rendimiento) como sólido color canela. EM (ESI ión pos.) m/z 455 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 9.62 (s, 1 H); 8.59 (s, 1 H); 8.51 (s, 1 H); 8.14 (m, 2 H); 7.00 (d, J=8.80 Hz, 2 H); 6.84 (d, J=8.80 Hz, 3 H); 3.84 (s, 3 H); 3.70 (s, 3 H); 2.86 (s, 3 H).

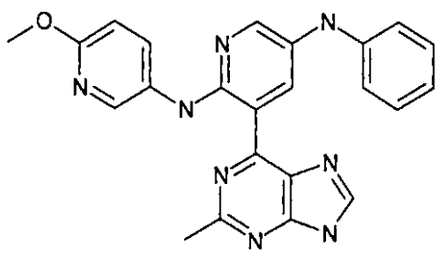
EJEMPLO 91. N5-BENCIL-N2-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA



Una solución de 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (0.160 g, 0.354 mmol) y bencilamina (0.155 mL, 1.416 mmol) (Fuente: Aldrich) en THF (10 mL) se trató con tert-butóxido de sodio (0.102 g, 1.062 mmol) y 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (0.030 g). La mezcla se desoxigenó y trató con $Pd_2(dba)_3$ (0.032 g, 0.035 mmol) bajo N_2. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo, luego colocó en un baño pre-calentado a 90°C y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). Los extractos combinados

orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ (20 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar un aceite color canela. Este se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g), eluyó con un gradiente de MeOH al 1% hasta 5% en CH_2Cl_2 durante 25 minutos para dar N5-bencil-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina como un sólido color canela. Este material se agregó a un vial de reactor de microondas de vidrio junto con HCl acuoso 1 N (1 mL) y THF (3 mL). La mezcla se agitó y calentó en un reactor de microondas modelo Discover (CEM, Matthews, NC) a 100°C durante 10 min (100 watts, Powermax caracterizado). La mezcla se concentró in-vacuo y diluyó con DCM y NaOH acuoso 1 N. La mezcla se extrajo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. El residuo se diluyó con éter de etilo y el precipitado se recolectó por filtración y lavó con éter de dietilo (5 x 25 mL). Esto da N5-bencil-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina (0.065 g, 0.148 mmol, 41.9% de rendimiento) como un sólido color canela. EM (ESI ión pos.) m/z 439 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1 H); 8.21 (s, 1 H); 8.11 (s, 1 H); 7.80 (d, 1 H); 7.59 (s, 1 H); 7.35 (d, 2 H); 7.22 (t, 2 H); 7.12 (m, 1 H); 6.64 (d, 1 H); 4.31 (s, 2 H); 3.76 (s, 3 H); 2.69 (s, 3 H).

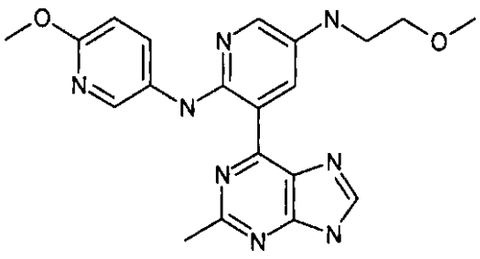
EJEMPLO 92. N2-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-N5-FENILPIRIDIN-2,5-DIAMINA



Una solución de 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (0.200 g, 0.443 mmol) y anilina (0.161 mL, 1.770 mmol) (Fluka, Buchs, Suiza) en THF (10 mL) se trató con tert-butóxido de sodio (0.128 g, 1.328 mmol) y 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (0.030 g). La mezcla se desoxigenó y trató con $Pd_2(dba)_3$ (0.041 g, 0.044 mmol) bajo N_2. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo, luego colocó en un baño pre-calentado a 80°C y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ (20 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar un aceite color canela. Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con el aceite crudo y HCl acuoso 1 N (1.5 mL) en THF (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas modelo Discover (CEM, Matthews, NC) a 100°C durante 8 min (100 watts, Powermax caracterizado). La mezcla se diluyó con metanol y luego concentró. La mezcla se trituró con acetonitrilo y permitió agitar 5 minutos. El precipitado se recolectó por filtración y

lavó con éter de dietil (3 x 25 mL). Esto da N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-N5-fenilpiridin-2,5-diamina (0.180 g, 0.424 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido color canela. EM (ESI ión pos.) m/z 425 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.85 (s, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 7.87 (s, 1 H); 7.52 (d, J=7.43 Hz, 2 H); 7.39 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 7.21 - 7.29 (m, 2 H); 7.10 (s, 2 H); 7.00 (d, 1 H); 6.88 (s, 1 H); 3.98 (s, 3 H); 2.83 (s, 3 H).

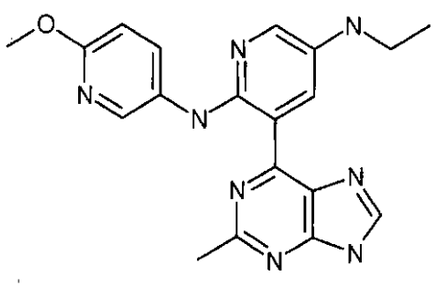
EJEMPLO 93. N5-(2-METOXIETIL)-N2-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA



Una solución de 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (0.150 g, 0.332 mmol) y 2-metoxietilamina (0.114 mL, 1.328 mmol) (Aldrich, St. Louis, MO) en THF (10 mL) se trató con tert-butóxido de sodio (0.096 g, 0.996 mmol) y 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (0.030 g). La mezcla se desoxigenó y trató con $Pd_2(dba)_3$ (0.030 g, 0.033 mmol) bajo N_2. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo, luego colocó en un baño pre-calentado a 80°C y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con 4:1 $CHCl_3$/isopropanol (2 x 20 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ (20 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar un aceite color

canela. Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con el aceite crudo y HCl acuoso 1 N (1.5 mL) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas modelo Discover (CEM, Matthews, NC) a 100°C durante 8 min (100 watts, Powermax caracterizado). La mezcla se diluyó con metanol y luego se concentró. La mezcla se trituró con acetonitrilo y permitió agitar 5 minutos. El precipitado se recolectó por filtración y lavó con éter de dietilo (3 x 25 mL). El sólido se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso 1 N y se extrajo con cloroformo / isopropanol (4:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. El residuo se diluyó con éter de dietilo y el precipitado se recolectó por filtración, lavó con éter de dietilo (3 x 20 ml) y finalmente con hexanos. Esto da N5-(2-metoxietil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina (0.035 g, 0.086 mmol, 25.9 % de rendimiento) como un sólido color canela. EM (ESI ión pos.) m/z 407 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.06 (s, 1 H); 9.20 (s, 1 H); 8.60 (s, 1 H); 8.47 (s, 1 H); 8.12 (d, 1 H); 7.90 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 6.82 (d, 1 H); 5.42 (s, 1 H); 3.82 (s, 6 H); 3.58 (t, J=5.58 Hz, 2 H); 3.26 (s, 3 H); 2.85 (s, 3 H).

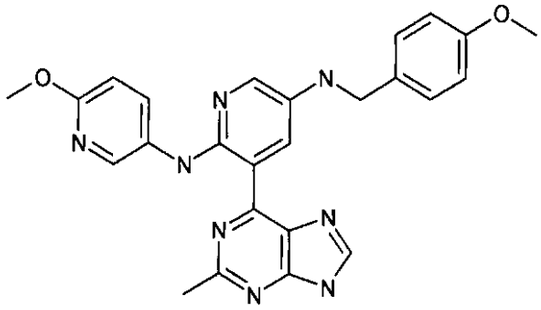
EJEMPLO 94. N5-ETIL-N2-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA



Una solución de 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (0.200 g, 0.443 mmol) y etilamina (0.553 mL, 1.106 mmol) (Aldrich, St. Louis, MO) en THF (10 mL) se trató con tert-butóxido de sodio (0.128 g, 1.328 mmol) y 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (0.030 g). La mezcla se desoxigenó y trató con $Pd_2(dba)_3$ (0.041 g, 0.044 mmol) bajo N_2. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo, luego colocó en un baño pre-calentado a 80°C y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ (20 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar un aceite color canela. Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con el aceite crudo y HCl acuoso 1 N (1.5 mL) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas modelo Discover (CEM, Matthews, NC) a 100°C durante 8 min (100 watts, Powermax caracterizado). La mezcla se concentró y neutralizó con gel de sílice de Carbonato de Si SiliCycle (SiliCycle Inc., Quebec City, Canadá) (0.800 g). La mezcla se diluyó con THF (5 mL) y permitió agitar bajo atmósfera inerte durante la noche. La mezcla se concentró, diluyó con DCM (10 mL) y filtró. El producto deseado se liberó del sílice por enjuague con metanol (20 mL). El filtrado se concentró y trituró con éter de dietilo para dar N5-etil-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina (0.065 g, 0.173 mmol, 39.0 % de rendimiento) como un sólido color canela. EM (ESI ión pos.) m/z 377 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, 1 H); 8.35 (d, 1

H); 8.20 (s, 1 H); 7.92 (d, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 6.75 (d, 1 H); 3.87 (s, 3 H); 3.20 (m, 2 H); 2.80 (s, 3 H); 1.29 (s, 3 H).

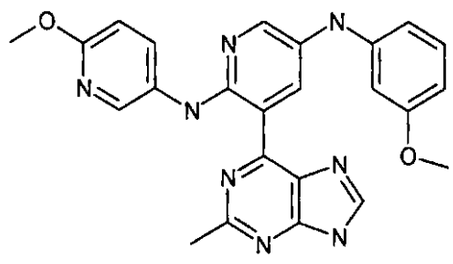
EJEMPLO 95. N5-(4-METOXIBENCIL)-N2-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA



Una solución de 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (0.150 g, 0.332 mmol) y 4-metoxibencilamina (0.108 mL, 0.830 mmol) (Fuente: Aldrich) en THF (10 mL) se trató con tert-butóxido de sodio (0.096 g, 0.996 mmol) y 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (0.030 g). La mezcla se desoxigenó y trató con $Pd_2(dba)_3$ (0.030 g, 0.033 mmol) bajo N_2. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo, luego colocó en un baño pre-calentado a 80°C y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ (20 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar un aceite color canela. Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con el aceite crudo y HCl acuoso 1 N (1.5 mL) en THF (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas modelo Discover (CEM, Matthews, NC) a 100°C durante 8 min (100 watts, Powermax caracterizado). La mezcla se diluyó con

MeOH, concentró y neutralizó con gel de sílice de carbonato de Si SiliCycle (SiliCycle Inc., Quebec City, Canadá) (0.800 g). La mezcla se diluyó con THF/DCM (1:1) y permitió agitar bajo atmósfera inerte durante la noche. La mezcla se filtró y oncentró. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (40 g), eluyó con un gradiente de isopropanol al 1% hasta 15% en diclorometano para dar N5-(4-metoxibencil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina (0.020 g, 0.043 mmol, 12.86 % de rendimiento) como un sólido color canela. EM (ESI ión pos.) m/z 469 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.58 (s, 1 H); 12.06 (s, 1 H); 9.26 (s, 1 H); 8.59 - 8.65 (m, 1 H); 8.44 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.09 (dd, J=8.80, 2.35 Hz, 1 H); 7.81 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 7.38 (d, J=8.41 Hz, 2 H); 6.88 (d, J=8.61 Hz, 2 H); 6.78 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.75 (s, 1 H); 4.26 (s, 2 H); 3.76 - 3.88 (m, 3 H); 3.71 (s, 3 H); 2.80 - 2.90 (m, 3 H).

EJEMPLO 96. N5-(3-METOXIFENIL)-N2-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA

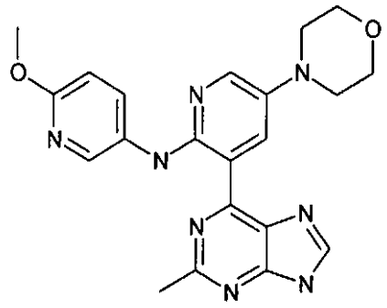


Una solución de 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (0.230 g, 0.509 mmol) y 3-metoxianilina (0.142 mL, 1.272 mmol) (Aldrich, St. Louis, MO) en THF (10 mL) se trató con tert-butóxido de sodio (0.147 g, 1.527 mmol) y 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-

isopropil-1,1'-bifenilo (0.040 g). La mezcla se desoxigenó y trató con $Pd_2(dba)_3$ (0.030 g, 0.033 mmol) bajo N_2. El matraz se ajustó con un condensador de reflujo, luego colocó en un baño pre-calentado a 80°C y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ (20 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar un aceite color canela. Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con el aceite crudo y HCl acuoso 1 N (1.5 mL) en THF (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas modelo Discover (CEM, Matthews, NC) a 100°C durante 8 min (100 watts, Powermax caracterizado). La mezcla se diluyó con MeOH, concentró y trituró con THF. El precipitado se recolectó por filtración y lavó con éter de dietilo (3 x 25 ml). El sólido (0.178 g) se neutralizó con gel de sílice de carbonato de Si SiliCycle (SiliCycle Inc., Quebec City, Canadá) (1.8 g) en una mezcla de THF/DCM (1:1; 10 mL) y permitió agitar bajo atmósfera inerte durante la noche. La mezcla se filtró con un embudo poroso fino. El material deseado el cual todavía se unió al polímero de sílice, se liberó al lavar el sílice con metanol (2 x10 mL) y se concentró. El residuo se trituró con éter de dietilo y el precipitado se recolectó por filtración para dar N5-(3-metoxifenil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina (0.040 g, 0.088 mmol, 17.29 % de rendimiento) como un sólido color canela. EM (ESI ión pos.) m/z 456 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.50 (s, 1 H); 9.75 (s, 1 H); 8.54 (s, 2 H); 8.17 (s, 2 H); 8.08 (s, 1 H); 7.08 (s, 1

H); 6.83 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.51 - 6.59 (m, 2 H); 6.32 (s, 1 H); 3.84 (s, 3 H); 3.71 (s, 3 H); 2.86 (s, 3 H).

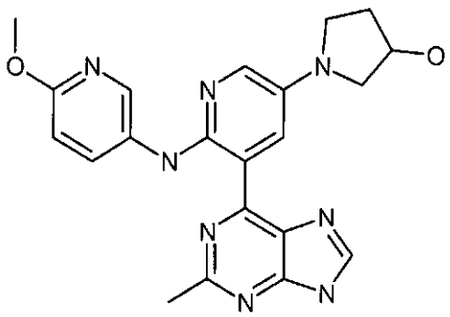
EJEMPLO 97. N-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-MORFOLINOPIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



Una mezcla de 5-bromo-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6il)piridin-2-amina (0.310g, 0.625 mmol) (Ejemplo 64 intermediario), morfolina (0.054g, 0.625 mmol) (Aldrich, St. Louis, MO), tert-butóxido de sodio (0.090g, 0.937 mmol) (Aldrich, St. Louis, MO), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.011 g, 0.012 mmol) (Aldrich, St. Louis, MO) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0.022 g, 0.037 mmol) (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA) en dioxano (100 mL, 941 mmol) se desoxigenó y agitó a 95 - 100°C bajo N_2 durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y lavó con agua (3X). La capa orgánica se concentró, adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (120 g), eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 10%

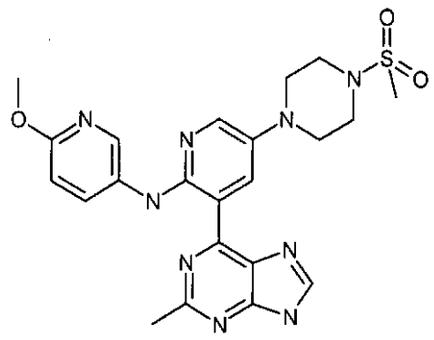
hasta 50% en hexano para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6il)-5-morfolinopiridin-2amina (0.105 g, 33% de rendimiento). El residuo se trató con ácido trifluoroacético (Aldrich, St. Louis, MO) y diclorometano para dar N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-morfolinopiridin-2-il)-1H-indazol-4-amina. EM (ESI ión pos.) m/z 419 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.46 ((br. s., 1 H); 9.56 ((br. s., 1 H); 8.56 (d, J=0.39 Hz, 1 H); 8.51 - 8.53 (m, 1 H); 8.12 (d, J=1.37 Hz, 2 H); 6.82 (d, J=9.00 Hz, 1 H); 3.78 - 3.86 (m, 7 H); 3.11 (br. s., 2 H); 3.12 (t, J=4.89 Hz, 2 H); 2.84 (s, 3 H).

EJEMPLO 98. 1-(6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)PIRROLIDIN-3-OL



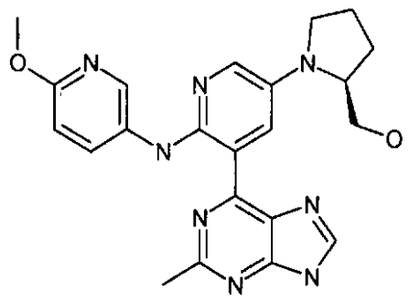
El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 97, sustituyendo pirrolidin-3-ol (Aldrich) por morfolina. EM (ESI ión pos.) m/z 419 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.57 (d, J=4.11 Hz, 1 H); 12.13 (br. s., 1 H); 8.65 (br. s., 1 H); 8.49 (br. s., 1 H); 8.35 (br. s., 1 H); 7.80 (br. s., 1 H); 6.79 (d, J=9.39 Hz, 1 H); 5.12 (br. s., 1 H); 4.45 (d, J=4.50 Hz, 1 H); 3.83 (d, J=1.96 Hz, 3 H); 3.51 (dd, J=4.60, 2.84 Hz, 1 H); 3.50 (br. s., 1 H); 3.41 (d, J=7.82 Hz, 2 H); 3.15 (br. s., 1 H); 2.85 (br. s., 3 H).

EJEMPLO 99. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-AMINA



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 97, sustituyendo 1-metilsulfonilpiperazina (Apollo Chemical Company, LLC., Burlington, NC) por morfolina. EM (ESI ión pos.) m/z 496 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.66 (br. s., 1 H); 12.35 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 9.63 (br. s., 1 H); 8.63 (d, J=2.35 Hz, 1H); 8.52 (br. s., 1 H); 8.15 (d, J=0.78 Hz, 2 H); 6.83 (d, J=0.98 Hz, 1 H); 3.84 (d, J=0.78 Hz, 3 H); 3.33 (d, J=0.59 Hz, 3 H); 3.23 (d, J=5.48 Hz, 3 H); 2.97 (br. s., 1 H); 2.96 (d, J=0.78 Hz, 3 H); 2.85 (s, 3 H); 1.04 (dd, J=6.46, 1.17 Hz, 1 H).

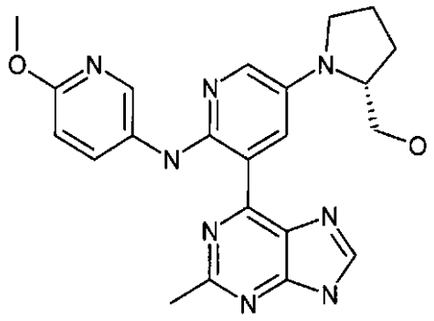
EJEMPLO 100. ((2S)-1-(6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)PIRROLIDIN-2-IL)METANOL



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 97, sustituyendo (S)-pirrolidin-2-metanol (Aldrich, St. Louis, MO) por morfolina. EM (ESI ión

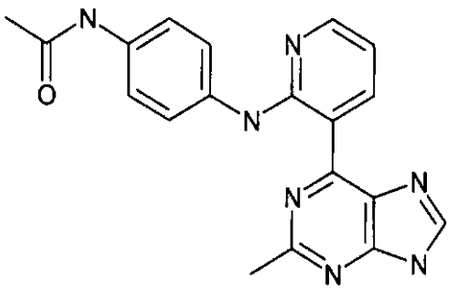
pos.) m/z 433 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 101. ((2R)-1-(6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)PIRROLIDIN-2-IL)METANOL



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 97, sustituyendo (R)-pirrolidin-2-metanol (Aldrich, St. Louis, MO) por morfolina. EM (ESI ión pos.) m/z 433 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 102. N-(4-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENIL)ACETAMIDA



ETAPA 1. N-(4-(3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENIL)ACETAMIDA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 4'-aminoacetanilida (69.0 mg, 0.460 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) y 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (120 mg, 0.383 mmol) en THF (5 mL), Ar se burbujeó durante 2 minutos y la reacción se selló. La mezcla de reacción

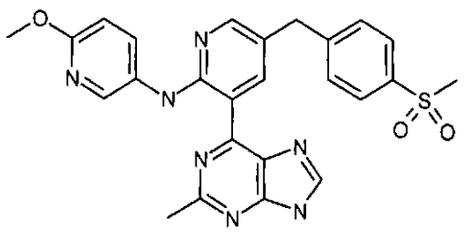
se enfrió hasta 0°C, bis(trimetilsilil)amina de litio (1 N en THF, 1.2 mL, 1.2 mmol) se agregó gota a gota y la solución se agitó a 0°C durante 1h. Después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (10mL) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (25 g), eluyó con un gradiente de NH_3/MeOH 2M al 2% hasta 10% en CH_2Cl_2, para proporcionar N-(4-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)acetamida (115 mg, 0.259 mmol, 67.7% de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI ión positivo) m/z 444 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) d 12.68 (s, 1 H); 9.86 (s, 1 H); 9.72 (d, J=8.02 Hz, 1 H); 8.86 (s, 1 H); 8.34 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.75 (d, J=7.82 Hz, 2 H); 7.56 (d, J=7.63 Hz, 2 H); 6.98 (s, 1 H); 5.84 (d, J=10.95 Hz, 1 H); 3.92 - 4.22 (m, 1 H); 3.64 - 3.87 (m, 1 H); 2.90 (s, 3 H); 2.30 - 2.33(m, 1H); 2.03(s, 3H); 1.99 - 2.01 (m, 2 H); 1.79 - 1.82 (m, 1 H); 1.48 - 1.71 (m, 2 H).

ETAPA 2. N-(4-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENIL)ACETAMIDA

Una solución de N-(4-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)acetamida de la Etapa 1 (90 mg, 0.203 mmol) en DCM (5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL, 67.3 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0°C y neutralizó con NaOH acuoso (10 N). La suspensión se diluyó con

agua y se extrajo con DCM (50 mL). La capa acuosa se concentró bajo alto vacío para dar una suspensión y filtró para proporcionar 300 mg de sólido amarillo. El material crudo se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada, RediSep®, Teledyne ISCO, Lincoln, NE (40 g) eluyó con un gradiente de NH_3/MeOH 2M al 2% hasta 10% en DCM para proporcionar N-(4-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)acetamida (20 mg, 0.056 mmol, 27.4% de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI ión positivo) m/z 360 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.75 (s, 1 H); 10.03 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 9.81 (s, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 7.77 (d, J=7.82 Hz, 2 H); 7.52 (d, J=8.22 Hz, 2 H); 6.85 - 6.92 (m, 1 H); 2.74 (s, 3 H); 2.02 (s, 3 H).

EJEMPLO 103. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1. (6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)(4-(METILTIO)FENIL)METANOL

Los regresos de magnesio (0.214 g, 8.79 mmol) en una cantidad mínima de THF se trataron con 1,2-dibromoetano (50 µL, cat.) y la mezcla se dejó reposar hasta que se observó la efervescencia (1 min). Una solución de 4-bromotioanisol (Aldrich) (1.705 g, 8.39 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 h, ocasionalmente se calentó hasta reflujo suave con una pistola de calor, para dar una solución

amarilla pálida turbia. La solución Grignard resultante se agregó gota a gota durante 10 min a una solución de 6-fluoronicotinaldehído (Frontier Scientific) (1.000 g, 7.99 mmol) en THF (10 mL) enfriada en un baño de hielo seco / acetona. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, y luego se apagó por la adición gota a gota de HCl acuoso 2 N (9.0 mL, 2 equiv.). El baño de enfriamiento se removió y la mezcla se permitió calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo en EtOAc de agua, secó ($MgSO_4$) y concentró para dar (6-fluoropiridin-3-il)(4-(metiltio)fenil)metanol (1.856 g, 7.44 mmol, 93% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.23 (s, 1 H); 7.87 (t, J=8.22 Hz, 1 H); 7.32 (d, J=8.02 Hz, 2 H); 7.22 (d, J=7.82 Hz, 2 H); 7.11 (d, J=8.41 Hz, 1 H); 6.11 (br. s., 1 H); 5.78 (s, 1 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, +vo) 250.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 2-FLUORO-5-(4-(METILTIO)BENCIL)PIRIDINA

Una solución de (6-fluoropiridin-3-il)(4-(metiltio)fenil)metanol (1.716 g, 6.88 mmol) en DCM (3.0 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2.56 mL, 34.4 mmol) resultando en una solución verde. La mezcla se agitó durante 5 min, y luego trietilsilano (3.30 mL, 20.65 mmol) se agregó gota a gota. El color verde se disipó rápidamente para dar una solución de color paja, y una breve exotermia se observó (DCM inicia el reflujo). La mezcla se agitó durante 30 min, y luego extrajo en DCM de $NaHCO_3$ acuoso saturado. Los extractos DCM se secaron ($MgSO_4$) y purificaron por cromatografía instantánea (EtOAc / hexano al 5% hasta 7.5%) para dar 2-fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridina (89% durante 2 etapas) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.15 (s, 1 H); 7.81 (t, J=8.22 Hz, 1 H); 7.20 (s, 4 H);

7.10 (d, J=8.41 Hz, 1 H); 3.94 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, d6-DMSO) δ -72.37 (s, 1 F). m/z (ESI, ión +vo) 234.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 3-(5,5-DIMETIL-1,3,2-DIOXABORINAN-2-IL)-2-FLUORO-5-(4-(METILTIO)BENCIL)PIRIDINA Y ÁCIDO 2-FLUORO-5-(4-(METILTIO)BENCIL)PIRIDIN-3-ILBORÓNICO

Una solución de LiTMP se generó por la adición gota a gota de n-BuLi (1.6 M en hexanos) (1.653 mL, 2.65 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0.467 mL, 2.77 mmol) en THF (5.0 mL) se enfrió en un baño de hielo. La solución amarilla resultante se agitó durante 15 min. Una solución de 2-fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridina (561.1 mg, 2.405 mmol) y borato de triisopropilo (1.110 mL, 4.81 mmol) en THF (5.0 mL) se enfrió en un baño de enfriamiento de hielo seco / acetona y se trató gota a gota con la solución LiTMP anterior durante 15 min para dar una solución amarilla/café. La solución se agitó a -78°C durante 1 h, y luego lentamente se permitió calentar hastar 20°C durante 1.5 h. La solución se agitó durante una 1 h adicional a 20°C antes de apagarse con ácido acético (159 mg, 2.65 mmol). La solución amarilla pálida resultante se trató con 2,2-dimetilpropan-1,3-diol (376 mg, 3.61 mmol) y agitó a 20°C. Después de 1 h, CLEM indica que 12% material de partida sin reaccionar y 88% de un pico cuya m/z corresponde a ácido 2-fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridin-3-ilborónico. No se observó cambio por CLEM después de la agitación a 20°C durante unas 16 h adicionales. La mezcla se extrajo en EtOAc (2x) de agua. CLEM indica que el producto todavía estuvo en la capa acuosa, así la capa acuosa se hizo ácida (HCl 2 M) y se volvió a extraer con

EtOAc (2x) (satisfactoriamente, por CLEM). Los extractos combinados orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y concentraron para dar un aceite anaranjado el cual se cristalizó parcialmente (alrededor de 1.1 g). La mezcla se volvió a extrae en EtOAc de HCl acuoso 2 M, secó ($MgSO_4$) y concentró para dar el producto crudo (775 mg) como un aceite anaranjado/café el cual se cristalizó para dar un sólido ceroso. ^1H RMN y ^{19}F RMN indican 12% de SM sin reaccionar, 63% de 3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridina (63.5 % de rendimiento) y 24% de ácido 2-fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridin-3-ilborónico (24.5% de rendimiento). El producto crudo se usó en la siguiente etapa con purificación adicional.

3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridina: ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.20 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.91 - 7.96 (m, 1 H); 7.18 - 7.22 (m, 4 H); 3.93 (s, 2 H); 3.74 (s, 4 H); 2.44 (s, 3 H); 0.94 (s, 6 H). ^{19}F RMN (377 MHz, d6-DMSO) δ -63.56 (s, 1 F).

Ácido 2-fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridin-3-ilborónico: ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.40 (br. s., 2 H); 8.11 - 8.14 (m, 1 H); 7.85 - 7.90 (m, 1 H); 7.20 (s, 4 H); 3.91 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, d6-DMSO) δ -64.21 (s, 1 F).

ETAPA 4. 6-(2-FLUORO-5-(4-(METILTIO)BENCIL)PIRIDIN-3-IL)-2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA

Una mezcla del producto de éster de boronato se mezcla de la Etapa 3 (549.5 mg; alrededor de 1.74 mmol), 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (463 mg, 1.831 mmol), acetato de potasio (513 mg, 5.23 mmol) y bis(di-tert-butil(4-

dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (Aldrich, St. Louis, MO) (30.9 mg, 0.044 mmol) se colocó bajo una atmósfera N2 y suspendió en EtOH (15 mL) y agua (3.0 mL). La mezcla se desgasificó y colocó bajo N_2, y calentó a 80°C durante 2.5 h. La mezcla se enfrió, extrajo en EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso saturado, secó ($MgSO_4$) y concentró. El producto se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc / hexano al 50%) para dar 6-(2-fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (532.9 mg, 1.185 mmol, 68.0 % de rendimiento) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.14 (d, J=8.61 Hz, 1 H); 7.16 - 7.23 (m, 2 H); 7.09 - 7.16 (m, 2 H); 5.84 (d, J=10.37 Hz, 1 H); 4.18 (br. s., 1 H); 4.04 (s, 2 H); 3.82 (t, J=11.15 Hz, 1 H); 2.88 (s, 3 H); 2.45 (s, 3 H); 2.05 - 2.22 (m, 3 H); 1.63 - 1.89 (m, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -70.26 (s, 1 F). m/z (ESI, ión +vo) 450.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 5. 6-(2-FLUORO-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-3-IL)-2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA

Una solución de 6-(2-fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (532.9 mg, 1.185 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió en un baño de hielo y trató con mCPBA (Aldrich, St. Louis, MO; seco) (532 mg, 3.08 mmol) agregó en porciones durante 5 min. La mezcla se agitó durante 2.5 h, después de cuyo tiempo CLEM indica la terminación. $NaHCO_3$ acuoso saturado que contiene exceso de tiosulfato de sodio (2 mL) se agregó y la mezcla se agitó durante 10 min. El producto luego se extrajo en EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso saturado, secó ($MgSO_4$) y concentró para dar 6-(2-fluoro-5-(4-

(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (559.7 mg, 1.162 mmol, 98% de rendimiento) como una espuma amarilla pálida. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1 H); 8.22 (s, 1 H); 8.16 (d, J=8.61 Hz, 1 H); 7.88 (d, J=7.63 Hz, 2 H); 7.43 (d, J=7.83 Hz, 2 H); 5.84 (d, J=10.17 Hz, 1 H); 4.12 - 4.24 (m, 3 H); 3.82 (t, J=11.35 Hz, 1 H); 3.03 (s, 3 H); 2.88 (s, 3 H); 1.98 - 2.23 (m, 3 H); 1.63 - 1.90 (m, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -69.21 (s, 1 F). m/z (ESI, ión +vo) 481.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 6. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-2-AMINA

La 6-Metoxi-3-aminopiridina (Aldrich) (214 µL, 2.00 mmol) se disolvió en THF (1.80 mL) y se enfrió en un baño de hielo. LiHMDS (2.00 mL, 1.0 M en THF, 2.0 mmol) se agregó gota a gota durante 5 min. La solución café oscuro resultante se agitó durante 30 min antes del uso. Una solución de 6-(2-fluoro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (92.6 mg, 0.192 mmol) en THF (1.0 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con 0.85 mL de la solución de anilida anterior (0.425 mmol) durante 15 min, resultando en una solución rojo oscuro. Se observó la conversión para el producto deseado al 85% por CLEM (215 nm) 5 min después de completarse la adición en una reacción limpia. La reacción se verificó después de otros 30 min y pareció haber estancado, así unos 0.20 mL adicionales de la solución de anilida se agregó gota a gota. La mezcla se agitó durante 10 min, y luego apagó por la adición de agua (0.2 mL). El producto se extrajo en EtOAc de

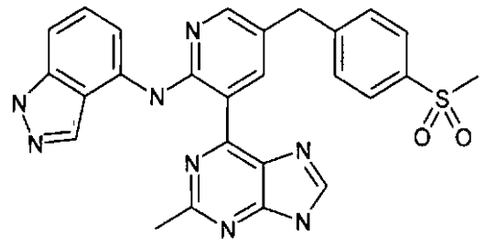
$NaHCO_3$ acuoso saturado, secó ($MgSO_4$), concentró y purificó por cromatografía instantánea (EtOAc / hexano al 50% hasta 60% hasta 70%) para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-amina (94.5 mg, 0.161 mmol, 84 % de rendimiento) como una espuma amarilla oscura. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.44 (s, 1 H); 9.61 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.41 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.25 (s, 1 H); 8.19 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 8.14 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.86 (d, J=8.22 Hz, 2 H); 7.47 (d, J=8.02 Hz, 2 H); 6.77 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.86 (d, J=10.37 Hz, 1 H); 4.20 (d, J=11.35 Hz, 1 H); 4.10 (s, 2 H); 3.95 (s, 3 H); 3.77 - 3.85 (m, 1 H); 3.01 (s, 3 H); 2.89 (s, 3 H); 1.97 - 2.23 (m, 3 H); 1.62 - 1.91 (m, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 586.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 7. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-2-AMINA

La N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-amina (94.5 mg, 0.161 mmol) se suspendió en una mezcla de HCl acuoso 2 M (2.0 mL) y agua (6 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y luego se permitió enfriar y reposar a temperatura ambiente durante el fin de semana. El sólido resultante se recolectó por filtración, lavó con agua, y secó para dar clorohidrato N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-amina (75.7 mg, 0.141 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.50 (br. s., 1 H); 9.66 (br. s., 1 H); 8.60 (s, 1 H); 8.52 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.26 (d, J=1.96 Hz, 1 H); 8.16 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.87 (d, J=8.22 Hz, 2 H); 7.57 (d, J=8.22

Hz, 2 H); 6.85 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.13 (s, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.17 (s, 3 H); 2.84 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 502.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 104. N-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



ETAPA 1. N-(3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-2-IL)-1-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

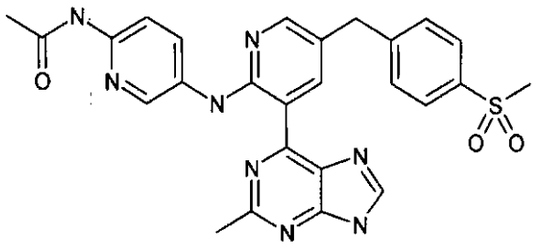
Una mezcla de 6-(2-fluoro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (78.5 mg, 0.163 mmol) y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (45.5 mg, 0.209 mmol) en THF (1.0 mL) se enfrió en un baño de hielo/sal y se trató gota a gota con LiHMDS (0.627 mL de una solución 1.0 M en THF). La mezcla se agitó durante 20 min y luego se apagó con agua (0.1 mL). La mezcla se agitó durante 3 min y luego extrajo en EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso saturado. Los extractos EtOAc se secaron ($MgSO_4$) y concentraron para dar un sólido amarillo oscuro (128 mg). Esto se tomó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

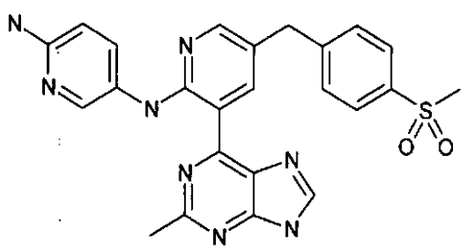
ETAPA 2. N-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

Una solución de N-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (111 mg, 0.164

mmol) en DCM (3.0 mL) se trató con TFA (1.0 mL) y dejó reposar durante 2 h. La mezcla se concentró, hizo azeótropo con tolueno, purificó por HPLC prep, y las fracciones puras se concentraron y trituraron con MeOH para dar trifluoroacetato de N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina puro (8.4 mg, 0.013 mmol, 8.22% de rendimiento) como un sólido cristalino anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.12 (br. s., 1 H); 12.61 (br. s., 1 H); 9.68 (br. s., 1 H); 8.63 (s, 1 H); 8.36 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.26 (s, 1 H); 8.08 (d, J=7.63 Hz, 1 H); 7.87 (d, J=8.22 Hz, 2 H); 7.59 (d, J=8.22 Hz, 2 H); 7.31 (t, J=8.02 Hz, 1 H); 7.16 (d, J=8.41 Hz, 1 H); 4.17 (s, 2 H); 3.16 (s, 3 H); 2.93 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 511.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLOS 105 Y 106. N-(5-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)ACETAMIDA (105) Y N5-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-2-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA (106)





ETAPA 1. N-(5-(3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-

IL)ACETAMIDA

Una mezcla de 6-(2-fluoro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (59.9 mg, 0.124 mmol) y N-(5-aminopiridin-2-il)acetamida (Aldrich, St. Louis, MO) (18.80 mg, 0.124 mmol) se disolvió / suspendió en benceno (1.0 mL) en un matraz de 25 mL, congeló y liofilizó. El sólido se disolvió en THF (1.0 mL), se enfrió en un baño de hielo, y se trató gota a gota con LiHMDS (0.50 mL de una solución 1.0 M en THF, 0.50 mmol) para dar una solución rojo oscuro. La solución se agitó durante 3 h. La mezcla se vació en $NaHCO_3$ acuoso saturado y extrajo en DCM seguido por EtOAc. Los extractos combinados orgánicos se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron para dar un sólido amarillo (50 mg) el cual fue soluble en DCM pero pobremente soluble en EtOAc. El producto se purificó por expansión instantánea a través de un tapón de sílice eluido con MeOH / DCM al 5% para dar N-(5-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (24.5 mg, 0.040 mmol, 32.1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.71 (br. s., 1 H); 9.64 (s, 1 H); 8.69 (br. s., 1 H); 8.13 - 8.31 (m, 5 H); 7.87 (d, J=7.63 Hz, 2 H); 7.48 (d, J=7.63 Hz, 2 H); 5.86 (d, J=10.37 Hz, 1 H); 4.20 (d, J=11.35 Hz, 1 H); 3.83 (t, J=11.35 Hz, 1 H) 4.12 (s, 2 H); 3.02 (s, 3 H); 2.92 (s, 3 H); 2.22 (s, 3 H); 1.94 - 2.18 (m, 3 H); 1.60 - 1.91 (m, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 613.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N-(5-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)ACETAMIDA Y N5-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-

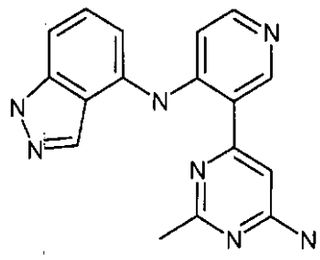
2-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA

Una solución de N-(5-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (24.5 mg, 0.040 mmol) en DCM (3 mL) se trató con TFA (0.5 mL). La reacción se monitoreó por CLEM y, durante la terminación, algo de acetamida hidrolizada también se observó. La mezcla se concentró y purificó por HPLC prep para dar bis(trifluoroacetato) de N5-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina (3.2 mg, 4.48 µmol, 11.20 % de rendimiento) seguido por trifluoroacetato de N-(5-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (8.4 mg, 0.013 mmol, 32.7% de rendimiento).

Bis(trifluoroacetato) de N5-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.63 (br. s., 1 H); 8.92 (br. s., 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.25 (br. s., 1 H); 8.00 (d, J=9.78 Hz, 1 H); 7.92 (d, J=7.82 Hz, 2 H); 7.60 (d, J=7.83 Hz, 2 H); 7.07 (d, J=9.39 Hz, 1 H); 4.19 (br. s., 2 H); 3.11 (s, 3 H); 2.90 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 487.0 $(M+H)^+$.

Trifluoroacetato de N-(5-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida: ^{1}H RMN (400 MHz, d8-THF) δ 12.99 (br. s., 1 H); 12.46 (br. s., 1 H); 10.00 (br. s., 1 H); 9.61 (br. s., 1 H); 8.82 (br. s., 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.27 (br. s., 3 H); 7.88 (d, J=8.02 Hz, 2 H); 7.58 (d, J=7.82 Hz, 2 H); 4.17 (s, 2 H); 2.99 (s, 3 H); 2.92 (s, 3 H); 2.11 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 529.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 107. N-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-4-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



ETAPA 1. 6-(4-CLOROPIRIDIN-3-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA

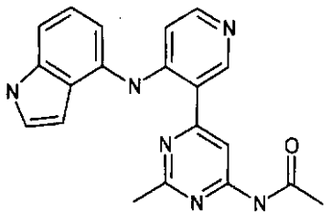
Una mezcla de 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (239 mg, 998 µmol, Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA), 6-cloro-2-metilpirimidin-4-amina (143 mg, 998 µmol), dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (81 mg, 100 µmol), carbonato de cesio (160 µl, 1996 µmol) en dioxano (2 mL) y agua (0.5 mL) se agitó a 100°C durante 10 min. La mezcla se enfrió completamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL), secó sobre Na_2SO_4, filtro, concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluido con THF para dar 6-(4-Cloropiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina (32 mg, 15% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, MeOH) δ 8.66 (s, 1 H); 8.57 (d, J=5.41 Hz, 1 H); 7.66 (d, J=5.26 Hz, 1 H); 6.64 (s, 1 H); 2.04 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 221 $(M+H)^+$.

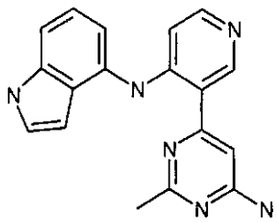
Etapa 2. N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)-1H-indazol-4-amina

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 6-(4-Cloropiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina (22 mg, 100 µmol), 1H-indazol-4-amina (27 mg, 199 µmol, Bionet) y EtOH (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de

microondas Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suecia) a 160°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (2 mL), secó sobre Na_2SO_4, filtró, concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluido con MeOH al 10%/CH_2Cl_2/NH_4OH al 1% para dar N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)-1H-indazol-4-amina (14 mg, 44% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1 H); 8.19 (d, J=6.14 Hz, 1 H); 7.34 - 7.53 (m, 2 H); 7.29 (d, J=7.02 Hz, 1 H); 7.18 (d, J=6.28 Hz, 1 H); 6.90 (s, 1 H); 2.59 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 318 $(M+H)^+$.

EJEMPLOS 108 Y 109. N-(6-(4-(1H-INDOL-4-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)ACETAMIDA (108) Y N-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-4-IL)-1H-INDOL-4-AMINA (109)





ETAPA 1. N-(6-CLORO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)ACETAMIDA

Una mezcla de 6-cloro-2-metilpirimidin-4-amina (500 mg, 3483 µmol), piridina (568 µl, 6965 µmol), y anhídrido acético (493 µl, 5224 µmol) se agitó a 40°C durante 24 h. La mezcla se enfrió completamente hasta ta. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (about2 mL), secó sobre Na_2SO_4, filtró, concentró in vacuo y el residuo se purificó

por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 40% para dar N-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)acetamida (458 mg, 71% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 2.58 (s, 3 H); 2.23 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 186 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N-(6-(4-CLOROPIRIDIN-3-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)ACETAMIDA

Una mezcla de N-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)acetamida (228 mg, 1228 µmol), 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (294 mg, 1228 µmol, Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA), dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (100 mg, 123 µmol), carbonato de cesio (197 µl, 2457 µmol), Dioxano (4 mL) y agua (0.5 mL) se agitó a 100°C durante 30 min. La mezcla se enfrió completamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL), secó sobre Na_2SO_4, filtró, concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc para dar N-(6-(3-Cloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4-il)acetamida (102 mg, 31.6% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1 H); 8.56 (d, J=5.41 Hz, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.94 (s, 1 H); 7.44 (d, J=5.26 Hz, 1 H); 2.69 (s, 3 H); 2.25 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 263 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. N-(6-(4-(1H-INDOL-4-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)ACETAMIDA Y N-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-4-IL)-1H-INDOL-4-AMINA

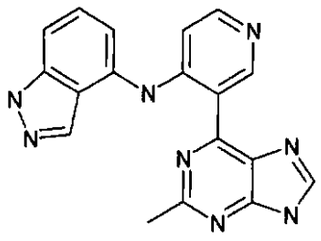
Una mezcla de N-(6-(4-Cloropiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-

il)acetamida (50 mg, 190 µmol) y 4-aminoindol (50 mg, 381 µmol, Alfa Aesar) en EtOH (2 mL) se agitó y calentó en un reactor de microondas Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suecia) a 160°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (3 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (2 mL), secó sobre Na_2SO_4, filtró, concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con MeOH/EtOAc al 10% para dar N-(6-(4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-il)acetamida (24 mg, 35% de rendimiento) y N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)-1H-indol-4-amina (22 mg, 37% de rendimiento).

N-(6-(4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-il)acetamida: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.60 (s, 1 H); 8.94 (s, 1 H); 8.56 (s, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 8.21 (d, J=5.85 Hz, 1 H); 7.14 (s, 2 H); 6.60 (s, 1 H); 3.49 (s, 2 H); 2.69 (s, 3 H); 2.27 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 359 $(M+H)^+$.

N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)-1H-indol-4-amina: ^{1}H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 11.69 (s, 1 H); 11.27 (s, 1 H); 8.65 (s, 1 H); 8.16 (d, J=5.85 Hz, 1 H); 7.38 (s, 1 H); 7.14 - 7.26 (m, 2 H); 7.10 (t, J=7.75 Hz, 1 H); 6.93 - 7.05 (m, 3 H); 6.45 (s, 1 H) 6.78 (s, 1 H); 2.47 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 317 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 110. N-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-4-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



ETAPA 1. 6-(4-CLOROPIRIDIN-3-IL)-2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURINA

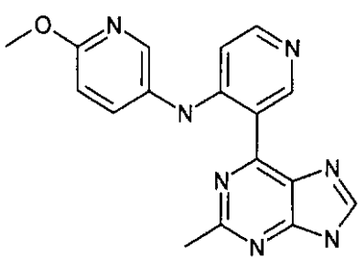
Una mezcla de 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (506 mg, 2.004 mmol), 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (480 mg, 2.004 mmol, Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA), dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (164 mg, 0.200 mmol), y carbonato de cesio (0.321 mL, 4.01 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (0.5 mL) se agitó a 100°C durante 30 min. La mezcla se enfrió completamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL), El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (2 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar un sólido amarillo. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía instantánea eluido con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 para proporcionar 6-(4-Cloropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (98 mg, 15 % de rendimiento) como vidrio amarillo ligero. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1 H); 8.61 (d, J=5.41 Hz, 1 H); 8.27 (s, 1 H); 7.50 (d, J=5.41 Hz, 1 H); 5.87 (d, J=10.08 Hz, 1 H); 4.20 (d, J=11.25 Hz, 1 H); 3.84 (t, J=11.33 Hz, 1 H); 3.48 (d, J=5.41 Hz, 1 H); 2.90 (s, 3 H); 1.99 - 2.29 (m, 3 H); 1.64 - 1.95 (m, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 330 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-4-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 6-(4-Cloropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-

9H-purina (33 mg, 0.100 mmol) y 1H-indazol-4-amina (26.6 mg, 0.200 mmol, Bionet Research, Cornwall, RU) en etanol (1 mL) y una gota de HCl 5 N. La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optmizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 160°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (3 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar un sólido amarillo. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice, eluido con $MeOH/CH_2Cl_2$ al 10% para proporcionar N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-4-il)-1H-indazol-4-amina (23 mg, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 13.27 (s, 1 H); 12.54 (s, 1 H); 10.22 (s, 1 H); 8.64 (s, 1 H); 8.30 (d, J=5.85 Hz, 1 H); 8.16 (s, 1 H); 7.30 - 7.43 (m, 3 H); 7.18 (d, J=6.87 Hz, 1 H); 2.82 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 343 $(M+H)^+$.

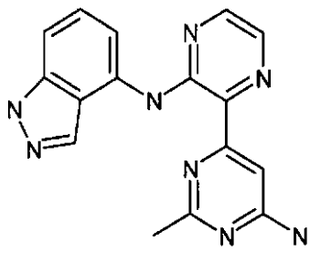
EJEMPLO 111. 6-METOXI-N-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-4-IL)PIRIDIN-3-AMINA



Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 6-(4-Cloropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (36 mg, 0.109 mmol) y 5-amino-2-metoxipiridina

mg, 0.218 mmol, Aldrich) en etanol (1 mL) y una gota de HCl 5 N. La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optmizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 160°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (3 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar un sólido amarillo. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice eluido con $MeOH/CH_2Cl_2$ al 10% para proporcionar 6-metoxi-N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-4-il)piridin-3-amina (21 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9.98 (s, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 8.07 - 8.24 (m, 2 H); 7.72 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.85 - 7.00 (m, 2 H); 3.96 (s, 3 H); 2.83 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 334 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 112. N-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA



ETAPA 1. 4-(3-CLOROPIRAZIN-2-IL)-2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDINA

Una mezcla de 2,3-dicloropirazina (0.034 mL, 0.228 mmol, Aldrich, St. Louis, MO), 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)pirimidina (98 mg, 0.228 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (26.4 mg, 0.023 mmol, Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA) en tolueno (2 mL) se agitó a

110°C durante 48 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/CH_2Cl_2 al 20% para dar 4-(3-Cloropirazin-2-il)-2-metil-6-(metiltio)pirimidina (12 mg, 21 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, J=2.05 Hz, 1 H); 8.47 (d, J=2.19 Hz, 1 H); 7.44 (s, 1 H); 2.77 (s, 3 H); 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 253 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N-(3-(2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 4-(3-Cloropirazin-2-il)-2-metil-6-(metiltio)pirimidina (60 mg, 0.237 mmol) y 1H-indazol-4-amina (63.2 mg, 0.475 mmol, Bionet) en etanol (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optmizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 160°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (5 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar un sólido amarillo. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice eluido con EtOAc / hexanos al 40% para proporcionar N-(3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-il)-1H-indazol-4-amina (38 mg, 46% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, d8-dioxano) δ 12.49 (s, 1 H); 11.68 (s, 1 H); 10.69 (s, 1 H); 8.24 (s, 2 H); 8.10 (d, J=7.60 Hz, 1 H); 8.02 (s, 1 H); 7.23 (t, J=7.97 Hz, 1 H); 7.07 (d, J=8.18 Hz, 1 H); 2.83 (s, 3 H); 2.53 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 350 $(M+H)^+$.

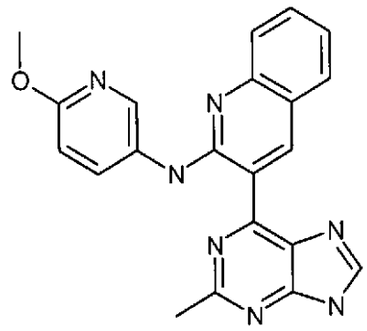
ETAPA 3. N-(3-(2-METIL-6-(METILSULFINIL)PIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

Una mezcla de N-(3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-il)-1H-indazol-4-amina (20 mg, 0.057 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (14.82 mg, 0.086 mmol, Aldrich, St. Louis, MO - 77%) en dioxano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. CLEM no muestra material de partida dejado. La mezcla de reacción se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación.

ETAPA 4. N-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-IL)-1H-INDAZOL-4-AMINA

La mezcla de la Etapa 3 se trató con amoniaco (30% en agua) en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 100°C durante la noche. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con THF/CH_2Cl_2 al 50% para dar N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)pirazin-2-il)-1H-indazol-4-amina (7 mg, 39% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 13.17 (s, 1 H); 12.95 (s, 1 H); 8.37 (d, J=2.05 Hz, 1 H); 8.25 (s, 1 H); 8.18 (d, J=2.05 Hz, 1 H); 8.10 (d, J=7.75 Hz, 1 H); 7.45 (s, 1 H); 7.33 (t, J=8.11 Hz, 1 H); 7.19 (d, J=7.31 Hz, 1 H); 2.65 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 319 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 113. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)QUINOLIN-2-AMINA



ETAPA 1: 2-CLORO-3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)QUINOLINA

Una mezcla de 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (0.55 g, 2.18 mmol), ácido 2-cloroquinolin-3-ilborónico (0.90 g, 4.35 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.13 g, 0.11 mmol, Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA) en dioxano (3 mL) y agua (1 mL) se selló y purgó con argón durante varios minutos. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 6 h y luego se permitió enfriar hasta temperatura ambiente. La fase orgánica se tomó y los solventes se removieron bajo vacío. La purificación de la mezcla de reacción cruda por cromatografía en gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$ al 0 hasta 3%) proporciona el compuesto del título como un sólido anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 380 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)QUINOLIN-2-AMINA

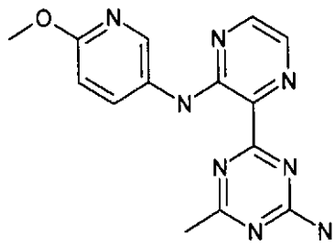
Una solución de 5-amino-2-metoxipiridina (50 mg, 0.41 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) y 2-cloro-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)quinolina (77 mg, 0.20 mmol) en dioxano

(4 mL) a 0°C se trató con LiHMDS (1 M en THF, 0.51 mL, 0.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y 18 h a temperatura ambiente. Luego una cantidad adicional de LiHMDS (1 M en THF, 0.51 mL, 0.51 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se apagó por la adición de MeOH (2 mL) y los solventes se removieron bajo vacío. La purificación de la mezcla de reacción cruda por cromatografía en gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$ al 2 hasta 3%) proporciona el compuesto del título como un sólido anaranjado oscuro. m/z (ESI, ión +vo) 468 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)QUINOLIN-2-AMINA

Una solución de N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)quinolin-2-amina (21 mg, 0.045 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los solventes se removieron bajo vacío y el residuo se disolvió en DCM, lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía en gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$ al 1 hasta 4%). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 384 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.71 (s, 1 H); 12.73 (s, 1 H); 10.24 (s, 1 H); 8.86 (s, 1 H); 8.71 (s, 1 H); 8.40 (d, J = 7.0 Hz, 1 H); 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1 H); 7.71 (br. s., 2 H); 7.37 (br. s., 1 H); 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1 H); 3.88 (s, 3 H); 2.91 (s, 3 H).

EJEMPLO 114. 4-(3-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 2-YODO-4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZINA

Una mezcla de 2-cloro-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (2110 mg, 12.01 mmol) y solución de ácido yodhídrico al 67% (2.260 mL, 30.0 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido se filtró completamente y lavó con CH_2Cl_2. El sólido se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar producto crudo como un sólido amarillo. Este se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con CH_2Cl_2/hexanos al 50% para dar 2-yodo-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (2.1 g, 7.86 mmol, 65.4 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.53 (s, 3 H); 2.51 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 267.8 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 2-FLUORO-3-(TRIBUTILESTAÑO)PIRAZINA

El n-Butilitio (1.6 M en hexano, 0.920 mL, 10.99 mmol) se agregó a 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2.024 mL, 11.99 mmol) en THF (50 mL) a -50°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min y luego se enfrió completamente hasta -100°C. 2-Fluoropirazina (980 mg, 9.99 mmol) en THF (5 mL) luego se

agregó en forma de gotas. Después de 5 min, cloruro de tributilestaño (3.25 mL, 11.99 mmol) en THF (5 mL) se agregó en forma de gotas y se continuó agitando durante 1 h. La reacción se apagó con una solución de HCl acuoso al 35%, etanol, THF (1:4:5) y se permitió calentar hasta 20°C. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl acuoso saturado (30 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como aceite anaranjado. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice eluido con CH_2Cl_2/hexanos al 50% para dar 2-fluoro-3-(tributilestaño)pirazina (2980 mg, 7.70 mmol, 77 % de rendimiento) como aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$)δ 8.63 (s, 1 H); 8.02 (s, 1 H); 1.46 - 1.68 (m, 6 H); 1.12 - 1.42 (m, 12 H); 0.88 (t, J=7.23 Hz, 9 H).

ETAPA 3: 2-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)-4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZINA

Una mezcla de 2-yodo-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (100 mg, 0.374 mmol), 2-fluoro-3-(tributilestaño)pirazina (145 mg, 0.374 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (43.3 mg, 0.037 mmol) en tolueno (2 mL) se agitó a 110°C durante 18 h. La mezcla se enfrió completamente hasta temperatura ambiente. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 40% para dar 2-(3-fluoropirazin-2-il)-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (42 mg, 0.177 mmol, 47.3% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$)δ 8.73 (s, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 2.73 (s, 3 H); 2.65 (s,

3 H). m/z (ESI, ión +vo) 238.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRAZIN-2-AMINA

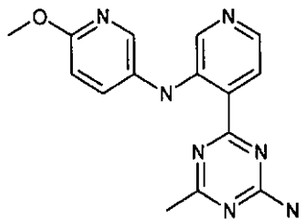
Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 2-(3-fluoropirazin-2-il)-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (61 mg, 0.257 mmol), 5-amino-2-metoxipiridina (0.038 mL, 0.309 mmol), yoduro de cobre (I) (5 mg, 0.026 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.089 mL, 0.514 mmol) en dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 100°C durante 24 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/CH_2Cl_2 al 20% para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirazin-2-amina (67 mg, 0.196 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.34 (s, 1 H); 8.36 (d, J=1.90 Hz, 1 H); 8.26 (s, 2 H); 8.00 (dd, J=8.99, 2.56 Hz, 1 H); 6.80 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.96 (s, 3 H); 2.77 (s, 3 H); 2.68 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 342.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 5: 4-(3-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirazin-2-amina (44 mg, 0.129 mmol) y amoniaco (1 mL, 37% en agua) en dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 100°C durante 16 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con MeOH/EtOAc al 10% para dar 4-(3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (34 mg, 0.110

mmol, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$)δ 11.83 (s, 1 H); 8.37 (d, J=2.05 Hz, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 8.04 (dd, J=8.92, 2.48 Hz, 1 H); 6.80 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 5.71 (s, 2 H); 3.95 (s, 3 H); 2.62 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 311.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 115. 4-(3-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-4-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-YODO-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1020 mg, 2.65 mmol) y 67% solución de ácido yodhídrico (0.499 mL, 6.63 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (20 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo ligero. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con 50% de CH_2Cl_2/hexanos para dar 4-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (826 mg, 1.734 mmol, 65.4% de rendimiento) como una mezcla de producto y material de partida (3:1).

ETAPA 2: 4-(3-CLOROPIRIDIN-4-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-

METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (306 mg, 0.642 mmol), ácido 3-cloropiridin-4-borónico (101 mg, 0.642 mmol), dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (52.4 mg, 0.064 mmol) y carbonato de cesio (251 mg, 0.770 mmol) en dioxano (6 mL) y agua (1 mL) se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla se enfrió completamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un vidrio amarillo ligero. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 50% para dar el producto como un vidrio. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1 H); 8.58 (d, J=4.97 Hz, 1 H); 7.71 (d, J=4.82 Hz, 1 H); 7.10 - 7.26 (m, 4 H); 6.86 (t, J=8.77 Hz, 4 H); 4.80 (s, 4 H); 3.81 (s, 3 H); 3.80 (s, 3 H); 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 462.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(3-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-4-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 4-(3-Cloropiridin-4-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (32 mg, 0.069 mmol), 5-amino-2-metoxipiridina (0.017 mL, 0.139 mmol), precatalizador Brett ((SP-4-4)-[2-[2-(amino-□N)etil]fenil-□C]Cloro[diciclohexil[3,6-dimetoxi-2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfin-□P] paladio) (2 mg) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (16.64 mg, 0.173 mmol) y Dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó

000270

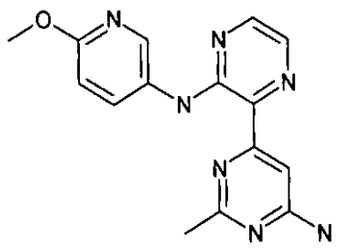
en un baño de aceite a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como aceite anaranjado. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con 20% de THF/CH_2Cl_2 para dar N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-4-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (9 mg, 0.016 mmol, 24 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.32 (s, 1 H); 8.49 - 8.68 (m, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 8.24 (d, J=5.12 Hz, 2 H); 8.03 (d, J=5.12 Hz, 2 H); 7.95 (d, J=1.61 Hz, 1 H); 7.38 (dd, J=8.70, 2.41 Hz, 2 H); 7.21 (d, J=8.33 Hz, 2 H); 7.14 (d, J=8.33 Hz, 2 H); 6.98 (s, 1 H); 6.87 (d, J=8.33 Hz, 2 H); 6.79 (d, J=8.33 Hz, 2 H); 6.72 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 4.86 (s, 2 H); 4.79 (s, 2 H); 3.81 (s, 3 H); 3.76 (s, 3 H); 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 550.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: 4-(3-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-4-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA.

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-4-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (7 mg, 0.013 mmol) y ácido trifluorometan sulfónico (3.38 µL, 0.038 mmol) en TFA (0.1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo ligero.

El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc para dar 4-(3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-4-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.2 mg, 10.35 µmol, 81 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.38 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.24 (d, J=5.12 Hz, 1 H); 8.13 (s, 1 H); 8.07 (d, J=4.97 Hz, 1 H); 7.58 (dd, J=8.77, 2.05 Hz, 1 H); 6.81 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 5.41 (s, 2 H); 3.96 (s, 3 H); 2.54 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 310.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 116. 6-(3-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA



ETAPA 1: 4-(3-FLUOROPIRAZIN-2-IL)-2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 4-yodo-2-metil-6-(metiltio)pirimidina (266 mg, 1.000 mmol), 2-fluoro-3-(tributilestaño)pirazina (387 mg, 1.000 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg, 0.100 mmol) en tolueno (3 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 40 min. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 40% para dar 4-(3-fluoropirazin-2-il)-2-metil-6-(metiltio)pirimidina (28 mg, 0.119 mmol, 12% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.67 (s, 1 H); 2.79 (s, 3

000272

H); 2.63 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 237.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 4-(3-fluoropirazin-2-il)-2-metil-6-(metiltio)pirimidina (21 mg, 0.089 mmol), 5-amino-2-metoxipiridina (0.022 mL, 0.178 mmol), yoduro de cobre (I) (2 mg, 8.89 µmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (22.97 mg, 0.178 mmol) en dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite a 100°C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo ligero. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluido con EtOAc/hexanos al 30% para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-amina (14 mg, 0.041 mmol, 46.3 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.20 (s, 1 H); 8.42 (d, J=2.05 Hz, 1 H); 8.22 (s, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.09 (dd, J=8.92, 2.63 Hz, 1 H); 8.02 (d, J=1.90 Hz, 1 H); 6.79 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 2.78 (s, 3 H); 2.63 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 341.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-6-(METILSULFINIL)PIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-AMINA

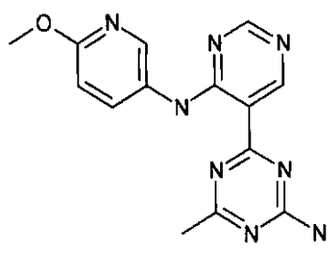
Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-amina (11 mg, 0.032 mmol) y ácido 3-Cloroperoxibenzoico (11.15 mg, 0.065 mmol) en dioxano (1 mL) La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación.

ETAPA 4: 6-(3-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-6-(metilsulfinil)pirimidin-4-il)pirazin-2-amina (11.40 mg, 0.032 mmol) (producto crudo de la última etapa) e hidróxido de amonio, 28.0-30.0% (0.5 mL, 12.84 mmol) en dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite a 100°C durante 2 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 80% para dar 6-(3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)-2-metilpirimidin-4-amina (8.2 mg, 0.027 mmol, 83 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.46 (s, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 8.15 (s, 1 H); 8.10 (dd, J=8.77, 2.48 Hz, 1 H); 7.98 (d, J=1.32 Hz, 1 H); 7.47 (s, 1 H); 6.78 (d, J=8.62 Hz, 1 H); 4.95 (s, 2 H); 3.95 (s, 3 H); 2.64 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 310.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 117. 4-(4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 5-BROMO-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

Una mezcla de 5-bromopirimidin-4-amina (344 mg, 1.977 mmol)

ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (907 mg, 5.93 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1.376 mL, 7.91 mmol) y acetato de cobre anhidro (II) (539 mg, 2.97 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró completamente y lavó con CH_2Cl_2. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 50% para dar 5-bromo-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (36 mg, 0.128 mmol, 6.48 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1 H); 8.46 (s, 1 H); 8.28 (s, 1 H); 7.85 (dd, J=8.77, 2.48 Hz, 1 H); 6.98 (s, 1 H); 6.80 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 3.95 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 281.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

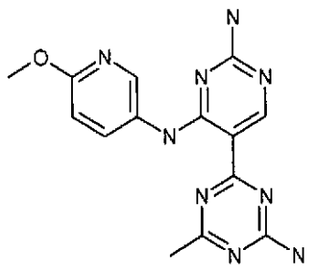
Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 5-bromo-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (23 mg, 0.082 mmol), 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)-1,3,5-triazina (35.2 mg, 0.082 mmol), yoduro de cobre (I) (15 mg, 0.082 mmol), fluoruro de cesio (206 mg, 0.82 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (9.45 mg, 8.18 µmol) y THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el producto crudo como un sólido amarillo ligero. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con

EtOAc/hexanos al 60% para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-4-amina (15 mg, 0.044 mmol, 53.7 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.58 (s, 1 H); 9.65 (s, 1 H); 8.74 (s, 1 H); 8.35 (d, J=2.19 Hz, 1 H); 8.07 (dd, J=8.84, 2.56 Hz, 1 H); 6.82 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 3.96 (s, 3 H); 2.67 (s, 3 H); 2.65 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 342.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-4-amina (14 mg, 0.041 mmol), hidróxido de amonio, 28.0-30.0% (0.5 mL, 12.84 mmol) y Dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó a reflujo en un baño de aceite durante 1 h. El sólido formado se filtró completamente y lavó con EtOAc para dar 4-(4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-5-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (10 mg, 0.032 mmol, 79 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 11.78 (s, 1 H); 9.37 (s, 1 H); 8.65 (s, 1 H); 8.48 (s, 1 H); 8.10 (d, J=8.33 Hz, 1 H); 7.94 (s, 1 H); 7.79 (s, 1 H); 6.88 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.87 (s, 3 H); 2.43 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 311.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 118. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N4-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA



ETAPA 1: 2-CLORO-5-YODO-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (274 mg, 0.997 mmol), 5-amino-2-metoxipiridina (0.247 mL, 1.994 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.347 mL, 1.994 mmol) y yoduro de cobre (I) (38 mg, 0.199 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se enfrió completamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como aceite anaranjado. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 40% para dar 2-cloro-5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (242 mg, 0.667 mmol, 67.0 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1 H); 8.28 (d, J=1.90 Hz, 1 H); 7.83 (dd, J=8.84, 2.56 Hz, 1 H); 7.01 (s, 1 H); 6.81 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.96 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 362.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 2-CLORO-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-(4-METIL-6-

000277

(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 2-cloro-5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (181 mg, 0.499 mmol), 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)-1,3,5-triazina (215 mg, 0.499 mmol), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0.100 mmol), fluoruro de cesio (250 mg, 0.998 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (57.7 mg, 0.050 mmol) y Dioxano (3 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 40% para dar 2-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-4-amina (87 mg, 0.231 mmol, 46.4% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.82 (s, 1 H); 9.48 (s, 1 H); 8.37 (s, 1 H); 8.08 (dd, J=9.28, 1.97 Hz, 1 H); 6.83 (d, J=9.06 Hz, 1 H); 3.96 (s, 3 H); 2.67 (s, 3 H); 2.64 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 376.0 $(M+H)^+$.

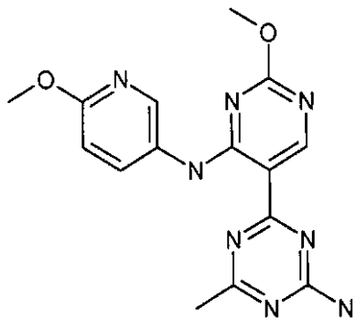
ETAPA 3: 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N4-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 2-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-4-amina (32 mg, 0.085 mmol), amoniaco (0.5 mL, 23.11 mmol) (30% en agua) y Dioxano (1 mL). La

000278

mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite a 100°C durante 16 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con MeOH/EtOAc al 5% para dar 5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N4-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina (21 mg, 0.065 mmol, 76% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 11.87 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.74 (s, 1 H); 8.20 (d, J=9.35 Hz, 1 H); 7.61 (s, 1 H); 7.46 (s, 1 H); 7.01 (s, 2 H); 6.81 (d, J=8.04 Hz, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 2.35 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 326.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 119. 4-(2-METOXI-4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 5-YODO-2-METOXI-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 2-cloro-5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (181 mg, 0.499 mmol), metóxido de sodio (solución 0.5 M en metanol, 0.043 mL, 0.749 mmol) y metanol (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se

filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido blanco. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 50% para dar 5-yodo-2-metoxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (162 mg, 0.452 mmol, 91 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1 H); 8.26 (d, J=2.05 Hz, 1 H); 7.83 (dd, J=8.84, 2.56 Hz, 1 H); 6.87 (s, 1 H); 6.78 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 3.89 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 359.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 2-METOXI-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

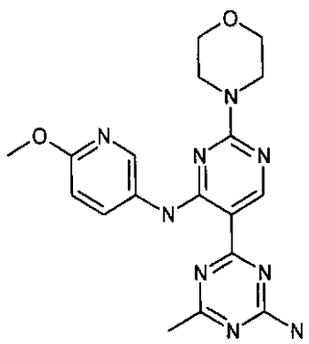
Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 5-yodo-2-metoxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (120 mg, 0.335 mmol), 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)-1,3,5-triazina (144 mg, 0.335 mmol), yoduro de cobre (I) (13 mg, 0.067 mmol), fluoruro de cesio (102 mg, 0.670 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (38.7 mg, 0.034 mmol) y Dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como sólido anaranjado. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 60% para dar 2-metoxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-4-amina (86 mg, 0.232 mmol, 69.1 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.78 (s, 1 H); 9.53 (s, 1 H); 8.39 (s, 1

H); 8.06 (dd, J=8.77, 1.90 Hz, 1 H); 6.80 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 4.01 (s, 3 H); 3.96 (s, 3 H); 2.63 (s, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 372.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(2-METOXI-4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 2-metoxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-4-amina (41 mg, 0.110 mmol), amoniaco (0.5 mL, 23.11 mmol) (30% en agua) y Dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite a 100°C durante 16 h. El sólido formado se filtró completamente y lavó con EtOAc para dar 4-(2-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-5-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (28 mg, 0.082 mmol, 74.5 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 11.98 (s, 1 H); 9.25 (s, 1 H); 8.53 (s, 1 H); 8.16 (dd, J=8.84, 2.56 Hz, 1 H); 7.84 (s, 1 H); 7.68 (s, 1 H); 6.88 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 5.76 (s, 1 H); 3.89 (s, 3 H); 3.86 (s, 3 H); 2.40 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 341.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 120. 4-(4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-2-MORFOLINOPIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 5-YODO-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2-MORFOLINOPIRIMIDIN-4-AMINA

000281

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 2-cloro-5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (160 mg, 0.441 mmol), morfolina (0.077 mL, 0.883 mmol) y etanol (3 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido blanco opaco. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 50% para dar 5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina (162 mg, 0.392 mmol, 89 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J=1.90 Hz, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 7.72 (dd, J=8.77, 2.34 Hz, 1 H); 6.75 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.67 (s, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 3.68 (d, J=5.26 Hz, 8 H). m/z (ESI, ión +vo) 414.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-2-MORFOLINOPIRIMIDIN-4-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina (118 mg, 0.286 mmol), 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)-1,3,5-triazina (123 mg, 0.286 mmol), yoduro de cobre (I) (11 mg, 0.057 mmol), fluoruro de cesio (87 mg, 0.571 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (33.0 mg, 0.029 mmol) y Dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 30 min. La

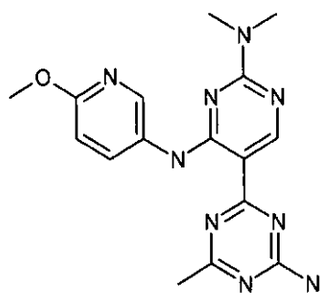
mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido anaranjado. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 60% para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina (43 mg, 0.101 mmol, 35.3 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.63 (s, 1 H); 9.41 (s, 1 H); 8.38 (d, J=1.90 Hz, 1 H); 7.90 (dd, J=8.77, 2.34 Hz, 1 H); 6.78 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.96 (s, 3 H); 3.88 (s, 4 H); 3.65 - 3.81 (m, 4 H); 2.60 (s, 3 H); 2.58 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 427.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-2-MORFOLINOPIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina (34 mg, 0.080 mmol), amoniaco (0.5 mL, 23.11 mmol) (30% en agua) y Dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite a 100°C durante 16 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc para dar 4-(4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-2-morfolinopirimidin-5-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (22 mg, 0.056 mmol, 69.8 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 11.91 (s, 1 H); 9.16 (s, 1 H); 8.50 (s, 1 H); 8.08 (d, J=4.97 Hz, 1 H); 7.67 (s, 1 H); 7.51 (s, 1 H); 6.85 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 3.74 (s, 4 H); 3.66 (s, 4 H); 2.36 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 396.0

$(M+H)^+$.

EJEMPLO 121. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N4-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-N2,N2-DIMETILPIRIMIDIN-2,4-DIAMINA



ETAPA 1: 5-YODO-N4-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-N2,N2-DIMETILPIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 2-cloro-5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (150 mg, 0.414 mmol), dimetilamina (solución 2.0 M en tetrahidrofurano) (0.044 mL, 0.827 mmol) y etanol (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 20 min. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 50% para dar 5-yodo-N4-(6-metoxipiridin-3-il)-N2,N2-dimetilpirimidin-2,4-diamina (123 mg, 0.331 mmol, 80 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 7.84 (dd, J=8.92, 2.48 Hz, 1 H); 6.75 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.65 (s, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 3.09 (s, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 371.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N4-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-N2,N2-DIMETIL-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó

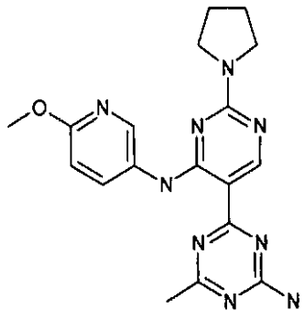
con 5-yodo-N4-(6-metoxipiridin-3-il)-N2,N2-dimetilpirimidin-2,4-diamina (98 mg, 0.264 mmol), 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)-1,3,5-triazina (114 mg, 0.264 mmol), fluoruro de cesio (80 mg, 0.528 mmol), yoduro de cobre (I) (10 mg, 0.053 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30.5 mg, 0.026 mmol) y Dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido anaranjado. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 60% para dar N4-(6-metoxipiridin-3-il)-N2,N2-dimetil-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina (32 mg, 0.083 mmol, 31.5 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.66 (s, 1 H); 9.43 (s, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 8.05 (dd, J=8.70, 2.27 Hz, 1 H); 6.77 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 3.25 (s, 6 H); 2.59 (s, 3 H); 2.57 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 385.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N4-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-N2,N2-DIMETILPIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N4-(6-metoxipiridin-3-il)-N2,N2-dimetil-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina (16 mg, 0.042 mmol), amoniaco (0.5 mL, 23.11 mmol) (30% en agua) y Dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite a 100°C durante 16 h. El solvente se removió in vacuo y el

residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con MeOH/EtOAc al 5% para dar 5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N4-(6-metoxipiridin-3-il)-N2,N2-dimetilpirimidin-2,4-diamina (11 mg, 0.031 mmol, 74.8 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.94 (s, 1 H); 9.29 (s, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 8.07 (dd, J=8.92, 2.34 Hz, 1 H); 6.76 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 5.29 (s, 2 H); 3.95 (s, 3 H); 3.23 (s, 6 H); 2.48 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 354.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 122. 4-(4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-2-(PIRROLIDIN-1-IL)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 5-YODO-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2-(PIRROLIDIN-1-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 2-cloro-5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (181 mg, 0.499 mmol), pirrolidina (0.084 mL, 0.998 mmol) y etanol (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (20 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido blanco. El producto crudo se

purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 50% para dar 5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina (172 mg, 0.433 mmol, 87 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1 H); 7.89 (dd, J=8.33, 2.34 Hz, 1 H); 6.74 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.67 (s, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 3.50 (s, 4 H); 1.95 (s, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 398.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-2-(PIRROLIDIN-1-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

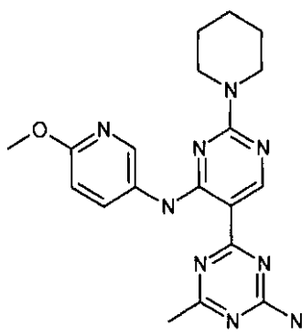
Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina (141 mg, 0.355 mmol), 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)-1,3,5-triazina (153 mg, 0.355 mmol), yoduro de cobre (I) (14 mg, 0.071 mmol), fluoruro de cesio (108 mg, 0.710 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (41.0 mg, 0.035 mmol) y Dioxano (3 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como aceite café. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 60% para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina (28 mg, 0.068 mmol, 19.22 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.74 (s, 1 H); 9.45 (s, 1 H); 8.49 (s, 1 H); 8.13 (dd, J=8.92, 2.34 Hz, 1 H); 6.77 (d, J=8.77 Hz, 1 H);

3.95 (s, 3 H); 3.58 - 3.76 (m, 4 H); 2.59 (s, 3 H); 2.57 (s, 3 H); 1.93 - 2.09 (m, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 411.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-2-(PIRROLIDIN-1-IL)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina (18 mg, 0.044 mmol), amoniaco (0.5 mL, 23.11 mmol) (30% en agua) y Dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite a 100°C durante 18 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc para dar 4-(4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (12 mg, 0.032 mmol, 72.1 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.03 (s, 1 H); 9.30 (s, 1 H); 8.48 (s, 1 H); 8.15 (dd, J=8.92, 2.48 Hz, 1 H); 6.76 (d, J=9.06 Hz, 1 H); 5.24 (s, 2 H); 3.95 (s, 3 H); 3.66 (dd, J=5.85, 4.09 Hz, 4 H); 2.49 (s, 3 H); 2.00 (t, J=6.43 Hz, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 380.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 123. 4-(4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-2-(PIPERIDIN-1-IL)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 5-YODO-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2-(PIPERIDIN-1-

IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 2-cloro-5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (181 mg, 0.499 mmol), piperidina (0.099 mL, 0.998 mmol) y etanol (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como aceite anaranjado. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 40% para dar 5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-amina (189 mg, 0.460 mmol, 92 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1 H); 8.17 (s, 1 H); 7.79 (dd, J=8.84, 2.56 Hz, 1 H); 6.75 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 6.63 (s, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 3.57 - 3.73 (m, 4 H); 1.47 - 1.69 (m, J=4.68 Hz, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 412.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-2-(PIPERIDIN-1-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-amina (161 mg, 0.391 mmol), 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)-1,3,5-triazina (168 mg, 0.391 mmol), fluoruro de cesio (119 mg, 0.783 mmol), yoduro de cobre (I) (15 mg, 0.078 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (45.2 mg, 0.039 mmol) y Dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry,

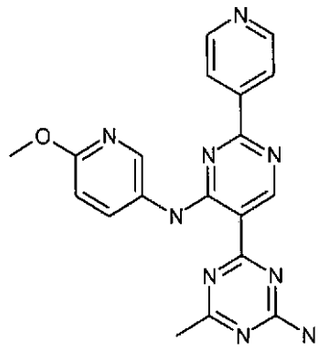
Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido anaranjado. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 40% para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-amina (36 mg, 0.085 mmol, 21.66 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.61 (s, 1 H); 9.41 (s, 1 H); 7.99 (d, J=8.48 Hz, 1 H); 6.77 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 3.78 - 3.91 (m, 4 H); 2.59 (s, 3 H); 2.56 (s, 3 H); 1.56 - 1.78 (m, J=2.63 Hz, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 425.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-2-(PIPERIDIN-1-IL)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-amina (22 mg, 0.052 mmol), amoniaco (0.5 mL, 30% en agua) y Dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite a 100°C durante 23 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc para dar 4-(4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (18 mg, 0.046 mmol, 88 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.88 (s, 1 H); 9.27 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 7.97 - 8.06 (m, J=8.18, 1.46 Hz, 1 H); 6.76 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 5.21 (s, 2 H); 3.95 (s, 3 H); 3.83 (s, 4 H); 2.48 (s, 3 H); 1.57 - 1.76 (m, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 394.1

$(M+H)^+$.

EJEMPLO 124. 4-(4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-2-(PIRIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-2-(PIRIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

Una mezcla de 2-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-4-amina (38 mg, 0.101 mmol), ácido piridin-4-borónico (14.91 mg, 0.121 mmol), dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (8.26 mg, 10.11 µmol) y carbonato de cesio (39 mg, 0.121 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla se enfrió completamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el producto crudo como un sólido anaranjado. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con MeOH/EtOAc al 10% para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (11 mg

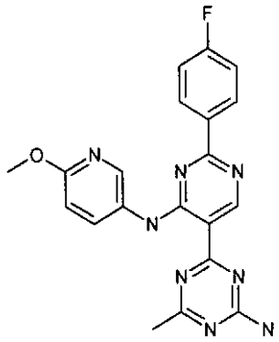
000291

0.026 mmol, 26.0 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.69 (s, 1 H); 9.78 (s, 1 H); 8.62 - 9.02 (m, 2 H); 8.46 (s, 1 H); 8.29 - 8.43 (m, 1 H); 8.24 (d, J=4.53 Hz, 1 H); 8.04 - 8.14 (m, 1 H); 6.79 - 6.93 (m, 1 H); 5.30 (s, 2 H); 4.00 (s, 3 H); 2.69 (s, 3 H); 2.67 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 419.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-2-(PIRIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (8 mg, 0.019 mmol), amoniaco (0.5 mL, 23.11 mmol) (30% en agua) y Dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 100°C durante 18 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con MeOH/EtOAc al 10% para dar 4-(4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-2-(piridin-4-il)pirimidin-5-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (4 mg, 10.33 µmol, 54.0 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 11.96 (s, 1 H); 8.77 (d, J=5.12 Hz, 1 H); 8.59 (s, 1 H); 8.21 (dd, J=9.06, 2.34 Hz, 1 H); 8.15 (d, J=5.12 Hz, 1 H); 7.99 (s, 1 H); 7.82 (s, 1 H); 6.96 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.90 (s, 2 H); 2.45 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 388.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 125. 4-(2-(4-FLUOROFENIL)-4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 2-(4-FLUOROFENIL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA

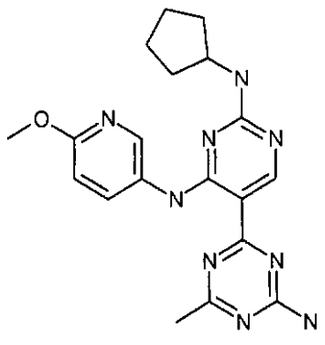
Una mezcla de 2-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-4-amina (38 mg, 0.101 mmol), ácido 4-fluorobencenborónico (16.98 mg, 0.121 mmol), dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (8.26 mg, 10.11 µmol) y carbonato de cesio (66 mg, 0.202 mmol) en dioxano (3 mL) y agua (0.5 mL) se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla se enfrió completamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido anaranjado. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 30% para dar 2-(4-fluorofenil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-4-amina (23 mg, 0.053 mmol, 52.2 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.64 (s, 1 H); 9.73 (s, 1 H); 8.39 - 8.50 (m, 3 H); 8.11 (dd, J=8.77, 2.48 Hz, 1 H); 7.16 (t, J=8.62 Hz, 2 H); 6.87 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 4.00 (s, 3 H); 2.67 (d,

J=4.38 Hz, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 436.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-(4-FLUOROFENIL)-4-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 2-(4-fluorofenil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-4-amina (12 mg, 0.028 mmol), amoniaco (0.5 mL, 30% en agua) y Dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite a 100°C durante 17 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 80% para dar 4-(2-(4-fluorofenil)-4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-5-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1 H); 8.35 - 8.54 (m, 3 H); 8.12 (dd, J=8.84, 2.41 Hz, 1 H); 7.15 (t, J=8.62 Hz, 2 H); 6.86 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 5.44 (s, 2 H); 3.99 (s, 3 H); 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 405.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 126. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N2-CICLOPENTIL-N4-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA



ETAPA 1: N2-CICLOPENTIL-5-YODO-N4-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó

con 2-cloro-5-yodo-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (181 mg, 0.499 mmol), ciclopentilamina (85 mg, 0.998 mmol) y etanol (3 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 30 min. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 50% para dar N2-ciclopentil-5-yodo-N4-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina (188 mg, 0.457 mmol, 92 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1 H); 8.14 (s, 1 H); 7.82 (d, J=10.38 Hz, 1 H); 6.75 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.66 (s, 1 H); 4.79 - 4.96 (m, 1 H); 4.10 (dd, J=13.15, 4.53 Hz, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 1.97 (dd, J=11.62, 5.19 Hz, 2 H); 1.56 - 1.78 (m, 4 H); 1.35 - 1.50 (m, 2 H). m/z (ESI, ión +vo) 412.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N2-CICLOPENTIL-N4-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-(4-METIL-6-(METILTIO)-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

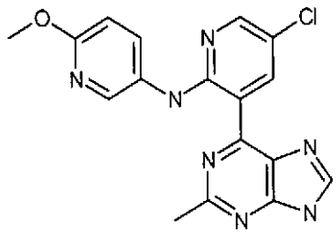
Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N2-ciclopentil-5-yodo-N4-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina (145 mg, 0.353 mmol), 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)-1,3,5-triazina (152 mg, 0.353 mmol), yoduro de cobre (I) (14 mg, 0.071 mmol), fluoruro de cesio (107 mg, 0.705 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40.7 mg, 0.035 mmol) y Dioxano (3 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in

vacuo para dar el material crudo como un sólido negro. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 50% para dar N2-ciclopentil-N4-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina (52 mg, 0.122 mmol, 34.7 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 11.46 - 11.87 (m, 1 H); 9.15 - 9.62 (m, 1 H); 8.26 - 8.63 (m, 1 H); 7.84 - 8.26 (m, 1 H); 6.77 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 5.11 - 5.52 (m, 1 H); 4.12 - 4.56 (m, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 2.59 (d, J=6.87 Hz, 6 H); 1.87 - 2.21 (m, 2 H); 1.56 - 1.87 (m, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 425.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N2-CICLOPENTIL-N4-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N2-ciclopentil-N4-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina (36 mg, 0.085 mmol), amoniaco (0.5 mL, 23.11 mmol) y Dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite a 100°C durante 24 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc para dar 5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N2-ciclopentil-N4-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina (28 mg, 0.071 mmol, 84 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.99 (s, 1 H); 9.21 (s, 1 H); 8.29 - 8.56 (m, 1 H); 8.19 (s, 1 H); 6.76 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 5.26 (s, 3 H); 4.25 (s, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 2.49 (s, 3 H); 2.04 (s, 2 H); 1.34 - 1.87 (m, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 394.1 $(M+H)^+$.

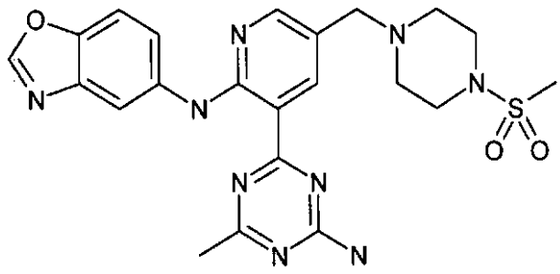
EJEMPLO 127. 5-CLORO-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 62, con la desprotección de la purina realizada como sigue. Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (0.100 g, 0.221 mmol) y ácido clorhídrico 1.0 M (1.106 mL, 1.106 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas modelo Discover (CEM, Matthews, NC) a 100°C durante 10 minutos (100 watts, Powermax caracterizado). La mezcla se diluyó con DCM, hizo básica (pH alrededor de 12) con NaOH 1 N y se permitió mezclar para agitar durante 10 min. El precipitado se recolectó por filtración y lavó con éter de dietilo para dar 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (0.060 g, 0.163 mmol, 73.7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.83 (s, 1 H); 10.24 (s, 1 H); 8.54 (s, 1 H); 8.18 (s, 2 H); 8.06 (s, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 2.73 (s, 3 H); 1.62 (s, 2 H). m/z (ESI, ión +vo) 367.9 $(M+H)^+$.

000297

EJEMPLO 128. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]OXAZOL-5-AMINA



ETAPA 1: 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

Un vial de microondas (80 mL) se cargó con 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (2.496 g, 6.49 mmol), ácido 5-((4-(tert-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (2.000 g, 5.90 mmol), acetato de potasio (1.777 g, 18.10 mmol), Am-Phos (0.403 g, 0.649 mmol), Dioxano (20 mL) y agua (3.00 mL, 167 mmol). El vial se calentó en un Microondas CEM Voyager (Unidad a Gran Escala) durante 25 minutos a 120°C mientras que 100 Vatios de energía se suministró por medio de Powermax (calentamiento simultánea mientras tiene tecnología de enfriamiento). La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el producto crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada SiliCycle SiliaSep (220 g) con un gradiente de acetato de etilo/hexanos al 10% hasta

100% durante 45 min para dar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (3.000 g, 4.66 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.50 (dd, J=9.39, 2.35 Hz, 1 H); 8.28 (d, J=1.37 Hz, 1 H); 7.25 (d, J=8.61 Hz, 4 H); 6.89 (dd, J=11.15, 8.61 Hz, 4 H); 6.70 - 6.81 (m, 1 H); 4.77 (d, J=4.69 Hz, 4 H); 3.65 - 3.82 (m, 6 H); 3.58 (s, 2 H); 3.24 - 3.37 (m, 4 H); 2.47 (s, 3 H); 2.28 - 2.38 (m, 4 H); 1.33 - 1.50 (m, 9 H). m/z (ESI, ión +vo) 644.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-FLUORO-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio (80 mL) se cargó con 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (3.000 g, 4.66 mmol) y ácido trifluoroacético (5.39 mL, 69.9 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un microondas modelo CEM Voyager (Unidad a Gran Escala) a 80°C durante 5 min (100 watts, Powermax caracterizado). La mezcla se concentró in vacuo para remover tanto TFA residual como sea posible. La mezcla cruda (3.4 g) se disolvió en THF (30 mL), enfrió hasta -20°C, luego carbonato de sodio (4.94 g, 46.6 mmol) se agregó a la mezcla. Después de 10 min, cloruro de metansulfonilo (3.63 mL, 46.6 mmol) se agregó gota a gota. Después de la adición, la mezcla se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y agua (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Los extractos

combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar producto crudo como un aceite color canela. Este se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada SiliCycle SiliaSep (120 gramos) eluyó con un gradiente de EtOAc al 10% hasta 100% en hexano durante 30 min, seguido por un gradiente de MeOH al 1% hasta 15% en DCM durante 20 minutos para dar 4-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.702 g, 2.74 mmol, 58.7 % de rendimiento) como sólido amarillo ligero. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (dd, J=9.00, 2.15 Hz, 1 H); 8.24 (d, J=1.37 Hz, 1 H); 7.23 (dd, J=8.51, 6.94 Hz, 4 H); 6.86 (t, J=8.71 Hz, 4 H); 4.81 (d, J=1.96 Hz, 4 H); 3.81 (d, J=6.26 Hz, 6 H); 3.60 (s, 2 H); 3.23 (s, 4 H); 2.74 - 2.80 (m, 3 H); 2.56 - 2.61 (m, 4 H); 2.55 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 622.1 $(M+H)^+$.

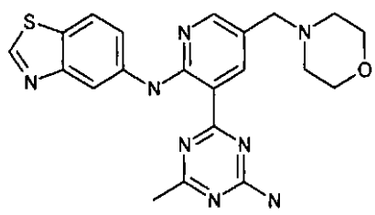
ETAPA 3: N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]OXAZOL-5-AMINA

Una mezcla de 4-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.900 g, 1.448 mmol) y benzo[d]oxazol-5-amina (0.388 g, 2.90 mmol) en THF (20 mL) se enfrió hasta -20°C y trató con bis(trimetilsilil)amida de litio 1.0 M en THF (5.07 mL, 5.07 mmol) se agregó gota a gota. La mezcla se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró para dar el producto crudo como un

sólido color canela. Este se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada SiliCycle SiliaSep (120 gramos), eluyó con un gradiente de MeOH al 0% hasta 10% en CH_2Cl_2 durante 30 min para dar N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo[d]oxazol-5-amina como un aceite color canela. Este se trató con ácido trifluorometansulfónico (0.916 mL, 10.32 mmol) en ácido trifluoroacético (7.75 mL, 101 mmol) y calentó a 70°C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y concentró in vacuo. El residuo crudo se diluyó con DCM (20 mL) y neutralizó con bicarbonato de sodio (10 g). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. Luego agua (10 mL) se agregó gota a gota y permitió agitar durante 5 min. La mezcla se filtró a través de un embudo poroso fino. El sólido recolectado se enjuagó con agua para lavarse lejos del bicarbonato de sodio. El sólido amarillo se lavó con éter de dietilo y recristalizó de DMF caliente para dar N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo[d]oxazol-5-amina (0.300 g, 0.605 mmol, 46.9 % de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.11 (s, 1 H); 8.68 (s, 2 H); 8.50 (s, 1 H); 8.29 (s, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.72 (d, J=11.35 Hz, 3 H); 3.51 (s, 2 H); 3.12 (s, 4 H); 2.87 (s, 3 H); 2.50 (m, 7 H). m/z (ESI, ión +vo) 496.1 $(M+H)^+$.

000301

EJEMPLO 129. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA



ETAPA 1: 5-(BROMOMETIL)-2-FLUOROPIRIDINA

Una mezcla de 2-fluoro-5-metil-piridina (15.00 mL, 135 mmol), N-bromosuccinimida (24.03 g, 135 mmol) y peróxido de benzoilo (1.635 g, 6.75 mmol) en tetracloruro de carbono (100 mL) se calentó a reflujo durante 2.5 h. La mezcla se enfrió y filtró a través de un embudo poroso medio. El sólido se enjuagó con DCM (3 x 50 ml). El filtrado se concentró para dar 5-(bromometil)-2-fluoropiridina (25.7 g, 135 mmol, 100% de rendimiento) como un aceite anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 191.9 $(M+H)^+$. La mezcla se llevo a cabo inmediatamente en la siguiente etapa de la síntesis sin purificación adicional.

ETAPA 2: 4-((6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)METIL)MORFOLINA

Una solución de 5-(bromometil)-2-fluoropiridina (26.000 g, 137 mmol) en THF (30 mL) se enfrió hasta -30°C y morfolina (17.88 mL, 205 mmol) se agregó lentamente. Después de 5 min, trietilamina (57.2 mL, 410 mmol) se agregó lentamente. Después de la adición, el baño de enfriamiento se removió y la mezcla se permitió calentar hasta temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla se filtró a través de un embudo poroso fino y el filtrado se concentró para dar un aceite anaranjado. El material

crudo se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada Thompson Instruments (330 gramos) eluyó con un gradiente de EtOAc al 0% hasta 100% en hexano durante 50 min para dar 4-((6-fluoropiridin-3-il)metil)morfolina (15.767 g, 80 mmol, 58.7% de rendimiento) como un aceite anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1 H); 7.79 (td, J=8.07, 2.45 Hz, 1 H); 6.90 (dd, J=8.31, 2.84 Hz, 1 H); 3.67 - 3.72 (m, 4 H); 3.49 (s, 2 H); 2.39 - 2.48 (m, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 197.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: ACIDO 2-FLUORO-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-ILBORONICO

Una solución de diisopropilamina (13.51 mL, 96 mmol) en tetrahidrofurano (66 mL) se trató con n-butil litio 2.0 M en hexano (48.2 mL, 96 mmol) a -40°C y agitó durante 1 h. La solución LDA resultante se enfrió hasta -78°C y una solución de 4-((6-fluoropiridin-3-il)metil)morfolina (15.767 g, 80 mmol) en THF (50 mL) se agregó por medio de cánula durante 20 min. La mezcla rojo oscuro se agitó a -78°C durante 1.5 h. Una solución de borato de triisopropilo (27.7 mL, 121 mmol) en THF (22 mL) se agregó lentamente. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 min y luego el baño de enfriamiento se removió y la mezcla de reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se apagó con NaOH (ac) 1 N (50 mL) y se agitó. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se extrajo con NaOH 1 N (2 x 20 mL). Las capas acuosas combinadas se hicieron ácidas cuidadosamente con HCl 5 N hasta que se hizo ácido (pH 5 hasta alrededor de 6) y la mezcla turbia resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa acuosa se liofilizó. El residuo resultante se diluyó con 1:1 MeOH/DCM y colocó en un sonicador

000903

durante 5 min. La mezcla se filtró a través de un embudo poroso fino. El filtrado se concentró para dar ácido 2-fluoro-5-(morfolinometil)piridin-3-ilborónico (19.000 g, 79 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, d4-MeOH) δ 8.46 (s, 1 H); 8.32 (d, J=6.06 Hz, 1 H); 4.42 (s, 2 H); 3.82 - 4.00 (m, 4 H); 3.23 - 3.36 (m, 4 H); 2.01 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 241.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: 4-(2-FLUORO-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (8.82 g, 22.91 mmol), ácido 2-fluoro-5-(morfolinometil)piridin-3-ilborónico (5.000 g, 20.83 mmol), acetato de potasio (6.28 g, 63.9 mmol), y Am-Phos (1.036 g, 1.666 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (3.00 mL, 167 mmol) se calentó en un Microondas CEM Voyager (Unidad a Gran Escala) durante 25 min a 120°C mientras que 100 Vatios de energía se suministró por medio de Powermax (Calentamiento simultáneo mientras que tiene tecnología de enfriamiento). La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró para dar producto crudo como un aceite amarillo. Este se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada SiliCycle SiliaSep (330 gramos) usando un gradiente de 0-100% acetato de etilo/hexanos durante 40 min, seguido por un gradiente de metanol/diclorometano al 1-20% durante 30 min para dar un aceite color canela. Este se trituró con DCM y éter de dietilo y la mezcla se filtró. El filtrado se

00030

concentró para dar 4-(2-fluoro-5-(morfolinometil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (2.615 g, 4.80 mmol, 23 % de rendimiento) como un aceite amarillo ligero. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J=1.56 Hz, 1 H); 7.79 (td, J=7.97, 2.05 Hz, 1 H); 7.22 (dd, J=8.61, 7.04 Hz, 4 H); 6.81 - 6.92 (m, 4 H); 4.82 (d, J=3.33 Hz, 2 H); 3.76 - 3.86 (m, 4 H); 3.70 (ddd, J=9.54, 4.99, 4.84 Hz, 4 H); 3.45 - 3.57 (m, 6 H); 2.55 (s, 3 H); 2.46 (dq, J=12.79, 4.41 Hz, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 545.2 $(M+H)^+$.

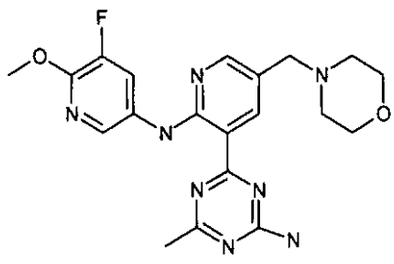
ETAPA 5: N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA

Una mezcla de 4-(2-fluoro-5-(morfolinometil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.500 g, 0.918 mmol) y benzo[d]tiazol-5-amina (0.276 g, 1.836 mmol) en THF (10 mL) se enfrió hasta -20°C y se trató gota a gota con bis(trimetilsilil)amida de litio 1.0 M en THF (3.21 mL, 3.21 mmol). La mezcla se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente mientras que se agitó bajo atmósfera inerte durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 50 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró para dar el producto crudo como un sólido color canela. Este se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice pre-empacada SiliCycle SiliaSep (80 gramos) eluyó con un gradiente de EtOAc al 10% hasta 100% en hexano durante 30 minutos, seguido por un gradiente de MeOH/DCM al 1-20% durante 25 min para dar el material protegido bis-PMB (0.437 g) como un aceite color canela. Este se trató con una mezcla de ácido

000305

trifluoroacético (1.8 mL, 23.36 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.2 mL, 2.252 mmol) y la solución resultante se calentó a 70°C 20 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y concentró para dar un aceite color canela. La mezcla se disolvió en DCM (10 mL) y permitió agitar 5 min, luego carbonato de sodio (2.5 gramos) se agregó lentamente a la mezcla y permitió agitar vigorosamente durante 20 min. El sólido se recolectó por filtración y enjuagó con diclorometano (2 x 30 mL) seguido por agua (3 x 20 mL). El sólido se secó para dar N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(morfolinometil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (0.155 g, 0.357 mmol, 38.9 % de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.25 (s, 1 H); 9.36 (s, 1 H); 8.91 (s, 1 H); 8.76 (s, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 8.06 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 7.94 (s, 1 H); 7.80 (s, 2 H); 3.58 (s, 4 H); 3.46 (s, 2 H); 2.44 - 2.54 (m, 3 H); 2.39 (s, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 435 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 130. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



Una mezcla de 4-(2-fluoro-5-(morfolinometil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.500 g, 0.918 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0.261 g, 1.836 mmol) en THF (20 mL) se enfrió hasta -20°C y trató con una solución 1.0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (3.21 mL, 3.21

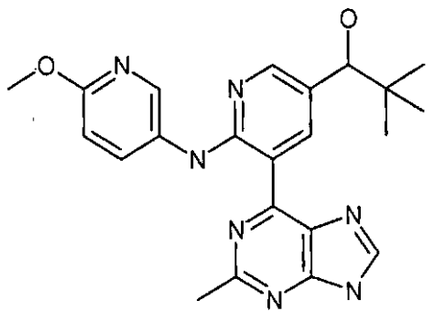
000306

mmol) se agregó gota a gota. La mezcla se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron para dar el producto crudo como un sólido color canela. Este se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice pre-empacada SiliCycle SiliaSep (80 gramos) eluyó con un gradiente de EtOAc al 0% hasta 100% en hexano durante 30 min para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(morfolinometil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.095 g) como un aceite color canela. Este se trató con ácido trifluoroacético (1.8 mL, 23.36 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.2 mL, 2.252 mmol) y calentó a 70°C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y concentró para dar un aceite color canela. Este se disolvió en DCM (10 mL) y permitió agitar durante 5 min, luego carbonato de sodio (1.6 g) se agregó lentamente a la mezcla y se agitó vigorosamente durante 20 min. La mezcla se filtró y concentró. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y filtró. El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con éter de dietilo (20 mL) y colocó en un sonicador durante 2 min. El precipitado se recolectó por filtración. El sólido se recristalizó de acetato de etilo caliente para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(morfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.025 g, 0.059 mmol, 6.39% de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.94 (s, 1 H); 8.72 (s, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.36 (d, J=12.91 Hz, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 7.90 (s,

000207

1 H); 7.75 (s, 1 H); 3.93 (s, 3 H); 3.57 (s, 4 H); 3.43 (s, 2 H); 2.44 (s, 7 H). m/z (ESI, ión +vo) 427 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 131. 1-(6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)-2,2-DIMETILPROPAN-1-OL

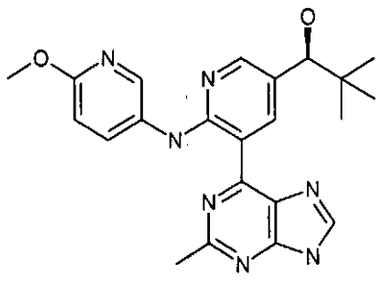


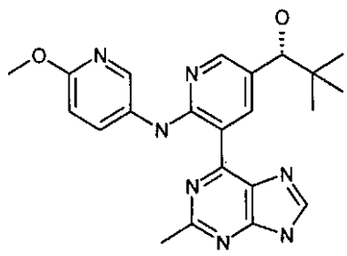
El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (95.0 mg, 0.213 mmol) se disolvió en THF (2.5 mL) y el matraz se enfrió en un baño de agua con hielo. Luego, cloruro de tert-butilmagnesio (solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 0.60 mL, 0.60 mmol) se agregó por medio de jeringa, volviendo la reacción roja. La reacción se agitó bajo nitrógeno mientras que se calentó hasta temperatura ambiente, y después de 70 min la reacción se trató con MeOH (1.0 mL) y HCl 5 N (0.50 mL). El matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (alrededor de 50°C), y se continuó agitando durante 1 h. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, diluyó con MeOH, concentró, y purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 28 min usando una velocidad de flujo total de 100 mL/ min) para dar 1-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (45.9 mg,

000308

97.4% de pureza, 52% de rendimiento). ^{1}H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.62 (br s, 1 H), 9.61 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.21-8.14 (m, 2 H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H). m/z (ESI, ión pos.) 420 $(M+H)^+$.

EJEMPLOS 132 Y 133. (1S)-1-(6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)-2,2-DIMETILPROPAN-1-OL Y (1R)-1-(6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)-2,2-DIMETILPROPAN-1-OL





Una mezcla de isómeros de 1-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (Ejemplo 131) se purificó usando cromatografía preparativa SFC quiral. Las siguientes condiciones se usaron:

Columna: IC (250 x 21 mm, 5 □m) x 2

Fase Móvil: 65:35 (A:B)

A: CO_2 líquido

B: Metanol (DEA al 0.2%)

Velocidad de flujo: 50 mL/min

Temperatura del horno/columna: 40°C

alrededor de 2 mg/inyección

Los dos picos separados que contienen los dos enantiómeros se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío para proporcionar los dos enantiómeros.

Primer pico de elución (Ejemplo 132):

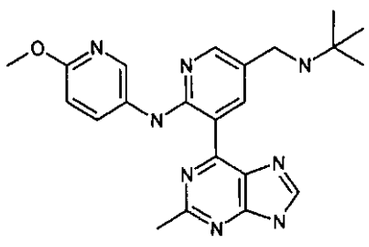
^{1}H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.80 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.21 (dd, J = 8.90 Hz, 2.84 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 6.84 (8.80 Hz, 1 H), 5.24 (d, J = 3.72 Hz, 1 H), 4.29 (d, J = 3.52 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H). m/z (ESI, ión pos.) 420 $(M+H)^+$.

Segundo pico de elución (Ejemplo 133):

^{1}H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.65 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 6.84 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 4.29 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H). m/z (ESI, ión +vo) 420 $(M+H)^+$.

Análisis HPLC quiral muestra ambos enantiómeros resueltos para tener un ee > 99.9%.

EJEMPLO 134. 5-((TERT-BUTILAMINO)METIL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA

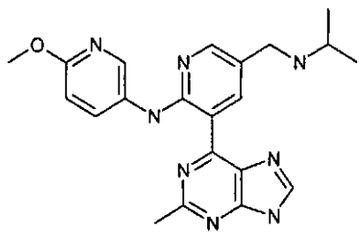


El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (99.5 mg, 0.223 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 (1.5 mL) y etanol (1.5 mL), y tert-

000310

butilamina (0.075 mL, 0.71 mmol) y tetraisopropoxititanio (0.20 mL, 0.68 mmol) se agregaron. La reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 min, y luego se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (alrededor de 50°C) y agitó durante 90 min. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y borohidruro de sodio (28.7 mg, 0.759 mmol) y MeOH (1.0 mL) se agregaron. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, y luego más MeOH y HCl 5 N (0.50 mL) se agregaron, y se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Luego, la reacción se diluyó con DCM y MeOH y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM, MeOH, y una mezcla 1:1 de estos 2 solventes. El filtrado se concentró y diluyó con DCM y MeOH y filtró a través de otra almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), el cual se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró y purificó por HPLC prep para dar 5-((tert-butilamino)metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (51.1 mg, 98.3% de pureza, 43% de rendimiento) como una sal TFA. ^{1}H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.74 (br s, 1 H), 9.81 (br s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.65 (br s, 2 H), 8.59 (d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.18 (br s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H). m/z (ESI, ión +vo) 419 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 135. 5-((ISOPROPILAMINO)METIL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA

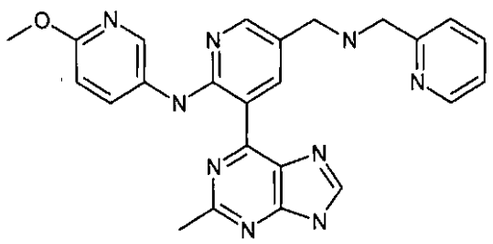


El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (90.6 mg, 0.203 mmol) se suspendió en etanol (1.2 mL) y DCM (1.2 mL), e isopropilamina (0.060 mL, 0.70 mmol) y tetraisopropoxititanio (0.20 mL, 0.68 mmol) se agregaron. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75 min, y luego borohidruro de sodio (26.8 mg, 0.708 mmol) se agregó, junto con MeOH (1 mL), y se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 2 h, más MeOH y HCl 5 N (0.50 mL) se agregaron, y se continuó agitando durante la noche. La suspensión se diluyó con DCM y MeOH y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró y purificó por HPLC prep para dar 5-((isopropilamino)metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (79.5 mg, 97.1% de pureza, 76% de rendimiento) como una sal TFA. ^{1}H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.71 (br s, 1 H), 9.80 (br s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.65 (br s, 2 H), 8.58 (d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 9.00 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 4.24 - 4.18 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.48 - 3.38 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 1.31 (d, J = 6.46 Hz, 6 H). m/z

000312

(ESI, ión +vo) 405 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 136. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-((PIRIDIN-2-ILMETILAMINO)METIL)PIRIDIN-2-AMINA

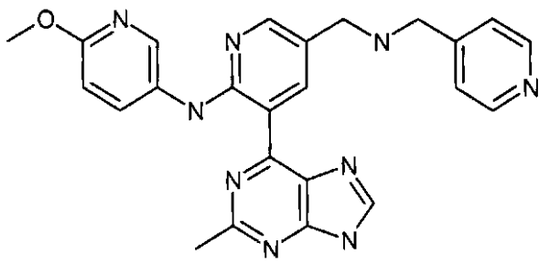


El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (73.8 mg, 0.166 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 (1.5 mL) y EtOH (1.5 mL), y 2-(aminometil)piridina (0.050 mL, 0.49 mmol) y tetraisopropoxititanio (0.15 ml, 0.51 mmol) se agregaron por medio de jeringa. La reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 90 min, y luego borohidruro de sodio (26.3 mg, 0.695 mmol) y MeOH (1.0 mL) se agregaron, y se continuó agitando. Después de 70 min, más MeOH y HCl acuoso 5 N (0.50 mL) se agregaron, y se continuó agitando durante la noche. La suspensión se diluyó con DCM y MeOH y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró, trató con DMSO y TFA, y purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 28 min usando una velocidad de flujo total de 100 mL/min) para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-2-ilmetilamino)metil)piridin-2-amina (52.1 mg, 55% de rendimiento) como una sal TFA. ^1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.69 (br s, 1 H), 9.81 (br s, 1 H), 9.46 (br s, 2 H), 8.88 (s, 1 H), 8.66 (d, J = 4.30 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 2.74 Hz, 1 H),

000313

8.41 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 9.00 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 7.89 (dt, J = 7.73 Hz, 1.76 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.82 Hz, 1 H), 7.46 - 7.41 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 454 $(M+H)^+$.

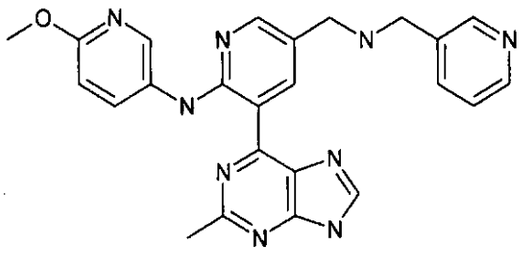
EJEMPLO 137. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-((PIRIDIN-4-ILMETILAMINO)METIL)PIRIDIN-2-AMINA



El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (102.5 mg, 0.230 mmol) se suspendió en diclorometano (1.3 mL) y EtOH (1.3 mL), y 4-(aminometil)piridina (0.070 mL, 0.69 mmol) y tetraisopropoxititanio (0.20 mL, 0.68 mmol) se agregaron. La reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 50 min, borohidruro de sodio (30.8 mg, 0.814 mmol) y MeOH (1 mL) se agregaron, y se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 1 h, más MeOH y HCl acuoso 5 N (0.60 mL) se agregaron, y se continuó agitando a temperatura ambiente durante el fin de semana. Luego, la reacción se trató con DCM y MeOH y se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró y trató con DCM y TFA y algo de DMSO (alrededor de 1 mL) y concentró. El material se disolvió en agua y se concentró parcialmente resultando en la formación de un precipitado. La suspensión se

filtró, y el sólido se lavó con MeOH. El sólido se guardó. El filtrado se concentró y filtró de nuevo. El sólido se combinó con el sólido recolectado de la primera filtración. El filtrado se concentró y purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 28 minutos con un flujo total de 100 mL/min). Las fracciones con producto se combinaron con el sólido que se han recolectado, concentrado, y secado bajo alto vacío, primero a alrededor de 50°C, y luego a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-4-ilmetilamino)metil)piridin-2-amina (126.6 mg, 96.7% de pureza, 97% de rendimiento) como una sal TFA. ^{1}H RMN (D_2O, 400 MHz)δ 8.83 - 8.77 (m, 4 H), 8.43 (s, 1 H), 8.21 (dd, J = 8.41 Hz, 2.35 Hz, 2 H), 8.08 - 8.03 (m, 3 H), 7.82 (dd, J = 9.00 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 9.00 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 454 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 138. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-((PIRIDIN-3-ILMETILAMINO)METIL)PIRIDIN-2-AMINA

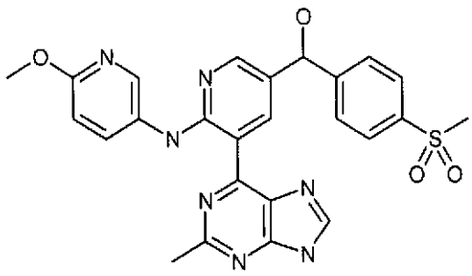


El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (113.7 mg, 0.255 mmol) se suspendió en diclorometano (1.3 mL) y etanol (1.3 mL), y 3-(aminometil)piridina (0.080 mL, 0.79 mmol) y tetraisopropoxititanio (0.23 mL, 0.78 mmol) se agregaron. La

000315

reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 85 min, borohidruro de sodio (33.8 mg, 0.893 mmol) y MeOH (1 mL) se agregaron, y se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de otros 70 min, HCl 5 N (0.50 mL) se agregó, junto con MeOH, y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 días. Más HCl 5 N (0.20 mL) y MeOH se agregaron, y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se diluyó con DCM y MeOH y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró, trató con DCM, MeOH, TFA, y concentró de nuevo. El material se disolvió con agua y MeOH y purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 28 min con una velocidad de flujo total de 100 mL/min). Las fracciones HPLC con producto se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío, primero en un baño de agua a 50°C, y luego a temperatura ambiente durante la noche para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-3-ilmetilamino)metil)piridin-2-amina (117.1 mg, 81% de rendimiento) como una sal TFA. ^{1}H RMN (D_2O, 400 MHz) δ 8.94 (s, 1 H), 8.92 - 8.87 (m, 1 H), 8.83 (d, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.69 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.13 - 8.06 (m, 1 H), 7.98 (dd, J = 9.19 Hz, 2.54 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 9.19 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 454 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 139. (6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)(4-(METILSULFONIL)FENIL)METANOL



ETAPA 1: (6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)(4-(METILTIO)FENIL)METANOL

El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (209.2 mg, 0.470 mmol) se suspendió en THF (5.0 mL) y el matraz de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo bajo nitrógeno. Luego, bromuro de 4-tioanisolmagnesio (solución 0.5 M en tetrahidrofuran, 2.5 mL, 1.3 mmol) se agregó por medio de jeringa, y la reacción se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se apagó con cloruro de amonio saturado y diluyó con agua. La reacción se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. Estos extractos orgánicos se combinaron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (alrededor de 2.54 cm (1 pulgada) en un filtro poroso de 30 ml con 50:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 20:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 5:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío para dar (6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)

000317

(metiltio)fenil)metanol (241 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 12.51 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.26 - 8.18 (m, 3 H), 7.43 - 7.38 (m, 2 H), 7.26 - 7.20 (m, 2 H), 6.77 (d, J = 8.41 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 5.85 (d, J = 10.17 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 11.35 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.83 (t, J = 11.25 Hz, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 2.74 (s, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.17 - 1.65 (m, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 570 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: (6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)(4-(METILSULFONIL)FENIL)METANOL

(6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)(4-(metiltio)fenil)metanol (241 mg, 0.423 mmol) se disolvió en DCM (4.0 mL) y el matraz de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo bajo nitrógeno. Luego, mCPBA (180.5 mg, 1.046 mmol) se agregó como una solución en DCM (5 mL) por medio de jeringa, y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 45 min, más mCPBA (58 mg, 0.34 mmol) se agregó, y se continuó agitando. Después de 25 min, más mCPBA (27.3 mg, 0.158 mmol) se agregó, y se continuó agitando. Después de 15 minutos, la reacción se trató con una solución hecha de 10 mL de bicarbonato de sodio saturado y 2 mL de tiosulfato de sodio saturado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM y luego con 10:1 DCM / MeOH. Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con salmuera, concentraron, y secaron bajo alto vacío en un baño de agua (alrededor de 40°C) para dar (6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-

il)(4-(metilsulfonil)fenil)metanol, el cual se tomó directamente en la siguiente etapa . ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.54 (s, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.27 - 8.21 (m, 2 H), 8.17 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 7.95 - 7.89 (m, 2 H), 7.74 - 7.68 (m, 2 H), 6.78 (d, J = 10.17 Hz, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 5.85 (d, J = 11.93 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 13.11 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.87 - 3.77 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.97 - 2.89 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 2.19 - 1.95 (m, 3 H), 1.93 - 1.65 (m, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 602 $(M+H)^+$.

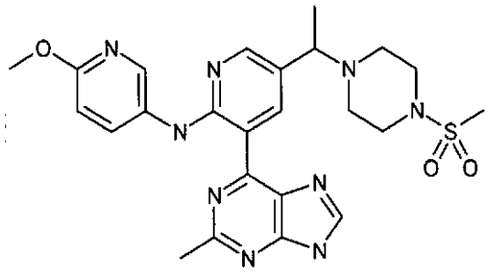
ETAPA 3: (6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)(4-(METILSULFONIL)FENIL)METANOL

El (6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)(4-(metilsulfonil)fenil)metanol (el material crudo de la etapa previa) se suspendió en MeOH (5.0 mL) y ácido clorhídrico acuoso (5 N, 0.50 mL, 2.5 mmol) se agregó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 2 h, y luego se diluyó con DCM y MeOH. Después de 3.5 h, la suspensión se filtró. Ni el sólido ni el filtrado fue > 95% puro por HPLC, de manera que se combinaron, concentraron, trataron con agua, y filtraron. El sólido se recolectó, trató con DMSO y TFA, y filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea). El filtrado se purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 28 min con una velocidad de flujo total de 100 mL/min.) para dar (6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)(4-(metilsulfonil)fenil)metanol (122.4 mg, 56% de rendimiento durante dos etapas). ^{1}H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) includes d 12.62 (br s, 1 H), 9.84 (br s, 1 H), 8.62 (s, 1

000319

H), 8.52 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 8.71 Hz, 2.64 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 518 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 140. N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1: 1-(6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)ETANOL

El 6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)nicotinaldehído (641.5 mg, 1.440 mmol) se suspendió en THF (14 mL) y la reacción se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno. Luego, bromuro de metilmagnesio (solución 3.0 M en éter de dietilo, 1.65 mL, 4.95 mmol) se agregó por medio de jeringa, y la reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 h y 45 min, la reacción se enfrió en un baño de hielo y la reacción se trató con cloruro de amonio saturado, gota a gota primero ya que la evolución de gas se observó. Luego, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y diluyó con agua (15 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. La capa orgánica y los extractos orgánicos se combinaron, concentrated, y secaron

000320

bajo alto vacío para dar 1-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etanol (725 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.52 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.36 - 8.19 (m, 3 H), 6.83 - 6.77 (m, 1 H), 5.88 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.01 (d, J = 5.87 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 10.95 Hz, 1 H), 3.89 - 3.81 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 2.21 - 1.65 (m, 6 H), 1.63 - 1.61 (m, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 462 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-AMINA

1-(6-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etanol (14.2 mg, 0.031 mmol) se disolvió en DCM (1 mL) y trietilamina (Aldrich 99.5%, 0.020 mL, 0.14 mmol) se agregó. La reacción se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno, y cloruro de metansulfonilo (0.010 mL, 0.13 mmol) se agregó. La reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 15 min, y luego 1-metansulfonilpiperazina (35 mg, 0.21 mmol) se agregó. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y se continuó agitando. Después de 90 min, la reacción se diluyó con MeOH (1 mL) y HCl acuoso 5 N (0.20 mL) se agregó. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3.5 h. Agua también se agregó.

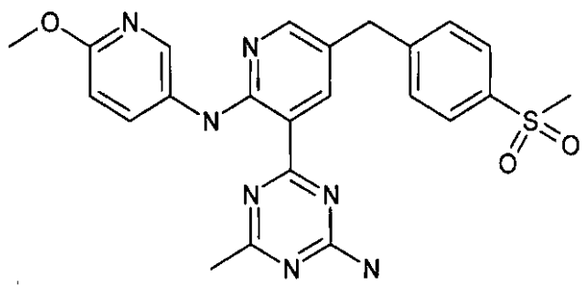
Separadamente, el 1-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etanol (231 mg, 0.501 mmol) se disolvió en DCM (10 mL) y trietilamina (Aldrich 99.5%, 0.28 ml, 2.0 mmol) se agregó. La reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y cloruro de metansulfonilo (0.15 mL, 1.9 mmol) se agregó. La reacción se

008321

agitó a 0°C durante 15 min, y luego 1-metansulfonilpiperazina (474.4 mg, 2.89 mmol) se agregó, causando precipitación. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se continuó agitando. Después de 2 h, la reacción se diluyó con MeOH (10 mL) y HCl 5 N (2.0 mL) se agregó. Se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de otra hora, esta reacción se combinó con la otra reacción, trató con NaOH 5 N y HCl 5 N para ajustar el pH hasta alrededor de 6, y dejó reposar a temperatura ambiente durante el fin de semana. La suspensión resultante se filtró, y el sólido se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró y trató con agua y filtró. El sólido se lavó con agua. El filtrado se descartó. El sólido se recolectó y purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 28 min usando una velocidad de flujo total de 100 mL/min.) para dar N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-amina (81.0 mg, 24% de rendimiento) como una sal TFA. ^{1}H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.61 (br s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 9.0 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.69 (br, s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.45 - 3.00 (m, 6 H), 2.98 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 7.04 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 524 $(M+H)^+$.

000322

EJEMPLO 141. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-FLUORO-5-(4-(METILTIO)BENCIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (2.37 g, 6.15 mmol), ácido 2-fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridin-3-ilborónico (1.89 g, 6.83 mmol), Am-Phos (224 mg, 0.316 mmol), y acetato de potasio (2.72 g, 27.7 mmol) se suspendieron en EtOH (30 mL) y agua (7.5 mL). Nitrógeno se burbujeó a través de la suspensión durante alrededor de 20 segundos, y luego el matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (80°C - 88°C) y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante 2 horas y 45 minutos. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, trató con agua (90 mL) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron. El residuo se lavó con hexanos, pero los enjuagues de hexanos todavía contienen producto. Así, estos enjuagues se combinaron con el residuo y concentraron. El material se purificó en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 600 mL funnel con alrededor de 7.62 cm

000323

(3 pulgadas) de gel de sílice; 5:1 DCM / hexanos hasta DCM hasta 40:1 DCM / MeOH hasta 30:1 DCM / MeOH) para dar 4-(2-fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (2.843 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.32 (dd, J = 9.00 Hz, 2.35 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 1.56 Hz, 1 H), 7.24 - 7.18 (m, 6 H), 7.13 - 7.09 (m, 2 H), 6.90 - 6.83 (m, 4 H), 4.81 (s, 2H), 4.78 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 582 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-FLUORO-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(2-Fluoro-5-(4-(metiltio)bencil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (624.5 mg, 1.074 mmol) se disolvió en DCM (11 mL) y el matraz se enfrió en un baño de agua con hielo. Luego, mCPBA (557 mg, 3.23 mmol) se agregó como una solución en DCM (17.5 mL) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y agitó bajo nitrógeno. Después de 35 min, la reacción se trató con una mezcla de bicarbonato de sodio saturado (25 mL) y tiosulfato de sodio saturado (6 mL), y se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 50 minutos, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, concentró, y purificó en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 30 mL con alrededor de 2.54 cm (1 pulgada) de gel de sílice; DCM hasta 50:1 DCM / MeOH) para dar 4-(2-fluoro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (539.6 mg, 75% de rendimiento based on 91% de pureza). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400

000324

MHz) δ 8.34 (dd, J = 8.90 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.61 Hz, 4 H), 6.90 - 6.82 (m, 4 H), 4.82 (s, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) m/z 614 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(2-Fluoro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (503 mg, 0.820 mmol) y 5-amino-2-metoxipiridina (112 mg, 0.905 mmol) se disolvieron en THF (8.0 mL) y el matraz se enfrió en un baño de agua con hielo mientras que la reacción se agitó bajo nitrógeno. Luego, bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en tetrahidrofurano (2.5 mL, 2.500 mmol) se agregó por medio de jeringa, y la reacción se agitó durante 40 min. Luego, la reacción se trató con agua con hielo (0.60 mL) y la reacción se diluyó con DCM, secó sobre sulfato de sodio, filtró, concentró, y purificó en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; DCM hasta 100:1 DCM / MeOH hasta 50:1 DCM / MeOH). Las fracciones puras se guardaron, mientras que las onas impuras se recolectaron, concentraron, y purificaron en otro filtro de gel de sílice (filtro poroso de 30 mL con alrededor de 2.54 cm (1 pulgada) de gel de sílice; DCM hasta 100:1 DCM / MeOH). Las fracciones con producto se combinaron con las fracciones puras de la primera columna y concentraron para dar N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-

000325

il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (412 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.58 (s, 1 H), 8.61 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J = 8.90 Hz, 2.64 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 8.41 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 718 $(M+H)^+$.

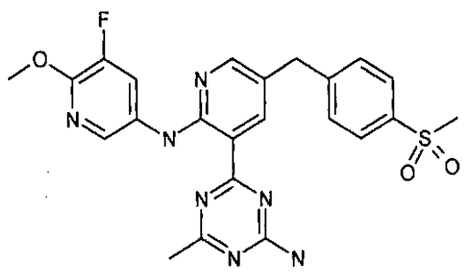
ETAPA 4: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (412 mg, 0.574 mmol) se suspendió en ácido trifluoroacético (Aldrich redestilado 99+%, 6.0 mL, 78 mmol) y el matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (75°C) y la reacción se agitó durante la noche. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y concentró y diluyó con bicarbonato de sodio saturado y luego con NaOH 5 N para elevar el pH hasta alrededor de 8-9. La suspensión se filtró, y el sólido se lavó con agua. El filtrado se descartó, y el sólido se recolectó con DCM y MeOH, concentró, trató con MeOH, y filtró. El sólido se lavó con MeOH. El sólido no fue >95% puro por HPLC, así el filtrado y el sólido se combinaron, concentraron, y purificaron en una columna de gel de sílice (30:1 hasta 20:1 DCM / MeOH). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, trataron con MeOH, y filtraron. El sólido amarillo se lavó con MeOH, recolectó, y secó bajo alto

000326

vacío a temperatura ambiente durante la noche para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (126.1 mg, 46% de rendimiento) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.64 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 1.56 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J = 8.90 Hz, 2.25 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 7.82 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.36 (br s, 2 H), 4.04 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 478 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 142. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(2-Fluoro-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (602.4 mg, 0.9816 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (159.0 mg, 1.119 mmol) se disolvieron en THF (10 mL) y el matraz de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo. Luego, bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 3.0 mL, 3.0 mmol) se agregó por medio de

jeringa, y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante 35 min. Luego, la reacción se diluyó con agua (20 mL) y luego se extrajo con DCM. Salmuera se agregó a la mezcla bifásica y la extracción con DCM se continuó. Agua y MeOH también se agregaron a la fase acuosa para ayudar a las emulsiones rotas. Los extractos orgánicos (alrededor de 350 mL total) se combinaron y lavaron con salmuera (50 mL). La capa de salmuera se extrajo con DCM, y todos de los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (embudo poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; 100:1 DCM / MeOH) para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (384.7 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.82 (br s, 1 H), 8.63 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 12.32 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.02 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8.41 Hz, 2 H), 6.90 - 6.81 (m, 4 H), 4.86 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 4.01 (s, 5 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 736 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(4-(METILSULFONIL)BENCIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

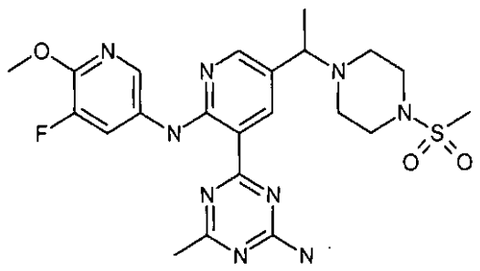
La 4-(2-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (384.7 mg, 0.5228 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (Aldrich redestilado 99+%, 5.0 mL, 65 mmol) y el matraz de reacción se ajustó con un condensador de

000328

reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (75°C) y agitó durante la noche. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, concentró, y trató con bicarbonato de sodio saturado y NaOH 5 N y luego con HCl 5 N para ajustar el pH hasta 6. Luego, DCM se agregó y las capas se separaron. La fase acuosa se filtró, y el sólido recolectado se combinó con la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM, y estos extractos orgánicos se combinaron con la fase orgánica, concentraron, y purificaron en una columna de gel de sílice (30:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 10:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH). La polaridad del solvente se incrementó después de que la mayoría del producto se ha eluido. Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, trataron con MeOH, y filtraron. El sólido se lavó con MeOH, recolectó, y secó bajo alto vacío. El material fue < 95% puro por HPLC, así el sólido se lavó con EtOAc, filtró, recolectó, y secó bajo alto vacío en un baño de agua (40°C) y luego a temperatura ambiente durante la noche para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (61.3 mg, 24% de rendimiento) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.89 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.38 - 8.30 (m, 2 H), 7.86 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.90 - 7.84 (m, 1 H), 7.74 (br s, 1 H), 7.53 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 496 $(M+H)^+$.

000329

EJEMPLO 143. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(5-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 51; (2.102 g, 5.462 mmol), 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Ejemplo 234; 1.901 g, 6.442 mmol), Am-Phos (200.6 mg, 0.2833 mmol), y acetato de potasio (1.51 g, 15.4 mmol) se suspendieron en agua (4 mL) y 1,4-Dioxano (20 mL) y nitrógeno se burbujeó a través de la suspensión durante 30 s. Luego, el matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (100°C) y agitó bajo nitrógeno durante 4 h. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, trató con agua (40 mL), y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), y concentraron. El material crudo se purificó en un filtro de gel de sílice (embudo poroso de 600 mL con alrededor de 7.62 cm (3 pulgadas) de gel de sílice; DCM hasta 100:1 DCM / MeOH hasta 50:1 DCM / MeOH) para dar 4-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-

000330

bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.175 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz)δ8.65 (dd, J = 8.90 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 1.37 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.41 Hz, 5.87 Hz, 4 H), 6.87 (dd, J = 10.27 Hz, 8.71 Hz, 4 H), 5.93 (s, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 4.17 - 4.04 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 518 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)NICOTINALDEHÍDO

La 4-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.688 g, 3.262 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0.477 g, 3.36 mmol) se disolvieron en THF (28 mL) y el matraz de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo bajo nitrógeno. Luego, bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 9.5 mL, 9.5 mmol) se agregó, y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante 35 min. Luego, HCl acuoso (5.0 M, 4.5 mL, 22.50 mmol) y MeOH (5.8 mL) se agregaron, y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 10 min, la reacción se trató con agua (20 mL) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; DCM hasta 100:1 DCM / MeOH). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío. CLEM muestra en su mayor parte producto, pero algo de acetonida no hidrolizada tambien estvo presente. El material se disolvió en THF (20 mL) y MeOH (4.0 mL) y HCl acuoso (5.0 M, 2.0 mL, 10 mmol) se agregó, y la solución se agitó a

temperatura ambiente. Después de 25 min, la reacción se diluyó con agua (20 mL) y DCM. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y secaron bajo alto vacío durante la noche para dar 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (1.098 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.58 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 9.25 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.03 - 7.97 (m, 2 H), 7.21 (dd, J = 15.06 Hz, 8.41 Hz, 4 H), 6.87 (dd, J = 11.15 Hz, 8.61 Hz, 4 H), 4.89 (s, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 596 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANOL

El 5-(4-(Bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (1.0538 g, 1.769 mmol) se suspendió en THF (16 mL) y el matraz de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo. Luego, bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter de dietilo, 1.80 mL, 5.40 mmol) se agregó por medio de jeringa, y la reacción se agitó a 0°C durante 25 min. Luego, la reacción se trató con cloruro de amonio saturado (3 mL, gota a gota primero ya que la evolución de gas se observa) y agua (20 mL). La reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un

filtro de gel de sílice (filtro poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; 100:1 DCM / MeOH (para eluir impurezas no polares) hasta 40:1 (para producto eluido)) para dar 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanol (893.8 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.86 (s, 1 H), 8.83 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 12.13 Hz, 2.15 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 10.76 Hz, 8.61 Hz, 4 H), 6.87 (dd, J = 12.13 Hz, 8.80 Hz, 4 H), 4.94 - 4.81 (m, 5 H), 4.02 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.73 (d, J = 3.72 Hz, 1 H), 1.53 (d, J = 6.46 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 612 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El 1-(5-(4-(Bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanol (867.1 mg, 1.418 mmol) se disolvió en DCM (22 mL) y el matraz se enfrió en un baño de agua con hielo. Luego, trietilamina (0.90 mL, 6.5 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.41 mL, 5.3 mmol) se agregaron, y la reacción se agitó bajo nitrógeno. Después de 20 min, la reacción se diluyó con DCM (125 mL) y trató con agua (25 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y disolovieron en DCM (15 mL). La trietilamina (0.90 mL, 6.5 mmol) y 1-metansulfonilpiperazina (753.9 mg, 4.591 mmol) se agregaron y la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante

la noche. Luego, la reacción se trató con agua (20 mL) y diluyó con DCM. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; DCM hasta 50:1 DCM / MeOH hasta 30:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 15:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 10:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH). El producto eluido con 50:1 DCM / MeOH. Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y repurificaron en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; 100:1 DCM / MeOH, para eluir impurezas hasta 40:1 DCM / MeOH, para producto eluido) para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (456.7 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.87 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 12.32 Hz, 2.15 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 8.51 Hz, 4 H), 6.91 - 6.82 (m, 4 H), 4.93 - 4.76 (m, 4 H), 4.02 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.55 (q, J = 6.78 Hz, 1 H), 3.16 (t, J = 4.60 Hz, 4 H), 2.69 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.58 - 2.49 (m, 4 H), 1.38 (d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 758 $(M+H)^+$.

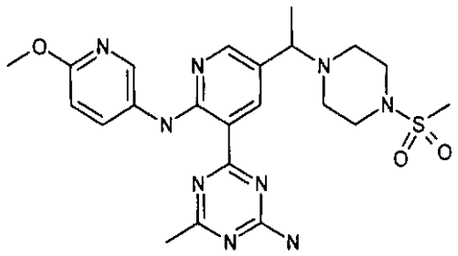
ETAPA 5: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(2-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-

metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (456.7 mg, 0.6026 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (9.5 mL) y el matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (75 - 77°C) y agitó durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y concentró. La reacción se diluyó con DCM (40 mL) y trató con bicarbonato de sodio saturado y NaOH 5 N para elevar el pH de la fase acuosa hasta alrededor de 8. Luego, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM y 10:1 DCM / MeOH. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, trataron con MeOH, y filtraron. El sólido se lavó con MeOH. El sólido no fue >95% puro por HPLC, así el filtrado y el sólido se combinaron, concentraron, y purificaron en una columna de gel de sílice de acuerdo con el procedimiento descrito por Still et al. (Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923 - 2925) usando este sistema de elución: 30:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 20:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 15:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 5:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH. Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, trataron con MeOH, y filtraron. El sólido se lavó con MeOH, recolectó, y secó bajo alto vacío para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (194.7 mg, 62% de rendimiento) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.93 (s, 1 H), 8.71 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.31 (t, J = 2.25 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 5.42 (br s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.56 (quartet, J = 6.65 Hz, 1 H), 3.24 (t, J = 4.69 Hz, 4 H),

2.78 (s, 3 H), 2.68 - 2.54 (m, 7 H), 1.44 (t, J = 6.85 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 518 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 144. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)NICOTINALDEHÍDO

Una solución de reserva de 4-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 143, Etapa 1) (5.85 g, 11.30 mmol) en benceno (50 mL) contenida en un matraz de fondo redondo de 250 mL con barra de agitación se congeló y liofilizó durante la noche (sólido amarillo pálido obtenido). El matraz se abrió para N_2 y THF (50 mL) se agregó seguido por 6-metoxipiridin-3-amina (1.332 mL, 12.43 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y LiHMDS (44 mL de una solución 1.0 M en THF, 44 mmol) se agregó. La mezcla se agitó durante 40 min y luego se apagó con agua (3 mL) y concentró hasta la sequedad. El residuo se tomó en una mezcla de DCM y HCl acuoso 2 N y agitó durante 30 min. El producto se extrajo en DCM de HCl 2 N, lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, secó ($MgSO_4$) y concentró para dar un sólido café. Este se disolvió en DCM y purificó por cromatografía instantánea (EtOAc al 30%, DCM al 10%, hexano al 60%) para dar 5-(4-(bis(4-

metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (3.98 g, 6.89 mmol, 61.0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.09 (s, 1 H); 9.90 (s, 1 H); 9.14 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.77 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.31 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 7.87 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.28 (d, J=8.61 Hz, 2 H); 7.21 (d, J=8.80 Hz, 2 H); 6.87 - 6.94 (m, 2 H); 6.78 - 6.87 (m, 3 H); 4.83 (d, J=7.24 Hz, 4 H); 3.85 (s, 3 H); 3.74 (s, 3 H); 3.69 (s, 3 H); 2.58 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 578 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANOL

El 5-(4-(Bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (877.5 mg, 1.519 mmol) se suspendió en THF (15 mL) y bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter de dietilo, 1.5 mL, 4.5 mmol) se agregó. Más THF (2.5 mL) se agregó después de alrededor de 10 min. Después de 40 minutos adicionales, la reacción se apagó con cloruro de amonio saturado y diluyó con agua (20 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; 100:1 DCM/MeOH hasta 40:1 DCM / MeOH) para proporcionar 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanol (878.2 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.62 (s, 1 H), 8.82 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2.74 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 12.91 Hz, 8.61 Hz, 4

H), 6.90 - 6.82 (m, 4 H), 6.71 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.93 - 4.86 (m, 3 H), 4.82 (d, J = 6.26 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 3.91 Hz, 1 H), 1.52 (d, J = 6.46 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 594 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

1-(5-(4-(bis(4-Metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanol (732.1 mg, 1.233 mmol) se disolvió en diclorometano (22 mL) y el matraz de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo. La reacción se agitó bajo nitrógeno, y trietilamina (0.77 mL, 5.5 mmol) y metansulfonilcloruro (0.37 mL, 4.8 mmol) se agregaron por medio de jeringa. La reacción se agitó a 0°C bajo nitrógeno durante 15 min y luego se diluyó con diclorometano (125 mL) y trató con agua (20 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y disolvieron en diclorometano (13 mL). A esta solución se agregaron trietilamina (0.77 ml, 5.5 mmol) y 1-metansulfonilpiperazina (648 mg, 3.95 mmol). La reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche y luego concentró y purificó en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; 100:1 DCM / MeOH para eluir impurezas hasta 50:1 DCM / MeOH para producto eluido). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y lavaron con hexanos. El material se secó bajo alto vacío a temperatura ambiente para dar N,N-bis(4-

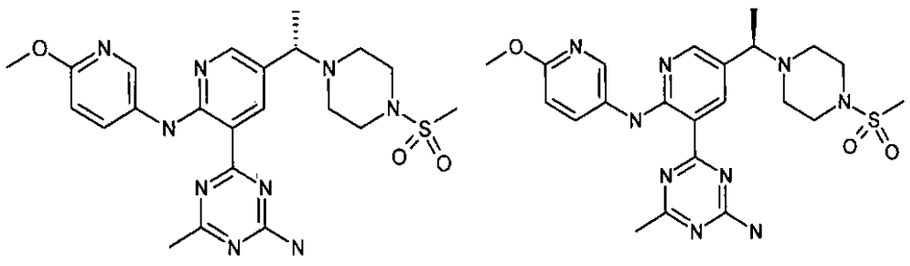
metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (501.6 mg,). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.63 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 9.00 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 9.29 Hz, 4 H), 6.86 (dd, J = 18.58 Hz, 8.61 Hz, 4 H), 6.72 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.93 - 4.76 (m, 4 H), 3.93 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.54 (cuarteto, J = 6.78 Hz, 1 H), 3.16 (t, J = 4.40 Hz, 4 H), 2.68 (s, 3 H), 2.61 - 2.49 (m, 7 H), 1.38 (d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 740 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

N,N-Bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (499.0 mg, 0.6744 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (10.4 mL, 140 mmol) y el matraz se ajustó con un condensador de reflujo, colocado en un baño de aceite precalentado (75°C) y agitó durante la noche. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, concentró, diluyó con DCM (40 mL) y trató con bicarbonato de sodio saturado, agua, y NaOH 5 N hasta que el pH de la fase acuosa fue alrededor de 7. Luego, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM y 10:1 DCM / MeOH. Durante estas extracciones, NaOH 5 N se agregó a la fase acuosa para elevar el pH desde alrededor de 5 hasta alrededor de 11. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 150 mL con alrededor

de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; 75:1 DCM / MeOH hasta 50:1 DCM / MeOH hasta 35:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 20:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 10:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH) para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (241.9 mg, 72% de rendimiento) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.68 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.42 (br s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.60 - 3.52 (m, 1 H), 3.30 - 3.20 (m, 4 H), 2.77 (s, 3 H), 2.70 - 2.53 (m, 7 H), 1.45 (d, J = 6.06 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 500 $(M+H)^+$.

EJEMPLOS 145 Y 146. (S)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA (EJEMPLO 145) Y (R)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA (EJEMPLO 146)



Una mezcla de isómeros de 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 144) (235 mg) se separó usando cromatografía preparativa SFC quiral. Las siguientes condiciones se usaron:

Columna: Chiralcel OJ-H (250 x 21 mm, 5 □m)

Fase Móvil: 76:24 (A:B)

A: Supercrítico CO_2

B: Metanol (con alrededor de de 0.2% dietilamina)

Velocidad de flujo: 70 mL/min

Temperatura del horno/columna: 40°C

Los dos picos resultantes se colectaron de forma separada, concentraron in vacuo, y secó bajo alto vacío para dar los dos enantiómeros. Las estereoquímicas absolutas de los enantiómeros se determinaron por análisis cristalográfico de rayos X del compuesto desde el segundo pico eluido (Ejemplo 146) en complejo con PI3K□ a 2.9 Å de resolución.

(S)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (del primer pico eluido) se aisló como un polvo amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz)δ11.66 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.38 (br s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.55 (q, J = 6.78 Hz, 1 H), 3.23 (t, J = 4.89 Hz, 4 H), 2.77 (s, 3 H), 2.66 - 2.54 (m, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 500 $(M+H)^+$.

(R)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (desde el segundo pico eluido) se aisló como un polvo amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz)δ11.66 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.38 (br s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.55 (q, J = 6.78 Hz,

1 H), 3.23 (t, J = 4.89 Hz, 4 H), 2.77 (s, 3 H), 2.66 - 2.54 (m, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 500 $(M+H)^+$.

El Ejemplo 146 también se preparó por las siguientes condiciones de secuencia de reacción:

ETAPA 1. 1-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETANOL

Una solución limpia (preparada por filtración de una suspensión ligeramente turbia) de 6-fluoronicotinaldehído (Frontier Scientific, Logan, UT; 9.88 g, 79 mmol) en THF (100 mL) se agregó gota a gota por medio de un embudo de adición a una solución de bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter de dietilo; 31.6 mL, 95 mmol) en THF (280 mL) a -6°C. (La adición se completó durante alrededor de 20 min; la temperatura de reacción mantenida debajo -5°C durante la adición.) MeOH (10 mL) luego se agregó (gota a gota), seguido por NH_4Cl acuoso saturado (300 mL) y agua suficiente para disolver el precipitado. EtOAc (200 mL) luego se agregó, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x150 mL), y todos los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para proporcionar 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanol (10.55 g, 95% de rendimiento) como un aceite amarillo ligero. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.85 (td, J=8.1, 2.5 Hz, 1 H) 6.92 (dd, J=8.5, 2.8 Hz, 1 H) 4.98 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 2.21 (br. s., 1 H) 1.53 (d, J=6.5 Hz, 3 H).

ETAPA 2. 5-(1-BROMOETIL)-2-FLUOROPIRIDINA

El bromuro de tionilo (11.60 mL, 149 mmol) se agregó (gota a gota durante 15 min; evolución de gas) a una solución de 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanol (10.55 g, 74.7 mmol) en DCM (300 mL)

00434

25°C, y la solución anaranjada resultante se agitó a 25°C durante 3 h. El exceso de $SOBr_2$ se apago luego cuidadosamente con agua (150 mL) a 0°C con agitación vigorosa, y NaOH acuoso 5.0 N (100 mL) se agregó luego cuidadosamente a 0°C (durante alrededor de 10 min) para neutralizar HBr y SO_2. (resulta en mezcla amarilla; pH final alrededor de 9; ajustado con $NaHCO_3$ acuoso saturado, hasta un pH de alrededor de 9 como sea necesario.) La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0°C durante 5 min para asegurar el apagado completo de especies ácidas, y la mezcla resultante se dividió luego entre DCM (200 mL) y mitad de $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta un pH de alrededor de 9 (600 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (300 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (500 mL) y salmuera (500 mL), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para proporcionar 5-(1-bromoetil)-2-fluoropiridina (14.58 g, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo (71% LCAP; m/z (ESI, +vo) 204.0 $(M+H)^+$), el cual se usó directamente en la Etapa 3.

ETAPA 3. 4-(1-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (R)-TERT-BUTILO

El piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (Aldrich, St. Louis, MO; 13.31 g, 71.5 mmol), yoduro de potasio (2.37 g, 14.29 mmol), y carbonato de potasio (11.85 g, 86 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución de 5-(1-bromoetil)-2-fluoropiridina (14.58 g, 71.5 mmol) en acetonitrilo (300 mL) a 25°C, y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró luego parcialmente in vacuo (volumen final: alrededor de 80 mL), diluyó con EtOAc (600 mL), y

lavó secuencialmente con 4:1 agua:salmuera (2 x 600 mL) y salmuera (600 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 hasta 100% EtOAc/Hexanos) proporciona 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (16.9 g, 73% de rendimiento durante (2 etapas) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$)δ 8.12 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.78 (td, J=8.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H), 3.47 (q, J=6.7 Hz, 1 H), 3.39 (t, J=4.8 Hz, 4 H), 2.37-2.49 (m, 2 H), 2.25-2.36 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.36 (d, J=6.7 Hz, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$)δ -70.50 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1 F). m/z (ESI, +vo) 310.3 $(M+H)^+$.

El 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo se separó en sus enantiómeros constituyentes por cromatografía de fluido super-crítica (SFC) usando las siguientes condiciones:

Columna: Chiralpak® AD-H (250×30 mm, 5□m)

Fase Móvil: 75:25(A:B)

A: Supercrítico CO_2

B: Metanol (+0.2% dietilamina)

Velocidad de flujo: 120 mL/min

Temperatura del horno/columna: 40°C

Muestra disuelta a 70 mg/mL en metanol; 50 mg/inyección (inyección repetida). Tiempo de ciclo de inyección: 1.2 min/inyección

El primer pico para eluir desde la columna bajo estas condiciones se recolectó, concentró in vacuo, y secó bajo alto

vacío para proporcionar 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (6.86 g, 22.2 mmol) como un sólido amarillo ligero (>99% ee).

ETAPA 4. ÁCIDO (R)-5-(1-(4-(TERT-BUTOXICARBONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-ILBORÓNICO

El n-butilitio (2.5 M en hexanos, Aldrich; 20.0 mL, 50.0 mmol) se agregó (gota a gota durante 20 min) a una solución de 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (10.0 g, 32.3 mmol) en THF (150 mL) a -78°C, y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 20 min. el borato de triisopropilo (15.0 mL, 65.2 mmol) luego se agregó (gota a gota durante 10 min), seguido por THF adicional (20 mL) para enjuagar el borato de triisopropilo solidificado del lado del matraz. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 min, y el baño de enfriamiento luego se removió. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y NaOH acuoso 1 N (100 mL) y agua (40 mL) se agregó entonces secuencialmente. La mezcla resultante se agitó durante 10 min, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se extrajo con NaOH acuoso 1 N (40 mL), y las capas acuosas luego se combinaron y el pH se ajusta con HCl acuoso 5 N hasta un pH final de alrededor de 5. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x200 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para proporcionar ácido (R)-5-(1-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (9.27 g, 81% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ 8.39 (br. s., 1 H), 8.26 (d, J=6.5 Hz, 1 H), 4.54 - 4.63 (m, 1 H), 3.31 (br. s., 4 H; enmascarado por MeOH), 3.13 (br. s.,

4 H), 1.80 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.45 (s, 9 H). ^{19}F RMN (377 MHz, d_4-MeOH) δ -60.93 (br. s., 1 F). m/z (ESI, +vo) 354.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 5. 4-(1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (R)-TERT-BUTILO

El ácido (R)-5-(1-(4-(tert-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (9.27 g, 26.2 mmol), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 51) (11.47 g, 29.8 mmol), bis-(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (Aldrich, St. Louis, MO) (1.820 g, 2.57 mmol), y acetato de potasio (8.17 g, 83.0 mmol) se suspendieron en una mezcla de 1,4-Dioxano (150 mL) y agua (30 mL). La mezcla resultante se burbujeó con nitrógeno (durante alrededor de 30 sec) y luego agitó a 100°C durante 3.5 h. La mezcla de reacción luego se permitió enfriar hasta 25°C, agua (150 mL) se agregó, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x300 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 3% MeOH/DCM) proporciona 4-(1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (13.63 g, 79% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=5.5 Hz, 2 H), 6.86 (t, J=8.9 Hz, 4 H), 4.83 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.54 - 3.61 (m, 1 H), 3.40 (d, J=3.7 Hz, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.44 (d, J=2.7 Hz, 2 H), 2.27 - 2.39 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.40 (d, J=6.7 Hz, 3 H).

^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -67.83 (d, J=9.2 Hz, 0.7 F), -70.47 (d, J=5.7 Hz, 0.3 F). m/z (ESI, +vo) 658.4 $(M+H)^+$.

ETAPA 6. (R)-4-(2-FLUORO-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El ácido 2,2,2-trifluoroacético (45.9 mL, 596 mmol) se agregó (durante alrededor de 10 min) a una solución de 4-(1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (7.00 g, 10.64 mmol) en DCM (106 mL) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró in vacuo (5 torr, 25°C) para proporcionar un aceite viscoso, el cual se tomó en DCM (100 mL) y enfrió hasta 0°C. El hielo (20 mL) se agregó, seguido por bicarbonato de sodio sólido (agregado en porciones a la mezcla rápidamente agitada hasta que cesa la evolución de gas). El agua (300 mL) y DCM (50 mL) luego se agregaron. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x150 mL). Todos los extractos orgánicos luego se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, y filtraron a través de un filtro ZAPCAP 0.45 □M (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO). El filtrado limpio se concentró parcialmente in vacuo (volumen final, 100 mL) y enfrió hasta 0°C. Trietilamina (5.93 mL, 42.6 mmol) y cloruro de metansulfonilo (1.647 mL, 21.28 mmol) (agregado gota a gota) se agregó entonces secuencialmente, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. El $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) se agregó, y la mezcla resultante se dividió entre DCM (150 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM

(3×100 mL). Todas las capas orgánicas luego se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 20 hasta 100% (10% MeOH/EtOAc)/hexano) proporciona (R)-4-(2-fluoro-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (6.28 g, 9.88 mmol, 93% de rendimiento) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.23 (t, J=8.0 Hz, 4 H), 6.87 (t, J=8.6 Hz, 4 H), 4.82 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (q, J=6.8 Hz, 1 H), 3.20 (br. s., 4H), 2.73 (s, 3 H), 2.59 - 2.67 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.49 - 2.54 (m, 2 H), 1.41 (d, J=6.7 Hz, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -67.44 (d, J=9.2 Hz, 0.92 F), -70.10 (br. s., 0.08 F). m/z (ESI, +vo) 636.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 7. (R)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La (R)-4-(2-fluoro-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (19.64 g, 30.9 mmol) y 5-amino-2-metoxipiridina (4.13 mL, 33.3 mmol) se disolvieron en THF (300 mL) en un matraz de fondo redondo de 2 cuellos equipado con una barra de agitación y un embudo de goteo. Al embudo de goteo se agregó litio bis(trimetilsilil)amida, solución 1.0 M en tetrahidrofurano/etilbenceno (Acros; 96.0 mL, 96 mmol) por medio de una cánula, y el matraz de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo bajo nitrógeno. Luego, la solución LiHMDS se agregó a la mezcla de reacción gota a gota durante 20 min. La

mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 30 min y cloruro de amonio saturado (40 mL) luego se agregó gota a gota por medio del embudo de goteo, seguido por agua (200 mL). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y diluyó con EtOAc (150 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 75:1 DCM / MeOH hasta 50:1 DCM / MeOH hasta 50:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 40:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH) proporciona (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (18.47 g).

La (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (18.47 g, 24.96 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (200 mL, 2596 mmol) y el matraz se ajustó con un condensador a reflujo y colocó en un baño de aceite previamente calentado (75 - 85°C). La reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y concentró in vacuo. El concentrado se diluyó con DCM y bicarbonato de sodio acuoso saturado se agregó, seguido por NaOH acuoso 5 N (para elevar el pH de la fase acuosa hasta alrededor de 14) y luego HCl 5 N (para disminuir el pH acuoso hasta alrededor de 5). Finalmente, el bicarbonato de sodio acuoso saturado se agregó para elevar el pH hasta alrededor de 6 hasta 7. La capa orgánica se separó y combinó con el sólido residual que no se disolvió en la fase

000349

orgánica. La fase acuosa se trató con salmuera y se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. Todos de los extractos orgánicos y sólido sin disolver luego se combinaron y concentraron in vacuo.

El residuo se tomó en DCM y filtró. El sólido se lavó con DCM. El filtrado se concentró, trató con MeOH, y filtró. Los sólidos combinados luego se lavaron con MeOH y DCM y se apartan (SOLIDO A).

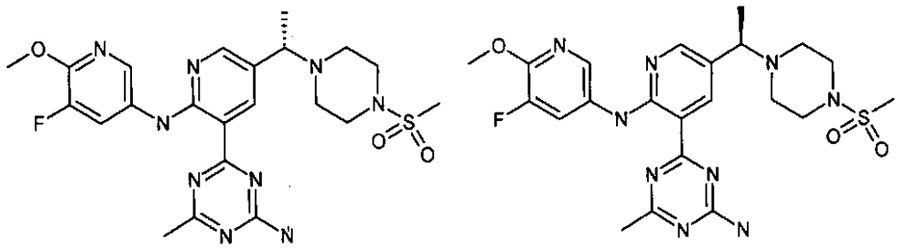
Los filtrados combinados se concentraron in vacuo y purificaron por cromatografía de columna (gel de sílice, 50:1 DCM / MeOH hasta 40:1 DCM / MeOH hasta 30:1 DCM / MeOH hasta 20:1 DCM / MeOH hasta 20:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 15:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 10:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH). Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron in vacuo, y el sólido resultante se combinó con SOLIDO A. Los sólidos combinados luego se suspendieron en Et_2O y filtraron. El sólido recolectado se lavó con Et_2O, y el filtrado se descartó. El sólido se lavó con MeOH y Et_2O, luego con DCM, MeOH, y Et_2O. El sólido se guardó (SOLIDO B), y el filtrado se concentró in vacuo y purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 100:1 DCM / MeOH hasta 50:1 DCM / MeOH hasta 20:1 DCM / MeOH hasta 20:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 15:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH hasta 10:1 DCM / amoniaco 2 N en MeOH). Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron in vacuo, y el sólido resultante se combinó con SOLIDO B y secó.

El sólido resultante se disolvió en DMSO (alrededor de 50 mL) y se concentró parcialmente in vacuo hasta que un sólido comienza a formarse. Se agregó DMSO suficiente para disolver el sólido precipitado, y la solución se vació en agua (alrededor de 400 mL).

000359

El agua se agregó para llevar el volumen final hasta alrededor de 600 mL (sólo una cantidad pequeña de precipitado se formó). Salmuera (100 mL) se agregó, y un sólido amarillo se precipitó. La suspensión resultante se filtró, y el sólido recolectado (SOLIDO C) se lavó con agua. El cloruro de sodio sólido se agregó al filtrado para dar una solución saturada, que se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, resultando en sólido precipitado adicional. Este precipitado se recolectó por filtración, lavó con agua, combinó con SOLIDO C, y secó in vacuo. El sólido secado se trató con agua (200 mL) y bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y mezcló durante 10 min. La suspensión resultante luego se filtró y lavó secuencialmente con agua y EtOH. El sólido recolectado luego se secó in vacuo para dar (R)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (8.46 g, 55% durante 2 etapas) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz)δ11.66 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.38 (br s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.55 (q, J = 6.78 Hz, 1 H), 3.23 (t, J = 4.89 Hz, 4 H), 2.77 (s, 3 H), 2.66 - 2.54 (m, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 500 $(M+H)^+$.

EJEMPLOS 147 Y 148. (S)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA (EJEMPLO 147) Y (R)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA (EJEMPLO 148)



Una mezcla de isómeros de 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 143) (187 mg) se separó usando cromatografía preparativa SFC quiral. Las siguientes condiciones se usaron:

Columna: Chiralcel OJ-H (250 x 20 mm, 5 □m)

Fase Móvil: 78:22 (A:B)

A: CO_2 líquido

B: Metanol (con alrededor de 1% de dietilamina)

Velocidad de flujo: 70 mL/min

Temperatura del horno/columna: 40°C

Los dos picos resultantes se colectaron de forma separada, concentraron in vacuo, y secaron bajo alto vacío para dar los dos enantiómeros.

La (S)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (del primer pico eluido) se aisló como un polvo amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.93 (s, 1 H), 8.71 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.32 - 8.26 (m, 2 H), 8.05 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 5.40 (br s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.56 (q, J = 7.04 Hz, 1 H), 3.24 (t, J = 4.89 Hz, 4 H), 2.78 (s, 3 H), 2.68 - 2.53 (m, 4 H), 2.59 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 518 $(M+H)^+$.

000352

La (R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (del segundo pico eluido) se aisló como un polvo amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.93 (s, 1 H), 8.71 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.32 - 8.26 (m, 2 H), 8.05 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 5.41 (br s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.56 (q, J = 6.39 Hz, 1 H), 3.24 (t, J = 4.50 Hz, 4 H), 2.78 (s, 3 H), 2.68 - 2.53 (m, 4 H), 2.59 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 518 $(M+H)^+$.

El Ejemplo 148 también se preparó por las siguientes condiciones de secuencia de reacción, confirmando de esta manera las estereoquímicas absolutas asignadas para los dos enantiómeros anteriores:

ETAPA 1. (R)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Bis(trimetilsilil)amida de litio (1.0 M en hexano; 31.9 mL, 31.9 mmol) se agregó (gota a gota durante 10 min) a una mezcla de (R)-4-(2-fluoro-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 146, Etapa 6; 6.75 g, 10.62 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem, North Brunswick, NJ; 2.264 g, 15.93 mmol) en THF (100 mL) a 0°C, y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 h. El exceso de LiHMDS luego se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (140 mL) y la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (500 mL) y NH_4Cl medio acuoso saturado (200 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2×200 mL). Los extractos combinados

000353

orgánicos se lavaron secuencialmente con salmuera (300 mL), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 hasta 100% EtOAc/hexanos) proporciona (R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (7.25 g, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.88 (1 H, s), 8.72 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.25 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.06 (1 H, dd, J=12.3, 1.6 Hz), 7.96 (1 H, d, J=2.0 Hz), 7.21 (4 H, t, J=8.2 Hz), 6.86 (4 H, dd, J=14.1, 8.4 Hz), 4.70 - 4.96 (4 H, m), 4.01 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 3.55 (1 H, q, J=6.7 Hz), 3.15 (4 H, br s), 2.68 (3 H, s), 2.59 (3 H, s), 2.48 - 2.57 (4 H, m), 1.38 (3 H, d, J=6.7 Hz). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -139.13 (1 F, d, J=13.0 Hz). m/z (ESI, +vo) 758.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. (R)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

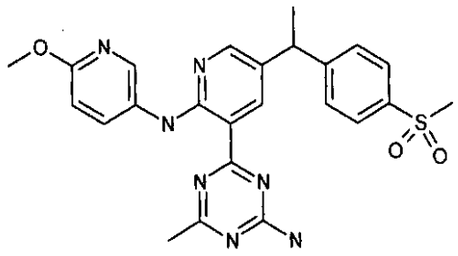
Una solución de (R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (9.94 g, 13.12 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (6.5 mL, 73.2 mmol) en TFA (65 mL) se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 25°C y concentraron in vacuo. El residuo se enfrió sobre un baño a 0°C, y hielo (alrededor de 250g), NaOH (1N, acuoso; 220 mL), y $NaHCO_3$ acuoso saturado (110 mL) se agregaron secuencialmente para llevar el pH de la mezcla

00035

resultante hasta alrededor de 9. La mezcla espesa amarillo-café resultante se extrajo con DCM (3x400 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron en gel de sílice. La purificación cromatográfica (gel de sílice, 0 hasta 10% MeOH/EtOAc) proporciona un sólido amarillo. Este sólido se purificó por cromatografía SFC preparativa (Columna: Chiralcel OD-H (250 x 20 mm, 5 □m), fase Móvil: 77:23 (A:B), A: CO_2 líquido, B: metanol (+1% dietilamina), velocidad de flujo: 70 mL/min, temperatura del horno/columna: 40°C) para proporcionar un sólido amarillo, que luego se suspendió en MeOH más dietilamina al 0.2% (175 mL). La mezcla resultante se sonicó durante 2 min, centrifugó (3000xg, 5 min), y el material peletizado se recolectó. Este proceso de lavado luego se repitió, y el material colectado se suspendió posteriormente en isopropanol más NH_3 2M al 0.2% en MeOH (175 mL). La mezcla resultante se sonicó durante 2 min, centrifugó (3000xg, 5 min), y el material peletizado se recolectó. Este proceso de lavado se repitió, y el material colectado luego se secó in vacuo para proporcionar (R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.50 g, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.90 (s, 1 H), 8.70 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J=12.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 5.41 (br. s., 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.55 (q, J=6.4 Hz, 1 H), 3.23 (br. s., 4 H), 2.77 (s, 3 H), 2.60 - 2.68 (m, 2 H), 2.58 (s, 5 H), 1.44 (d, J=6.7 Hz, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -138.85 (d, J=12.6 Hz, 1 F). m/z (ESI, +vo) 518.2 $(M+H)^+$.

000355

EJEMPLO 149. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)FENIL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: (6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)(4-(METILTIO)FENIL)METANONA

El (6-Fluoropiridin-3-il)(4-(metiltio)fenil)metanol (Ejemplo 103) (1.5304 g, 6.1387 mmol) se disolvió en DCM (60 mL) y óxido de manganeso (IV) (Aldrich menos de 5 micrones, activado, 2.546 g, 29.28 mmol) se agregó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, y luego más óxido de manganeso (IV) activado (2.736 g, 31.47 mmol) se agregó. La reacción se agitó durante la noche y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó con DCM. El filtrado se concentró, y secó bajo alto vacío para dar (6-fluoropiridin-3-il)(4-(metiltio)fenil)metanona (1.334 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.26 (td, J = 8.07 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.09 (dd, J = 8.41 Hz, 2.54 Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 248 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 1-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-1-(4-(METILTIO)FENIL)ETANOL

La (6-Fluoropiridin-3-il)(4-(metiltio)fenil)metanona (1.256 g, 5.079 mmol) se disolvió en THF (19 mL) y el matraz se enfrió en un baño de agua con hielo. Luego, bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter de dietilo, 3.40 mL, 10.2 mmol) se agregó por

000356

medio de jeringa durante 5 min. La reacción se agitó a 0°C bajo nitrógeno durante 20 min, y luego se trató con cloruro de amonio saturado (2.5 mL, agregó gota a gota primero ya que la evolución de gas se observa). La reacción se apagó a 0°C. Luego, la reacción se diluyó con agua (15 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM, y las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y secaron bajo alto vacío a temperatura ambiente durante la noche para dar 1-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-(metiltio)fenil)etanol (1.375 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.26 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.82 - 7.76 (m, 1 H), 7.35 - 7.30 (m, 2 H), 7.25 - 7.20 (m, 2 H), 6.86 (dd, J = 8.61 Hz, 2.93 Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.30 (s, 1 H), 1.96 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 264 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 2-FLUORO-5-(1-(4-(METILTIO)FENIL)VINIL)PIRIDINA

El 1-(6-Fluoropiridin-3-il)-1-(4-(metiltio)fenil)etanol (1.261 g, 4.789 mmol) se disolvió en DCM (30 mL) y ácido trifluoroacético (1.0 mL, 13 mmol) se agregó, volviendo la solución verde oscuro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y luego se trató con bicarbonato de sodio saturado (15 mL). La reacción se agitó durante alrededor de 5 min, y luego las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y secaron bajo alto vacío para dar 2-fluoro-5-(1-(4-(metiltio)fenil)vinil)piridina (1.183 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.23 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.71 (td, J = 8.12 Hz, 2.54 Hz, 1 H), 7.26 - 7.21 (m, 4 H), 6.91 (dd, J = 8.51 Hz, 2.64 Hz, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.43 (s, 1 H).

000357

2.51 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 246 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: 2-FLUORO-5-(1-(4-(METILTIO)FENIL)ETIL)PIRIDINA

La 2-Fluoro-5-(1-(4-(metiltio)fenil)vinil)piridina (992 mg, 4.04 mmol) se disolvió en THF (12 mL) y agua (4 mL) y el matraz se enfrió en un baño de agua con hielo bajo nitrógeno. Luego, hidrato tricloruro de rutenio (212.4 mg, 0.9422 mmol) se agregó, y luego borohidruro de sodio (393 mg, 10.4 mmol) se agregó en porciones durante alrededor de 5 min. Más THF (2 mL) se agregó, y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 2 horas y 15 minutos, más $RuCl_3*H_2O$ (214 mg, 0.951 mmol) se agregó y el matraz se enfrió de nuevo en un baño de agua con hielo. Luego, más borohidruro de sodio (384 mg, 10.2 mmol) se agregó, y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. El agitado se continuó. La evolución de gas se observó. Después de 50 min, más borohidruro de sodio (139 mg, 3.67 mmol) se agregó, y se continuó agitando durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (20 mL) y DCM (30 mL). La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), la cual se lavó repetidamente con DCM. La mezcla bifásica se trató con bicarbonato de sodio saturado (50 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM, y todas las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (embudo poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; DCM) para dar 2-fluoro-5-(1-(4-(metiltio)fenil)etil)piridina (875 mg). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.10 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.56 (td, J = 8.07 Hz, 2.64 Hz, 1 H), 7.24 - 7.19 (m, 2 H), 7.15 - 7.09 (m, 2 H), 6.84 (dd, J =

000356

8.41 Hz, 2.93 Hz, 1 H), 4.15 (q, J = 7.24 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 248 $(M+H)^+$.

ETAPA 5: ACIDO 2-FLUORO-5-(1-(4-(METILTIO)FENIL)ETIL)PIRIDIN-3-ILBORONICO

La 2-Fluoro-5-(1-(4-(metiltio)fenil)etil)piridina (1.078 g, 4.359 mmol) y borato de triisopropilo (2.50 mL, 10.9 mmol) se disolvieron en THF (11.5 mL). En un matraz separado, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1.11 mL, 6.54 mmol) se disolvió en THF (12 mL) y el matraz se enfrió en un baño de agua con hielo. Luego, solución de n-butilitio (1.6 M en hexanos, 3.8 mL, 6.1 mmol) se agregó por medio de jeringa, y la solución amarrilla se agitó bajo nitrógeno durante 15 min. Luego, los contenidos se transfirieron por medio de jeringa al otro matraz, el cual se pre-enfrió en un baño de hielo seco / acetona. Después de completar la transferencia, la reacción se agitó bajo nitrógeno a -78°C durante 1 h. Luego, la reacción se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente mientras que se agitó durante la noche. La reacción se trató con agua (30 mL) y se agitó. Durante alrededor de 30 min. Las capas se separaron, y la fase orgánica se extrajo con NaOH acuoso 1 N (15 mL). La fase orgánica se descartó, y la fase acuosa se trató con HCl 5 N acuoso para disminuir el pH hasta alrededor de 5-6. La fase acuosa se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. Los extractos se combinaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío para proporcionar ácido 2-fluoro-5-(1-(4-(metiltio)fenil)etil)piridin-3-ilborónico (1.2342 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 - 8.05 (m, 2 H), 7.25 - 7.19 (m, 2 H), 7.15 - 7.10 (m, 2 H), 4.16 (q, J = 7.37 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.66 (d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z

000359

(ESI, ión +vo) 292 $(M+H)^+$.

ETAPA 6: 4-(2-FLUORO-5-(1-(4-(METILTIO)FENIL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.4126 g, 3.6704 mmol), ácido 2-fluoro-5-(1-(4-(metiltio)fenil)etil)piridin-3-ilborónico (1.2342 g, 4.2390 mmol), Am-Phos (140.4 mg, 0.1983 mmol), y acetato de potasio (1.531 g, 15.60 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL), y nitrógeno se burbujeó a través de la suspensión durante 15 s. Luego, el matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (100°C), y agitó bajo nitrógeno durante la noche. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, diluyó con agua (40 mL), y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 600 mL con alrededor de 7.62 cm (3 pulgadas) de gel de sílice; DCM hasta 100:1 DCM / MeOH hasta 75:1 DCM / MeOH). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío, primero a temperatura ambiente, y luego en un baño de agua (alrededor de 50°C) para dar 4-(2-fluoro-5-(1-(4-(metiltio)fenil)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.797 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.34 (dd, J = 8.90 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.24 - 7.17 (m, 6 H), 7.16 - 7.11 (m, 2 H), 6.86 (dd, J = 10.17 Hz, 8.61 Hz, 4 H), 4.82 (s, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 4.20 (q, J = 7.30 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.53 (s, 3

2.45 (s, 3 H), 1.67 (d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 596 $(M+H)^+$.

ETAPA 7: 4-(2-FLUORO-5-(1-(4-(METILSULFONIL)FENIL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(2-Fluoro-5-(1-(4-(metiltio)fenil)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.797 g, 3.016 mmol) se disolvió en DCM (30 mL) y el matraz de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo bajo nitrógeno. Luego, ácido 3-clorobenzoperoxoico (1.668 g, 9.666 mmol) se agregó como una solución en DCM (52 mL), y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 30 min, la reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y trató con una mezcla de bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y tiosulfato de sodio saturado (15 mL). La mezcla bifásica se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de 1 h, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; DCM hasta 100:1 DCM / MeOH hasta 50:1 DCM / MeOH). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío para dar 4-(2-fluoro-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.517 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.34 (dd, J = 8.90 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.02 Hz, 4 H), 6.86 (t, J = 8.90 Hz, 4 H), 4.82 (s, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 4.34 (q, J = 7.69 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81

000361

(s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 628 $(M+H)^+$.

ETAPA 8: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)FENIL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(2-Fluoro-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (764.7 mg, 1.218 mmol) y 5-amino-2-metoxipiridina (162.9 mg, 1.312 mmol) se disolvieron en THF (12 mL) y el matraz se enfrió en un baño de agua con hielo mientras que se agitó bajo nitrógeno. Luego, bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en tetrahidrofurano / benceno de etilo, 3.6 mL, 3.6 mmol) se agregó por medio de jeringa, y la reacción se agitó a 0°C. Después de 40 min, la reacción se trató con agua con hielo (1.5 mL), diluyó con DCM, secó sobre sulfato de sodio, filtró, concentró, y purificó en un filtro de gel de sílice (embudo poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; DCM hasta 100:1 DCM / MeOH hasta 75:1 DCM / MeOH hasta 40:1 DCM / MeOH). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío en un baño de agua (alrededor de 40°C) para dar N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (459.4 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.57 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.71 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 8.02 Hz, 2 H), 7.24 - 7.14 (m, 4 H), 6.90 - 6.81 (m, 4 H), 6.70 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.87 (d, J = 4.89 Hz, 2 H), 4.77 (d, J = 5.09 Hz, 2 H), 4.23

000362

4.16 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 1.66 (d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 732 $(M+H)^+$.

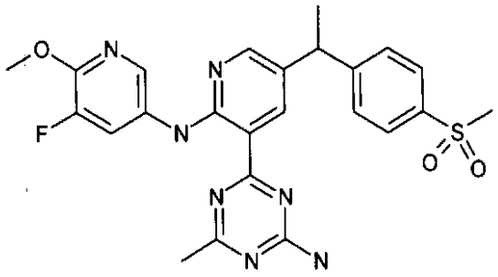
ETAPA 9: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)FENIL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (459.4 mg, 0.6277 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (Aldrich, redestilado, 99+%, 7.5 mL) y el matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (75°C) y agitó durante la noche. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, concentró, diluyó con DCM, y trató con bicarbonato de sodio saturado y NaOH 5 N para elevar el pH de la fase acuosa hasta alrededor de 6. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en una columna de gel de sílice (25:1 DCM / MeOH hasta 20:1 DCM / MeOH). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, trataron con MeOH, y filtraron. El sólido se lavó con MeOH, pero todavia no fue 95% puro por HPLC. Así, el filtrado y el sólido se combinaron, concentraron, trataron con EtOAc y acetona (los cuales en combinación disuelven el compuesto), concentraron, y purificaron por HPLC (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 28 min; total velocidad de flujo de 100 mL/min) para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-

000363

amina (192.4 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.87 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 1.57 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.02 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 9.00 Hz, 1 H), 4.28 (q, J = 7.56 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.04 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 492 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 150. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)FENIL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)FENIL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(2-Fluoro-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (752 mg, 1.20 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (175.0 mg, 1.231 mmol) se disolvieron en THF (12.0 mL) y el matraz se enfrió en un baño de agua con hielo bajo nitrógeno. Luego, bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en tetrahidrofurano / etilbenceno, 3.6 mL, 3.6 mmol) se agregó por medio de jeringa, y la reacción se agitó bajo nitrógeno. Después de 15 min, la reacción se trató con agua con hielo (1.5 mL) y diluyó con DCM (150 mL). La solución se secó sobre sulfato de sodio, filtró, concentró, y purificó en un filtro de gel de

00036

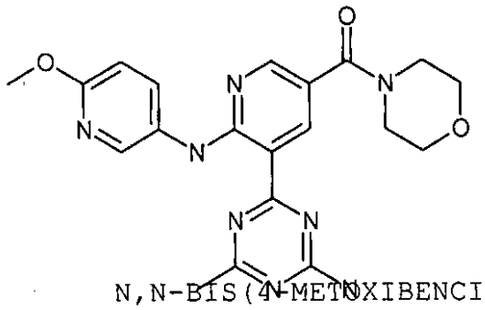
sílice (filtro poroso de 150 mL con 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; DCM hasta 100:1 DCM / MeOH hasta 50:1 DCM / MeOH). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (744.3 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.82 (s, 1 H), 8.66 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 12.13 Hz, 2.15 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.24 - 7.14 (m, 4 H), 7.90 - 7.81 (m, 4 H), 4.87 (d, J = 5.09 Hz, 2 H), 4.77 (d, J = 5.48 Hz, 2 H), 4.21 (q, J = 7.04 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 1.67 (d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 750 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)FENIL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(2-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (744 mg, 0.992 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (Aldrich, redistilled, 99+%, 10 mL) y el matraz se ajustó con un condensador de reflujo y colocó en un baño de aceite precalentado (75°C) y agitó durante la noche. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, concentró, diluyó con DCM (30 mL), y trató con bicarbonato de sodio saturado (30 mL) y con NaOH 5 N para elevar el pH de la fase acuosa hasta alrededor de 7. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM y con 10:1 DCM / MeOH). Los

extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 150 mL con alrededor de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice; 100:1 DCM / MeOH hasta 75:1 DCM / MeOH hasta 50:1 DCM / MeOH). Las fracciones con producto se recolectaron, concentraron, y purificaron en HPLC (MeCN / agua al 10% hasta 100% con TFA al 0.1% durante 28 min usando una velocidad de flujo total de 100 mL/ min) para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (187.7 mg, 36% de rendimiento). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHZ) δ 11.60 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 11.93 Hz, 1.76 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 4.30 - 4.23 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión pos.) 510 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 151. 4-(2-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-(4-MORFOLINILCARBONIL)-3-PIRIDINIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-(4-MORFOLINILCARBONIL)-3-PIRIDINIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

000366

Una solución de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridincarbaldehído (0.127 g, 0.220 mmol) en THF (2.00 mL) se trató con cianida de sodio (10.77 mg, 0.220 mmol), morfolina (0.096 mL, 1.099 mmol) y óxido de manganeso (IV) (0.287 g, 3.30 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, más óxido de manganeso (IV) (0.287 g, 3.30 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite® (tierra diatomácea) y la capa orgánica se lavó con agua seguido por NaCl saturado (ac.) y luego secó sobre Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró para dar N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.128 g, 0.193 mmol, 88 % de rendimiento) como una espuma café. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.95 (s, 1 H); 8.90 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.39 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.28 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 7.89 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.13 - 7.24 (m, 4 H); 6.81 - 6.90 (m, 4 H); 6.73 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.85 (s, 2 H); 4.82 (s, 2 H); 3.94 (s, 3 H); 3.81 (s, 3 H); 3.78 (s, 3 H); 3.57 - 3.69 (m, 8 H); 2.59 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 663.2 $(M+H)^+$.

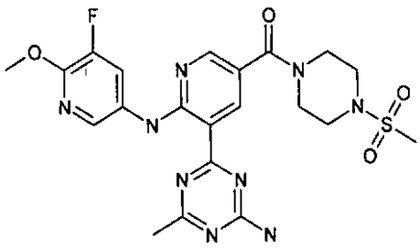
ETAPA 2: 4-(2-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-(4-MORFOLINILCARBONIL)-3-PIRIDINIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.128 g, 0.193 mmol) en TFA (2.00 mL) a temperatura ambiente se trató con ácido tríflico (0.051 mL, 0.579 mmol) y calentó durante 4 h a 80°C. La mezcla de reacción se concentró, pero no hasta la sequedad. Unos pocos cubos de hielo

000367

se agregaron y $NaHCO_3$ saturado (ac.) se agregó hasta que el pH fue alrededor de 7. El sólido se recolectó por filtración, lavó con agua y CH_2Cl_2, y secó bajo vacío para dar 4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.056 g, 0.133 mmol, 68.6 % de rendimiento) como un sólido café. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.92 (s, 1 H); 8.87 (s, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.11 - 8.22 (m, 1 H); 7.92 (br. s., 1 H); 7.78 (br. s., 1 H); 6.85 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.84 (s, 3 H); 3.54 - 3.65 (m, 8 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 423.1 $(M+H)^+$.

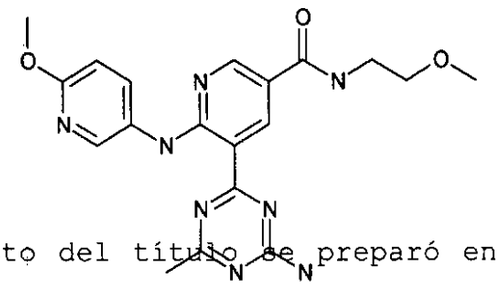
EJEMPLO 152. 4-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)CARBONIL)-3-PIRIDINIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 151 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridincarbaldehído y 1-metansulfonilpiperazina (Oakwood Products, West Columbia, SC), y el producto deseado 4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)carbonil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina se aisló como un sólido amarillo (52% por dos etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.11 (s, 1 H) 8.85 - 8.93 (m, 1 H) 8.45 (dd, J=2.15, 0.39 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=2.35 Hz,

1 H) 8.30 - 8.39 (m, 1 H) 7.95 (br. s., 1 H) 7.83 (br. s., 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.61 - 3.73 (m, 4 H) 3.19 (t, 4 H) 2.91 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 518.0 $(M+H)^+$.

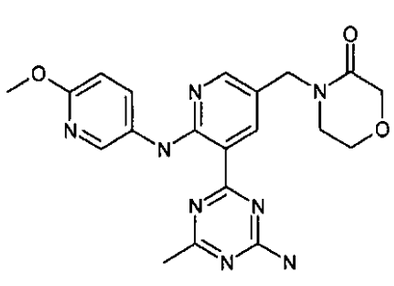
EJEMPLO 153. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(2-METOXIETIL)-6-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINACARBOXAMIDA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 151 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridincarbaldehído y 2-metoxietilamina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), y el producto deseado 5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(2-metoxietil)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinacarboxamida se aisló como un sólido amarillo (8% por dos etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.08 (s, 1 H); 9.19 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.78 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.35 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.12 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.79 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.72 - 6.76 (m, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 3.66 - 3.72 (m, 2 H); 3.63 (q, J=4.56 Hz, 2 H); 3.38 (s, 3 H); 2.55 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 411.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 154. 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)METIL)-3-MORFOLINONA

000359



ETAPA 1: N-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)METIL)-2-CLORO-N-(2-HIDROXIETIL)ACETAMIDA

Una mezcla de 2-(((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)amino)etanol (Ejemplo 225, Etapa 1; 0.118 g, 0.189 mmol), cloruro de cloroacetilo (0.023 mL, 0.284 mmol) y trietilamina (0.040 mL, 0.284 mmol) en THF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. K_2CO_3 2 M (0.2 mL, ac.) y MeOH (1 mL) se agregaron. Después de 1 h, agua se agregó a la mezcla y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron para dar N-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-2-cloro-N-(2-hidroxietil)acetamida (0.110 g, 0.157 mmol, 83 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 699.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)METIL)-3-MORFOLINONA

Hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (0.014 g, 0.346 mmol) se agregó a una mezcla de N-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-2-cloro-N-(2-hidroxietil)acetamida (0.110 g, 0.157 mmol) en 3 mL de THF a 0°C. La mezcla de reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, agua se agregó y la mezcla se extrajo

070370

con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron para dar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-3-morfolinona (0.101 g, 0.152 mmol, 97 % de rendimiento) como una espuma amarilla. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.66 (s, 1 H); 8.71 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.23 - 8.27 (m, 1 H); 8.20 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 7.89 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.15 - 7.24 (m, 4 H); 6.80 - 6.90 (m, 4 H); 6.70 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.86 (s, 2 H); 4.81 (s, 2 H); 4.55 (s, 2 H); 4.10 (s, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 3.81 (s, 3 H); 3.78 (s, 3 H); 3.74 - 3.77 (m, 2 H); 3.23 - 3.28 (m, 2 H); 2.57 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 663.2 $(M+H)^+$.

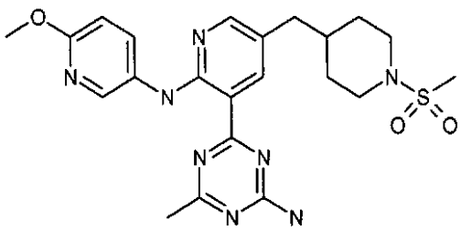
ETAPA 3: 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)METIL)-3-MORFOLINONA

Unas pocas gotas de ácido tríflico se agregaron a una solución de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-3-morfolinona (0.115 g, 0.174 mmol) en 2 mL de TFA a ta. La mezcla se calentó hasta 80°C durante 1 h. La reacción se enfrió y concentró, pero no hasta la sequedad. Unos pocos cubos de hielo se agregaron y $NaHCO_3$ saturado (ac.) se agregó hasta pH= 7. El sólido amarillo se filtró lavó con agua, CH_2Cl_2, MeOH y Et_2O y recolectó y secó bajo vacío. La capa acuosa se extrajo con 3/1 $CHCl_3$/n-BuOH (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (4 g), eluyó con un gradiente de 0% hasta 10% MeOH

000371

en CH_2Cl_2. Este material se combinó con el sólido amarillo recolectado arriba para proporcionar 4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-3-morfolinona (0.040 g, 0.095 mmol, 54.6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.76 (s, 1 H); 8.70 (dd, J=2.15, 0.39 Hz, 1 H); 8.53 (dd, J=2.54, 0.39 Hz, 1 H); 8.24 (dd, J=2.05, 0.49 Hz, 1 H); 8.13 - 8.19 (m, 1 H); 7.88 (br. s., 1 H); 7.72 (br. s., 1 H); 6.82 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.52 (s, 2 H); 4.10 (s, 2 H); 3.84 (s, 3 H); 3.79 - 3.83 (m, 2 H); 3.27 - 3.32 (m, 2 H); 2.43 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 423.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 155. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((1-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-4-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(5-CLORO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-3-ilborónico (Combi Block, Inc., 2.507 g, 14.30 mmol), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (5.24 g, 13.62 mmol), Amphos (bis-4-(di-tert-butilfosfanil)-N,N-dimetilanilina - dicloropaladio, 0.482 g, 0.681 mmol) y acetato de potasio (4.10 g, 41.8 mmol) en etanol (100 mL) y agua (10 mL) se purgó con argón y calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción

se enfrió, concentró para remover el EtOH y dividió entre agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. El producto crudo se purificó por ISCO cromatografía (hexanos/EtOAc, 15 hasta 50%) para dar 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.62 g, 7.54 mmol, 55.4 % de rendimiento) como un sólido pegajoso incoloro. m/z (ESI, ión +vo) 481.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(5-cloro-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-il)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 6-metoxipiridin-3-amina (Sigma-Aldrich Inc., 1.405 g, 11.31 mmol) y 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.62 g, 7.54 mmol) en THF (15.00 mL) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y trató con 1.0 M LiHMDS en THF (22.63 mL, 22.63 mmol). La mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de NH_4Cl a 0°C y se extrajo con EtOAc (50 mL), secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. El residuo crudo se volivó a diluir con DCM y concentró con SiO2 y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada en el ISCO (columa de 40 g, EtOAc al 20 → 100% en hexanos) para dar 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.77 g, 6.45 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo brillante. m/z (ESI, ión +vo) 584.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-

000373

TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

El 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.117 g, 0.592 mmol) se trató con 9-BBN (0.5 M en THF, 1.183 mL, 0.592 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después del enfriamiento, la solución resultante se transfirió en una mezcla agitada de 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.288 g, 0.493 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.023 g, 0.025 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.024 g, 0.049 mmol), y Na_2CO_3 (0.131 g, 1.233 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 mL) y agua (0.25 mL). La mezcla se selló y calentó bajo microondas a 140°C durante 30 min. Después del enfriamiento, la mezcla resultante se pasó a través de una almohadilla pequeña de Celite® (tierra diatomácea), lavado con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y purificaron por cromatografía instantánea (columna corta, SiO_2, hexanos puros → EtOAc al 30% en hexanos) para dar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.261 g, 0.349 mmol, 70.9 % de rendimiento) como un jarabe amarillo pegajoso. m/z (ESI, ión +vo) 747.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((1-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-4-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El TFA (4.00 mL, 51.9 mmol) se agregó lentamente a una solución agitada enfriada ligeramente de 4-((5-(4-(bis(4-

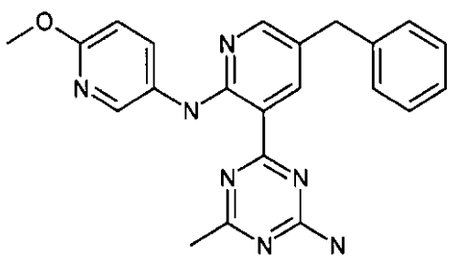
metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.2611 g, 0.350 mmol) en DCM (5.00 mL, 78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró (bajo vacío para remover tnto TFA como sea posible). El residuo pegajoso se tomó en DCM (10.00 mL) y TEA (0.487 mL, 3.50 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (0.082 mL, 1.049 mmol) se agregaron lentamente a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h y luego se concentró. El producto crudo se dividió entre NaOH 1 N (ac) y DCM (20 mL cada uno). La capa acuosa separada se extrajo con DCM (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar el residuo crudo el cual se purificó con cromatografía de columna instantánea (Sistema ISCO Combiflash, acetato de etilo al 10% hasta 50% en hexanos) para dar el producto deseado N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.1923 g, 0.265 mmol, 76 % de rendimiento) como una película amarilla. m/z (ESI, ión +vo) 725.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 5: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((1-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-4-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una suspensión de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.1923 g, 0.265 mmol) en TFA (1.022 mL, 13.26 mmol) se trató con un par de gotas de ácido metansulfónico (0.017 mL, 0.265 mmol) y la

solución amarrilla se calentó a 80°C durante la noche. El material volátil se removió y el residuo se diluyó cuidadosamente con NH_3 al 5% 2 M en MeOH / DCM. La solución se concentró con SiO_2 y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (DCM puro → MeOH al 10% en DCM p/ NH_3). Después de la concentración del eluyente, el sólido amarillo resultante se lavó con IPA para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (88 mg, 0.182 mmol, 68.5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.66 (s, 1 H); 8.60 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.54 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.17 (dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 8.14 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.84 (br. s., 1 H); 7.71 (br. s., 1 H); 6.81 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.84 (s, 3 H); 3.45 - 3.62 (m, 2 H); 2.82 (s, 3 H); 2.61 - 2.72 (m, 2 H); 2.43 (s, 3 H); 1.67 - 1.68 (m, 2 H); 1.46 - 1.64 (m, 1 H); 1.15 - 1.32 (m, 2 H). m/z (ESI, ión +vo) 485.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 156. 4-(5-BENCIL-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(5-BENCIL-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Frontier Scientific Inc., 90 mg, 0.411 mmol), 4-

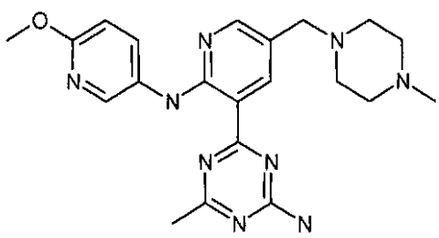
(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (160 mg, 0.274 mmol), Pd_2dba_3 (12.54 mg, 0.014 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6',-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (X-Phos, 13.06 mg, 0.027 mmol) (Strem Co.) se purgó con argón y luego trató con Dioxano (2.50 mL), agua (0.25 mL) y carbonato de sodio (72.6 mg, 0.685 mmol) y calentó bajo una irradiación de microondas a 140°C durante 30 min. La mezcla se filtró a través de un tapón pequeño de Celite® (tierra diatomácea), lavó con EtOAc (x3), y concentró. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (hexanos puros hasta EtOAc al 30% en hexanos) para dar 4-(5-bencil-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (110 mg, 62.8 %) como un jarabe amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 640.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(5-BENCIL-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-(5-bencil-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (110 mg, 0.172 mmol) en TFA (265 µL, 3.44 mmol) se trató con un par de gotas de ácido trifluorometansulfónico (15.27 µL, 0.172 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en MeOH/DCM al 5% y adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (DCM puro hasta MeOH al 3% en DCM p/ NH_3) para dar 4-(5-bencil-2-(6-

metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (15 mg, 0.038 mmol, 21.84 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.68 (s, 1 H); 8.61 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.53 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.23 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.16 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.83 (br. s., 1 H); 7.69 (br. s., 1 H); 7.11 - 7.45 (m, 5 H); 6.81 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.94 (s, 2 H); 3.84 (s, 3 H); 2.41 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 400.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 157. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

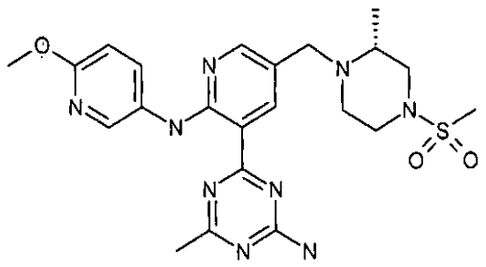
Una mezcla de 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (160 mg, 0.274 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6',-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (X-Phos, 13.06 mg, 0.027 mmol), carbonato de cesio (268 mg, 0.822 mmol), 1-metil-4-trifluoroboratometilpiperazina de potasio (Frontier Scientific Co., 66.3 mg, 0.301 mmol) y acetato de paladio (3.08 mg, 0.014 mmol) se purgó con argón. La mezcla luego se trató con THF (1.0 mL) y agua (0.1 mL) y calentó bajo irradiación de microondas

140°C durante 30 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite® (tierra diatomácea), lavó con EtOAc (x3), y concentró. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (DCM puro hasta MeOH al 5% en DCM) para dar N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (161 mg, 0.243 mmol, 89 % de rendimiento) como un jarabe amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 662.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 156, Etapa 2, de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y aisló (96%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.74 (s, 1 H); 8.69 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.54 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.00 - 8.33 (m, 2 H); 7.86 (br. s., 1 H); 7.71 (br. s., 1 H); 6.82 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.84 (s, 3 H); 3.49 - 3.81 (m, 4 H); 3.40 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H); 2.35 (m, 4 H); 2.14 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 422.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 158. (R)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: (R)-((4-(TERT-BUTOXICARBONIL)-2-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)TRIFLUOROBORATO DE POTASIO.

Una mezcla de (bromometil)trifluoroborato de potasio (1.20 g, 5.38 mmol) y (R)-4-N-Boc-2-metil-piperazina (1.166 g, 5.65 mmol) en THF (7.00 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 24 h. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró, volvió a disolver en acetona (125 mL) y trató con K_2CO_3 (1 eq). La suspensión se agitó durante 30 min y filtró a través de un tapón pequeño de Celite® (tierra diatomácea), lavó con acetona adicional y las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar (R)-((4-(tert-Butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)trifluoroborato de potasio como una espuma amarilla pálida (1.627 g, 94%). ^{19}F-RMN (377 MHz, d6-acetona) δ -141.36.

Etapa 2: 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 157, Etapa 1, usando (R)-((4-(tert-Butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-

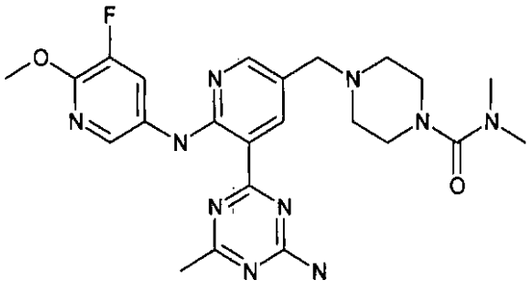
000380

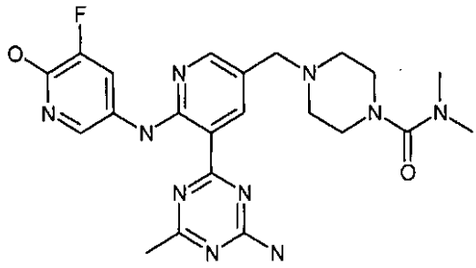
il)metil)trifluoroborato de (R)-tert-butilo y 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina para dar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (188 mg, 0.247 mmol, 74.3 % de rendimiento) como un jarabe amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 761.7 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: (R)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El material aislado arriba de la Etapa 1 se sometió a una secuencia de transformaciones que involucran (1) desprotección del grupo BOC; (2) formación de N-piperazina sulfonamida; y (3) desprotección de los grupos bis-PMB en la aminotriazina en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 155 (Etapa 4 hasta Etapa 5) para dar (R)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (38 mg, 0.076 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 499.9 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 159 Y EJEMPLO 160. 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N,N-DIMETILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA (EJEMPLO 159) Y 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-HIDROXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N,N-DIMETILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA (EJEMPLO 160)





ETAPA 1: 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 155, Etapa 2, usando 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina y 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo. 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo se aisló (90%) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 765.8 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N,N-DIMETILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA

000392

Una solución agitada enfriada ligeramente de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (8.77 g, 11.45 mmol) en DCM (25.00 mL, 389 mmol) se trató con TFA (15.00 mL, 195 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y el material pegajoso residual se tomó en DCM (100 mL) y apagó cuidadosamente con $NaHCO_3$ (ac) saturado hasta que es ligeramente básico. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina como un sólido amarillo. Una porción de este sólido (0.349 g, 0.524 mmol) se disolvió en DCM (5.00 mL, 78 mmol) y Et_3N (0.365 mL, 2.62 mmol) a -15°C. La mezcla se trató lentamente con cloruro de dimetilcarbámico (0.169 g, 1.573 mmol) y agitó durante 1 h antes de calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (EtOAc al 10 hasta 100% en hexanos) para dar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida (0.3555 g, 92%) como un sólido amarillo (ESI, ión +vo) 736.7 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N,N-

000393

DIMETILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA Y 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-HIDROXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N,N-DIMETILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA

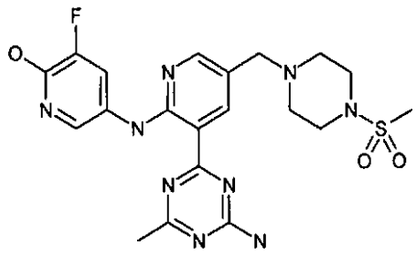
Una mezcla agitada de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida (0.3555 g, 0.482 mmol) en TFA (1.859 mL, 24.12 mmol) se trató con ácido metansulfónico (0.031 mL, 0.482 mmol) y la solución se calentó a 85°C durante la noche. Después del enfriamiento, el residuo se concentró cuidadosamente y diluyó con MeOH/DCM al 5% p/NH_3. La solución se concentró con SiO_2 y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (DCM puro hasta MeOH al 10% en DCM) para dar 4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida (88 mg, 0.177 mmol, 36.7 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.04 (s, 1 H); 8.92 (br. s., 1 H); 8.45 (s, 1 H); 8.40 (br. s., 1 H); 8.33 (d, J=11.35 Hz, 1 H); 7.96 (br. s., 1 H); 7.87 (br. s., 1 H); 4.40 (br. s., 2 H); 3.95 (s, 3 H); 3.64 (d, J=14.87 Hz, 2 H); 3.25 - 3.35 (m, 2 H); 2.88 - 3.15 (m, 4 H); 2.78 (s, 6 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 497.1 $(M+H)^+$.

La columna se eluyó además con MeOH al 20% en DCM, con NH_3 para dar el producto lateral 4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida (51 mg, 0.106 mmol, 21.91 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.94 (br. s., 1 H); 11.39 (s, 1 H); 8.69 (s, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 7.92 (br. s., 1 H); 7.85 - 7.91 (m, 1 H); 7.80 (d,

000384

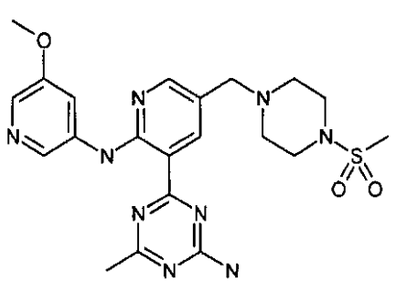
J=12.32 Hz, 1 H); 7.72 (br. s., 1 H); 3.44 (s, 2 H); 3.09 (br. s., 4 H); 2.72 (s, 6 H); 2.42 (s, 3 H); 2.30 - 2.40 (m, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 483.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 161. 5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-3-FLUOROPIRIDIN-2-OL



El compuesto del título se aisló como un producto lateral (sólido amarillo) durante la etapa final del Ejemplo 40. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.99 (br. s., 1 H); 11.39 (br. s., 1 H); 8.70 (br. s., 1 H); 8.20 (br. s., 1 H); 7.91 (br. s., 2 H); 7.80 (d, J=11.35 Hz, 1 H); 7.73 (br. s., 1 H); 3.48 (br. s., 2 H); 3.10 (br. s., 4 H); 2.86 (s, 3 H); 2.44 - 2.49 (m, 4 H); 2.42 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 489.8 $(M+H)^+$.

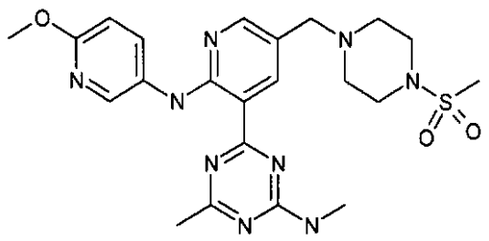
EJEMPLO 162. 4-(2-(5-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



000385

Una solución agitada de 2-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazina (200 mg, 0.485 mmol) y 5-metoxipiridin-3-amina (Astatech, Inc., 90 mg, 0.727 mmol) en DMF (5.00 mL, 1.000 mmol) se trató con LiHMDS 1.0 M en THF (1.939 mL, 1.939 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL cada uno) y acetato de etilo (15 mL). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar el residuo crudo el cual se calentó con amoniaco 2.0 M en IPA (3.00 mL, 6.00 mmol) en un tubo sellado a 90°C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (DCM puro hasta MeOH al 5% en DCM) para dar 4-(2-(5-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (44 mg, 0.091 mmol, 18.69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.13 (s, 1 H); 8.74 (s, 1 H); 8.55 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.19 (br. s., 1 H); 7.93 (br. s., 2 H); 7.78 (br. s., 1 H); 3.86 (s, 3 H); 3.52 (s, 2 H); 3.11 (br. s., 4 H); 2.87 (s, 3 H); 2.46 - 2.50 (m, 4 H); 2.46 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 486.1 $(M+H)^+$.

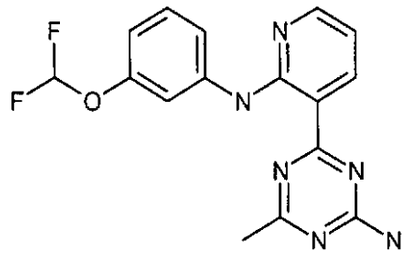
EJEMPLO 163. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-N,6-DIMETIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



La metilamina se burbujeó a través de una mezcla de N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-6-(metiltio)-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-amina (33 mg, 0.064 mmol) en IPA (1.50 mL, 19.47 mmol) durante 15 min y luego se permitió reposar durante la noche. El precipitado resultante se recolectó por filtración y lavó con una cantidad mínima de IPA para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-amina (17.1 mg, 1.761 mmol, 54.7% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) mezcla de rotámeros δ 11.26 - 12.03 (m, 1 H); 8.73 (d, J=13.69 Hz, 1 H); 8.38 - 8.63 (m, 1 H); 7.96 - 8.38 (m, 3 H); 6.83 (d, J=8.41 Hz, 1 H); 3.84 (br. s., 3 H); 3.50 (d, J=12.72 Hz, 2 H); 3.11 (br. s., 4 H); 2.90 - 3.03 (m, 3 H); 2.86 (br. s., 3 H); 2.47 - 2.50 (m, 4 H); 2.44 (br. s., 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 500.1 $(M+H)^+$.

000387

EJEMPLO 164. 4-(2-(3-(DIFLUOROMETOXI)FENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-(3-(DIFLUOROMETOXI)FENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

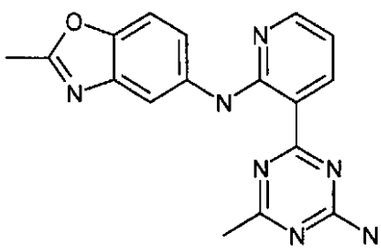
Una solución de 3-(difluorometoxi)anilina (0.038 mL, 0.303 mmol) (Aldrich) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.090 g, 0.202 mmol) en THF (3.0 mL) a 0°C se trató con LiHMDS 1.0 M en THF (0.606 mL, 0.606 mmol) (Aldrich) gota a gota. La solución se agitó a 0°C durante 1.5 h y luego se apagó con una solución saturada de NH_4Cl a 0°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL), secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró para dar 4-(2-(3-(difluorometoxi)fenilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.121 g, 0.207 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite café. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.12 (br. s., 1 H); 8.84 (d, J=8.2 Hz, 1 H); 8.35 (br. s., 1 H); 7.72 (br. s., 1 H); 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 7.20 (d, J=7.8 Hz, 5 H); 7.11 (t, J=8.0 Hz, 4 H); 6.84 - 6.90 (m, 4 H); 6.80 (d, J=7.8 Hz, 1 H); 6.71 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 6.65 (br. s., 1 H); 6.45 - 6.54 (m, 10 H); 6.42 (br. s., 4 H); 6.28 (br. s., 1 H); 4.84 (br. s., 4 H); 3.80 (d, J=3.5 Hz, 7 H); 2.60 (br. s., 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 585.1 $(M+H)^+$.

000388

ETAPA 2: 4-(2-(3-(DIFLUOROMETOXI)FENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(2-(3-(difluorometoxi)fenilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.121 g, 0.207 mmol) en TFA (8.0 mL) (Aldrich) se calentó a 80°C durante la noche usando una placa caliente y un bloque calentado de metal. El producto crudo se disolvió en 2.5 mL de DMSO, y se purificó por cromatografía de fase inversa (Gilson; CH_3CN al 10-90% en agua con aditivo TFA: 0.1% v/v en cada solvente). Las fracciones se combinaron y el CH_3CN se removió. DCM se agregó y el completo se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (1X), salmuera (1X), secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró para dar 4-(2-(3-(difluorometoxi)fenilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (24 mg, 6.97 µmol, 3.37 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.17 (br. s., 1 H); 8.80 (d, J=8.2 Hz, 1 H); 8.41 (br. s., 1 H); 7.97 (br. s., 1 H); 7.83 - 7.90 (m, 1 H); 7.78 (br. s., 1 H); 7.62 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.31 - 7.40 (m, 1 H); 6.93 - 7.01 (m, 1 H); 6.78 (d, J=8.2 Hz, 1 H); 2.45 (br. s., 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 345.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 165. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)-2-METILBENZO[D]OXAZOL-5-AMINA



ETAPA 1: N-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1

000339

TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)-2-METILBENZO[D]OXAZOL-5-AMINA

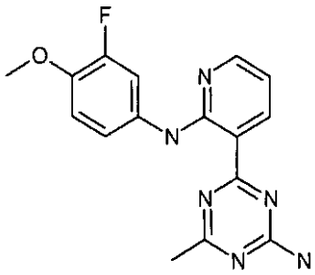
El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 164 usando 2-metilbenzo[d]oxazol-5-amina (Bionet Research Intermediates) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina, y aisló como un aceite café (100%). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 11.94 (s, 1 H); 8.31 (br. s., 1 H); 8.04 (br. s., 1 H); 7.31 - 7.42 (m, 1 H); 7.27 - 7.30 (m, 2 H); 7.14 - 7.24 (m, 3 H); 6.79 - 6.96 (m, 5 H); 4.84 (br. s., 4 H); 3.80 (d, J=9.6 Hz, 6 H); 2.62 (br. s., 3 H); 2.59 (br. s., 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 574.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)-2-METILBENZO[D]OXAZOL-5-AMINA

Una solución de N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-amina (0.116 g, 0.202 mmol) en TFA (8.0 mL) (Aldrich) se calentó a 80°C durante la noche. El TFA se removió in vacuo. El producto crudo se disolvió en 4 mL de DMSO y purificó por cromatografía de fase inversa (Gilson; CH_3CN al 10-90% en agua con aditivo TFA: 0.1% v/v en cada solvente). Las fracciones se combinaron y el CH_3CN se removió. DCM se agregó y el completo se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (1X), salmuera (1X), secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. El compuesto e impurezas se han co-eluido. El material se purificó por cromatografía de columna instantánea usando un ISCO Combiflash Companion (columna de 4g; 1-MeOH al 10% en DCM durante 40 minutos). El compuesto e impurezas co-eluidas. El producto crudo se disolvió en 4 mL de DMSO. La purificación por cromatografía de fase inversa (Gilson; CH_3CN al 10-90% en

agua con aditivo NH_4OH: 0.1% v/v en cada solvente) seguido por secado en un Sistema Genevac Series II da N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-amina (1.079 mg, 3.24 µmol, 1.6 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.04 (s, 1 H); 8.79 (dd, J=7.7, 2.1 Hz, 1 H); 8.37 (dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 8.33 (d, J=2.0 Hz, 1 H); 7.86 (q, J=3.2 Hz, 1 H); 7.70 - 7.77 (m, 1 H); 7.62 - 7.68 (m, 1 H); 7.54 - 7.60 (m, 1 H); 6.91 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 2.60 (s, 3 H); 2.45 (s, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 334.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 166. 4-(2-(3-FLUORO-4-METOXIFENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-(3-FLUORO-4-METOXIFENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

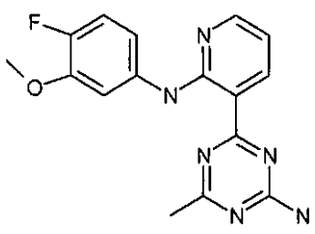
El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 164 usando 3-fluoro-4-metoxianilina (Aldrich) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y aisló como un sólido café (100 %). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.82 (br. s., 1 H); 8.77 (d, J=7.0 Hz, 1 H); 8.34 (br. s., 1 H); 7.75 (d, J=14.1 Hz, 1 H); 7.18 - 7.31 (m, 4 H); 7.11 - 7.17 (m, 1 H); 7.05 (t, J=9.8 Hz, 1 H); 6.89 (t, J=7.4 Hz, 5 H); 4.81 (d, J=8.6 Hz, 3 H); 3.80 (br. s., 3 H); 3.72 (d, J=10.4 Hz, 7 H); 2.56 (br. s., 3

H). m/z (ESI, ión +vo) 567.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-(3-FLUORO-4-METOXIFENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.1253 g, 0.221 mmol) en TFA (8.0 mL) (Aldrich) se calentó a 80°C durante la noche. El TFA se removió in vacuo y el residuo se trató con una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y concentró. El aceite café crudo se disolvió en 2.5 mL de DMSO y purificó por cromatografía de fase inversa (Gilson, CH_3CN al 10-90% en agua con aditivo NH_4OH: 0.1% v/v en cada solvente). Las fracciones se concentraron en un Sistema Genevac Series II para dar 4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.3 mg, 10.11 µmol, 4.57 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.91 (s, 1 H); 8.77 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H); 8.35 (dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 7.94 (dd, J=14.2, 2.6 Hz, 1 H); 7.48 - 7.53 (m, 1 H); 7.11 (t, J=9.4 Hz, 1 H); 6.90 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 3.82 (s, 3 H); 2.43 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 327.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 167. 4-(2-(4-FLUORO-3-METOXIFENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-(4-FLUORO-3-METOXIFENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-

004392

BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 164 usando 4-fluoro-3-metoxianilina (Combi-Blocks Inc.) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina, y aisló como un sólido café (100%). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.91 (br. s., 1 H); 8.80 (br. s., 1 H); 8.35 (br. s., 1 H); 7.55 (br. s., 1 H); 7.24 (br. s., 4 H); 7.11 (d, J=1.2 Hz, 1 H); 6.77 - 6.94 (m, 6 H); 4.79 (br. s., 4 H); 3.77 (br. s., 3 H); 3.72 (d, J=10.6 Hz, 6 H); 2.56 (br. s., 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 567.0 $(M+H)^+$.

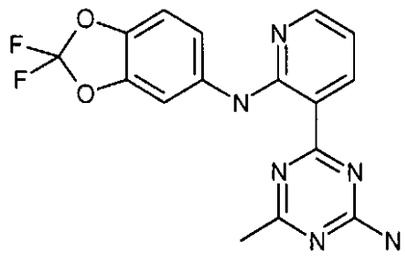
ETAPA 2: 4-(2-(4-FLUORO-3-METOXIFENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(2-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.1196 g, 0.211 mmol) en TFA (8.0 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el TFA se removió in vacuo. El producto crudo se trató con una solución saturada de $NaHCO_3$, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL), las capas se separaron, las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El aceite café crudo se disolvió en 2.5 mL de DMSO y purificó por cromatografía de fase inversa (Gilson, CH_3CN al 10-90% en agua con aditivo NH_4OH: 0.1% v/v en cada solvente). Las fracciones se concentraron en un Sistema Genevac Series II para dar 4-(2-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.0025 g, 7.66 µmol, 3.63 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.94 (s, 1 H); 8.77 (dd, J=7.7, 1.9 Hz, 1 H); 8.35 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1 H); 7.70 - 7.77 (m, 1 H); 7.34 (s, 1 H);

000393

7.14 (dd, J=11.4, 8.9 Hz, 1 H); 6.91 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1 H); 3.87 (s, 3 H); 2.64 - 2.70 (m, 1 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 327.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 168. 4-(2-(2,2-DIFLUOROBENZO[D][1,3]DIOXOL-5-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-(2,2-DIFLUOROBENZO[D][1,3]DIOXOL-5-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 164 usando 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina (0.055 g, 0.320 mmol) (Apollo Scientific Limited) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.095 g, 0.213 mmol), y aisló como un aceite café (100%). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.98 (br. s., 1 H); 8.79 (d, J=7.6 Hz, 1 H); 8.35 (br. s., 1 H); 7.92 (br. s., 1 H); 7.20 - 7.29 (m, 5 H); 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 6.83 - 6.97 (m, 5 H); 4.81 (d, J=7.4 Hz, 4 H); 3.72 (d, J=12.7 Hz, 6 H); 2.57 (br. s., 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 599.0 $(M+H)^+$.

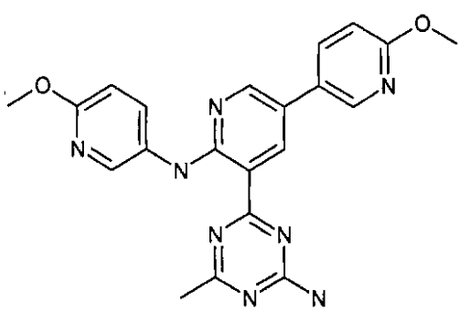
ETAPA 2: 4-(2-(2,2-DIFLUOROBENZO[D][1,3]DIOXOL-5-

000394

ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.1352 g, 0.226 mmol) en TFA (8.0 mL) (Aldrich) se calentó a 80°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el TFA se removió in vacuo. El residuo se trató con una solución saturada de $NaHCO_3$, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL), las capas se separaron, las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El aceite café crudo se disolvió en 2.5 mL de DMSO y purificó por cromatografía de fase inversa (Gilson, CH_3CN al 10-90% en agua con aditivo NH_4OH: 0.1% v/v en cada solvente). Las fracciones se concentraron en un Sistema Genevac Series II para dar 4-(2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.1 mg, 8.65 µmol, 3.83 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.11 (s, 1 H); 8.80 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H); 8.37 (dd, J=4.6, 2.1 Hz, 1 H); 8.15 (d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.87 (br. s., 1 H); 7.77 (br. s., 1 H); 7.55 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H); 7.35 (d, J=8.8 Hz, 1 H); 6.95 (dd, J=7.9, 4.6 Hz, 1 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 359.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 169. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6'-METOXI-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3,3'-BIPIRIDIN-6-AMINA



000395

ETAPA 1: 5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6'-METOXI-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3,3'-BIPIRIDIN-6-AMINA

Una mezcla de ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (0.039 g, 0.256 mmol), 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.1244 g, 0.213 mmol), Pd_2dba_3 (7.80 mg, 8.52 µmol), y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (8.12 mg, 0.017 mmol) se purgó con argón. La mezcla se trató con Dioxano (2.0 mL) y carbonato de sodio (0.27 mL, 0.53 mmol) y calentó en un microondas Biotage Initiator a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se trató con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (30 mL), lavó con salmuera, secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. El producto crudo se usó directamente en la siguiente reaction. m/z (ESI, ión +vo) 657.0 $(M+H)^+$.

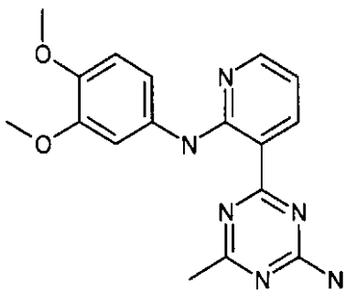
ETAPA 2: 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6'-METOXI-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3,3'-BIPIRIDIN-6-AMINA

Una solución de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6'-metoxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3,3'-bipiridin-6-amina (0.163 g, 0.249 mmol) en TFA (8.0 mL) (Aldrich) se calentó a 80°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró, el residuo crudo se trató con NH_3 2M en MeOH y empacó seco con sílice gel. La purificación usando un ISCO Combiflash Companion (columna 40 g; MeOH al 1-20% en DCM durante 25 min; producto eluido con MeOH al 10%) proporciona 5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6'-metoxi-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3,3'-bipiridin-6-amina (0.0572 g, 0.137 mmol, 55.2% de rendimiento) como un sólido amorfo de color

000396

anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.81 (s, 1 H); 8.98 (d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.62 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.56 (d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.20 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 8.00 (dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1 H); 7.90 (br. s., 1 H); 7.76 (br. s., 1 H); 6.94 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1 H); 3.90 (s, 3 H); 3.86 (s, 3 H); 2.46 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 417.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 170. 4-(2-(3,4-DIMETOXIFENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-(3,4-DIMETOXIFENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

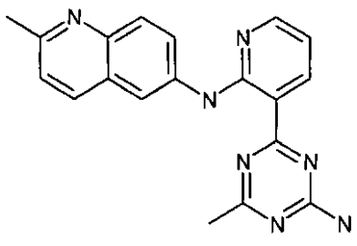
El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 164 usando 3,4-dimetoxianilina (Aldrich) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina, y aisló como un aceite café (100%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.69 (s, 1 H); 8.82 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H); 8.30 (dd, J=4.7, 1.8 Hz, 1 H); 7.31 (d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.20 (d, J=8.2 Hz, 4 H); 6.98 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1 H); 6.78 - 6.91 (m, 5 H); 6.72 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 4.83 (s, 4 H); 3.86 (s, 3 H); 3.81 (s, 6 H); 3.79 (s, 3 H); 2.57 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 579.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-(3,4-DIMETOXIFENILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

000337

Una solución de 4-(2-(3,4-dimetoxifenilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.255 g, 0.441 mmol) en TFA (8.0 mL) (Aldrich) se calentó a 80°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró, el residuo crudo se trató con NH_3 2M en MeOH y empacó seco con sílice gel. La purificación usando un ISCO Combiflash Companion (12 g column; MeOH al 1-25% en DCM durante 30 min; producto eluido con MeOH al 11%) da el material de pureza insuficiente para la prueba. El residuo se suspendió en MeOH y el sólido se removió por filtración para dar 4-(2-(3,4-dimetoxifenilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.017 g, 0.049 mmol, 11.12 % de rendimiento) como un sólido amorfo café. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.77 (s, 1 H); 8.75 (dd, J=7.7, 1.9 Hz, 1 H); 8.31 (dd, J=4.5, 2.0 Hz, 1 H); 7.79 (br. s., 1 H); 7.70 (br. s., 1 H); 7.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H); 7.30 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1 H); 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1 H); 6.84 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 3.79 (s, 3 H); 3.74 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 339.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 171. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)-2-METILQUINOLIN-6-AMINA



ETAPA 1: N-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)-2-METILQUINOLIN-6-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a

000396

aquella descrita en el Ejemplo 164 usando 2-metilquinolin-6-amina (Acros Organics) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina. La purificación usando un ISCO Combiflash Companion (columna 12 g, EtOAc al 20-60% en hexanos durante 30 min, producto eluido con EtOAc al 35-45%) da el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (49.1%). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.19 (s, 1 H); 8.84 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H); 8.45 (dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 8.39 (d, J=2.2 Hz, 1 H); 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1 H); 7.78 - 7.83 (m, 1 H); 7.71 - 7.77 (m, 1 H); 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 7.26 (dd, J=8.6, 6.3 Hz, 4 H); 6.98 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 6.90 (t, J=8.3 Hz, 4 H); 4.84 (d, J=17.6 Hz, 4 H); 3.72 (d, J=14.5 Hz, 6 H); 2.62 (d, J=2.0 Hz, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 584.0 $(M+H)^+$.

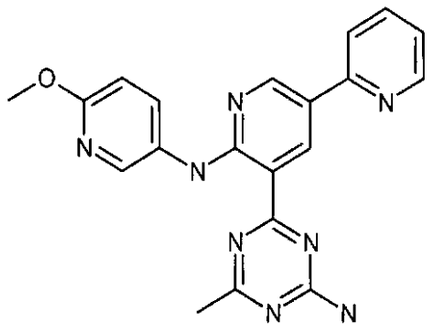
Etapa 2: N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilquinolin-6-amina

Una solución de N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilquinolin-6-amina (0.116 g, 0.199 mmol) en TFA (5.0 mL) (Aldrich) se calentó a 80°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, y la mezcla se concentró hasta alrededor de 50% del volumen original. La mezcla restante se pipeteó cuidadosamente en una solución saturada de $NaHCO_3$, la cual se ha enfriado en un baño de hielo. El precipitado resultante se recolectó por filtración y lavó con agua. El sólido luego se suspendió en IPA y el precipitado se recolectó por filtración para dar N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilquinolin-6-amina (0.0581 g, 0.169 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.30 (s, 1 H); 8.83

000379

(d, J=7.0 Hz, 1 H); 8.62 (s, 1 H); 8.45 (d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 8.03 (d, J=8.0 Hz, 1 H); 7.82 - 7.93 (m, 2 H); 7.80 (br. s., 1 H); 7.36 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 6.99 (dd, J=7.3, 4.8 Hz, 1 H); 2.63 (s, 3 H); 2.48 (br. s., 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 344.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 172. 5'-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,3'-BIPIRIDIN-6'-AMINA



ETAPA 1: 5'-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,3'-BIPIRIDIN-6'-AMINA

Una mezcla de 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.100 g, 0.171 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (4.08 mg, 8.56 µmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (7.84 mg, 8.56 µmol) y 2-(tributilestaño)piridina (0.082 g, 0.223 mmol) (Alfa Aesar) se purgó con argón y tolueno (0.9 mL) se agregó. El tubo se selló y la mezcla se calentó a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, trató con agua, extrajo con DCM (2 x 15 mL), secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea usando un ISCO Combiflash Companion (columna 12 g, EtOAc al 20-50% en hexanos durante 30 min; producto eluido con alrededor de EtOAc al 30-

000400

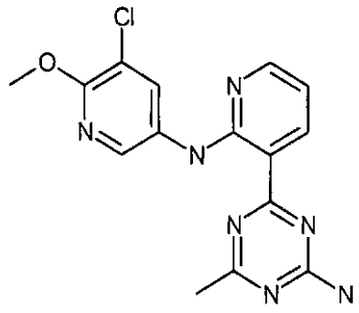
35%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.82 (s, 1 H); 9.41 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.93 (d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.66 (d, J=4.9 Hz, 1 H); 8.30 (d, J=2.7 Hz, 1 H); 7.93 (dd, J=8.9, 2.6 Hz, 1 H); 7.67 - 7.75 (m, 1 H); 7.59 - 7.65 (m, 1 H); 7.15 - 7.24 (m, 5 H); 6.85 (dd, J=20.0, 8.6 Hz, 4 H); 6.72 (d, J=8.8 Hz, 1 H); 4.87 (d, J=17.2 Hz, 4 H); 3.94 (s, 3 H); 3.81 (s, 3 H); 3.76 (s, 3 H); 2.59 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 627.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 5'-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,3'-BIPIRIDIN-6'-AMINA

Una solución de 5'-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3'-bipiridin-6'-amina (0.0419 g, 0.067 mmol) en TFA (3.0 mL) (Aldrich) se calentó a 80°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y concentró. El residuo crudo se trató con NH_3 2M en MeOH y empacó seco con sílice gel. La purificación en un ISCO Combiflash Companion (columna 12 g, MeOH al 1-15% en DCM durante 25 min, producto eluido con 10% MeOH)) da 5'-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3'-bipiridin-6'-amina (0.0106 g, 0.027 mmol, 41.0 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.98 (s, 1 H); 9.53 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 9.00 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.67 (d, J=5.3 Hz, 1 H); 8.58 (d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.21 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1 H); 7.96 (t, J=7.8 Hz, 2 H); 7.88 (td, J=7.6, 1.8 Hz, 1 H); 7.76 (d, J=2.7 Hz, 1 H); 7.33 (s, 1 H); 6.86 (d, J=9.0 Hz, 1 H); 3.86 (s, 3 H); 2.47 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 387.0 $(M+H)^+$.

000401

EJEMPLO 173. 4-(2-(5-CLORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-(5-CLORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 164 usando 5-cloro-6-metoxipiridin-3-amina y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina, y aisló como un aceite café (100%). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.71 (s, 1 H); 8.78 (dd, J=7.8, 2.2 Hz, 1 H); 8.33 (dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 8.26 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.19 (d, J=2.3 Hz, 1 H); 7.17 - 7.29 (m, 4 H); 6.82 - 6.96 (m, 5 H); 4.81 (d, J=6.5 Hz, 4 H); 3.91 (s, 3 H); 3.74 (s, 3 H); 3.70 (s, 3 H); 2.55 - 2.58 (m, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 584.0 $(M+H)^+$.

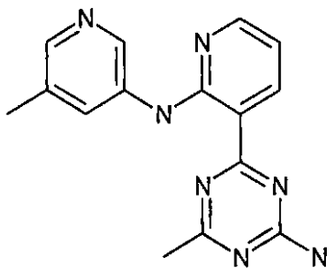
ETAPA 2: 4-(2-(5-CLORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(2-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.3068 g, 0.525 mmol) en TFA (8.0 mL) (Aldrich) se calentó a 80°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, y concentró hasta alrededor de 50% del volumen original. La mezcla restante se pipeteó cuidadosamente

000402

en una solución saturada de $NaHCO_3$, la cual se ha enfriado en un baño de hielo. El precipitado resultante se removió por filtración y lavó con agua. El sólido se disolvió en DCM y MeOH, y empacó seco con sílice gel. La purificación usando un ISCO Combiflash Companion (columna 12 g, MeOH al 1-6% en DCM durante 40 min, producto eluido con 4% MeOH) da 4-(2-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.0434 g, 0.126 mmol, 24.03 % de rendimiento) como un sólido amorfo color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.89 (s, 1 H); 8.80 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H); 8.51 - 8.56 (m, 2 H); 8.35 (dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 7.92 (br. s., 1 H); 7.76 (br. s., 1 H); 6.94 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 3.93 (s, 3 H); 2.43 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 344.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 174. 4-METIL-6-(2-(5-METILPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-METIL-6-(2-(5-METILPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 164 usando 5-metilpiridin-3-amina (0.075 g, 0.690 mmol) (Aldrich) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina. La purificación usando un ISCO Combiflash Companion (columna 12 g,

000403

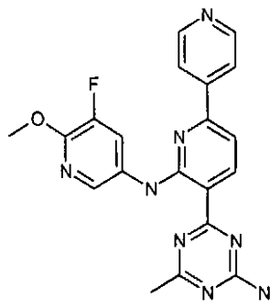
EtOAc al 30-70% en hexanos durante 30 min; el producto eluido con EtOAc al 45%) da el compuesto del título como un sólido amorfo amarilloO (25.7%). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.93 (s, 1 H); 8.81 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1 H); 8.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.39 (dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 8.02 (s, 1 H); 7.93 (s, 1 H); 7.25 (dd, J=10.2, 8.8 Hz, 4 H); 6.85 - 7.00 (m, 5 H); 4.82 (d, J=14.7 Hz, 4 H); 3.74 (s, 3 H); 3.71 (s, 3 H); 2.59 (s, 3 H); 2.26 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 534.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-METIL-6-(2-(5-METILPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-6-(2-(5-metilpiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina (0.063 g, 0.118 mmol) en TFA (3.0 mL) (Aldrich) se calentó a 80°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta alrededor de 50% del volumen original. La mezcla restante se pipeteó cuidadosamente en una solución saturada de $NaHCO_3$, la cual se ha enfriado en un baño de hielo. El precipitado resultante se removió por filtración y lavó con agua. El material se suspendió en DMSO (5mL) y agua (10 gotas) se agregó. El sólido se recolectó por filtración para dar 4-metil-6-(2-(5-metilpiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina (0.0137 g, 0.047 mmol, 39.6 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.96 - 12.04 (m, 1 H); 8.81 (br. s., 2 H); 8.39 (br. s., 1 H); 8.23 (br. s., 1 H); 8.05 (s, 1 H); 7.89 (br. s., 1 H); 7.77 (br. s., 1 H); 6.96 (br. s., 1 H); 2.45 (br. s., 3 H); 2.32 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 294.0 $(M+H)^+$.

000404

EJEMPLO 175. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,4'-BIPIRIDIN-6-AMINA



ETAPA 1: 5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,4'-BIPIRIDIN-6-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 164 usando 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem) y 4-(6-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina. La purificación usando un ISCO Combiflash Companion (columna 12 g y cargador de muestra, EtOAc al 30-100% en hexanos durante 20 min; el producto eluido con EtOAc al 82%) proporciona el compuesto del título como un aceite café (39.6%). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.86 (s, 1 H); 8.91 (d, J=8.2 Hz, 1 H); 8.70 - 8.76 (m, 2 H); 8.21 (d, J=2.2 Hz, 1 H); 8.09 (dd, J=12.4, 2.2 Hz, 1 H); 7.94 - 7.99 (m, 2 H); 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1 H); 7.26 (dd, J=18.4, 8.6 Hz, 4 H); 6.89 (dd, J=18.7, 8.7 Hz, 4 H); 4.83 (d, J=9.2 Hz, 4 H); 3.95 (s, 3 H); 3.74 (s, 3 H); 3.70 (s, 3 H); 2.59 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 645.0 $(M+H)^+$.

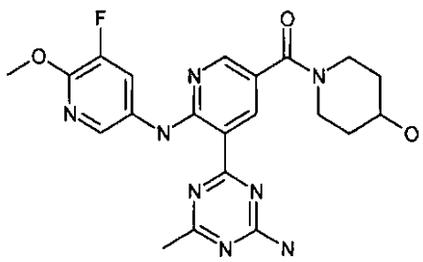
ETAPA 2: 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,4'-BIPIRIDIN-6-AMINA

Una solución de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-2,4'-bipiridin-6-amina (0.139 g, 0.216 mmol) en TFA (8.0 mL) (Aldrich)

000405

se calentó a 80°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y concentró hasta alrededor de 50% del volumen original bajo una corriente de argón. La mezcla restante se pipeteó cuidadosamente en una solución saturada de $NaHCO_3$ la cual se ha enfriado en un baño de hielo. El precipitado resultante se removió por filtración y lavó con agua. El sólido impuro se suspendió en IPA, y la suspensión se sometió a filtración. El sólido se lavó con DMSO, seguido por agua para dar 5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-2,4'-bipiridin-6-amina (0.0565 g, 0.140 mmol, 64.8% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.03 (s, 1 H); 8.93 (d, J=8.0 Hz, 1 H); 8.75 (d, J=5.9 Hz, 2 H); 8.54 (d, J=1.8 Hz, 1 H); 8.32 - 8.38 (m, 1 H); 8.00 (d, J=5.7 Hz, 2 H); 7.95 (br. s., 1 H); 7.81 (br. s., 1 H); 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H); 3.97 (s, 3 H); 2.46 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 405.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 176. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,4'-BIPIRIDIN-6-AMINA



ETAPA 1: (5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)(4-HIDROXIPIPERIDIN-1-IL)METANONA

Una solución de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.054 g, 0.091 mmol) en THF (1.0 mL) a

000406

temperatura ambiente se trató con cianida de sodio (4.44 mg, 0.091 mmol) (Sigma-Aldrich), piperidin-4-ol (0.046 g, 0.453 mmol) (Aldrich) y óxido de manganeso (IV) (0.118 g, 1.360 mmol) (Sigma-Aldrich). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h la reacción se incompletó, así unos pocos granulos de NaCN, y otros 15 equiv. De óxido de manganeso (IV) (0.118 g, 1.360 mmol) se agregaron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego filtró a través de Celite® (tierra diatomácea). La capa orgánica se lavó con agua, luego salmuera, secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró para dar el compuesto del título como una película amarilla (85%). ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.86 (s, 1 H); 8.77 (d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.38 (d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.02 - 8.11 (m, 2 H); 7.23 - 7.32 (m, 2 H); 7.19 (m, J=8.6 Hz, 2 H); 6.91 (m, 2 H); 6.83 (d, J=8.8 Hz, 2 H); 4.72 - 4.87 (m, 5 H); 3.90 - 3.95 (m, 3 H); 3.66 - 3.76 (m, 8 H); 3.17 - 3.28 (m, 2 H); 2.58 (s, 3 H); 1.71 (br. s., 2 H); 1.36 (br. s., 2 H). m/z (ESI, ión +vo) 695.0 $(M+H)^+$.

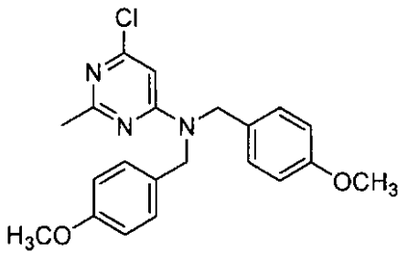
ETAPA 2: 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,4'-BIPIRIDIN-6-AMINA

Una solución de (5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona (0.109 g, 0.157 mmol) en TFA (7.0 mL) (Aldrich) se calentó a 80°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y concentró hasta alrededor de 50% del volumen original bajo una corriente de argón. Unas pocas piezas de hielo se agregaron, y luego una solución saturada de $NaHCO_3$ se agregó lentamente hasta que el pH 7 se alcanzó. El precipitado se aisló por filtración,

000407

y la torta filtro se lavó con agua. El sólido se suspendió en 3 mL de MeOH y 1 mL de THF, luego 0.5 mL de NaOH 1 N se agregó. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido se aisló por filtración y secó para dar (5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona (0.0406 g, 0.089 mmol, 56.9 % de rendimiento) como un sólido amarillo amorfo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.08 (s, 1 H); 8.85 (d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.41 (dd, J=4.8, 2.2 Hz, 2 H); 8.35 (dd, J=12.6, 2.2 Hz, 1 H); 7.96 (br. s., 1 H); 7.81 (br. s., 1 H); 4.79 (d, J=3.7 Hz, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 3.74 (s, 3 H); 3.20 - 3.27 (m, 2 H); 2.44 (s, 3 H); 1.76 (br. s., 2 H); 1.40 (br. s., 2 H). m/z (ESI, ión +vo) 455.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 177. 6-CLORO-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA



ETAPA 1: 6-CLORO-N-(4-METOXIBENCIL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA

Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (Aldrich) (1.45 g, 8.90 mmol), 4-metoxibencilamina (Alfa Aesar) (1.278 mL, 9.78 mmol), y trietilamina (1.488 mL, 10.67 mmol) en DMF (10.0 mL) se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc (300 mL) y la mitad de $NaHCO_3$ acuoso saturado (80 mL). La capa orgánica se separó, lavó secuencialmente con agua (2 x 80 mL) y salmuera (80 mL), secó sobre sulfato de sodio, filtró, y

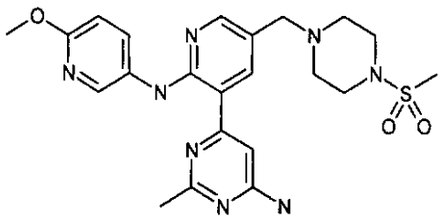
concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (ISCO, 120g, EtOAc/Hexanos al 0 hasta 100%) proporciona 6-cloro-N-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-amina (2.30 g, 8.72 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, J=8.41 Hz, 2 H); 6.89 (d, J=8.61 Hz, 2 H); 6.18 (s, 1 H); 4.42 (br. s., 2 H); 3.81 (s, 3 H); 2.50 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 264.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 6-CLORO-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA

Hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral) (0.340 g, 8.51 mmol) se agregó en una porción a una mezcla de 6-cloro-N-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-amina (1.87 g, 7.09 mmol) y 1-(Clorometil)-4-metoxibenceno (1.059 mL, 7.80 mmol) en DMF (50 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 min y luego se calentó hasta 25°C y agitó durante 2 h. Agua (200 mL) luego se agregó, y el sólido precipitado se recolectó por filtración al vacío, lavó con agua (150 mL), y secó in vacuo para proporcionar 6-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-amina (2.69 g, 7.01 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (d, J=7.24 Hz, 4 H); 6.86 (d, J=7.24 Hz, 4 H); 6.26 (s, 1 H); 4.65 (br. s., 4 H); 3.80 (s, 6 H); 2.53 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 384.1 $(M+H)^+$.

000409

EJEMPLO 178. 6-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA



ETAPA 1: 4-((5-(6-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

La 6-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-amina (214.0 mg, 0.557 mmol), ácido 5-((4-(tert-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (Ejemplo 34, Etapa 3)(189 mg, 0.557 mmol), $PdCl_2(AmPhos)_2$ (Aldrich, St. Louis, MO) (19.74 mg, 0.028 mmol), y acetato de potasio (164 mg, 1.672 mmol) en una mezcla de etanol (3.0 mL) y agua (0.300 mL) se burbujeó con argón y luego calentó (microondas) a 100°C en un vial de microondas de 20 mL durante 20 min. La mezcla de reacción luego se concentró en gel de sílice y purificó de manera cromatográfica (ISCO, 24g, EtOAc/Hexanos al 0 hasta 100%) para proporcionar 4-((5-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metilpirimidin-4-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (152.0 mg, 0.236 mmol, 42.4 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (dd, J=9.39, 2.15 Hz, 1 H); 8.14 (s, 1 H); 7.17 (d, J=7.82 Hz, 4 H); 6.86 (d, J=8.61 Hz, 5 H); 4.74 (br.

s., 4 H); 3.79 (s, 6 H); 3.55 (s, 2 H); 3.42 (t, J=4.69 Hz, 4 H); 2.62 (s, 3 H); 2.37 - 2.43 (m, 4 H); 1.45 (s, 9 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -71.01 (d, J=9.16 Hz, 1 F). m/z (ESI, ión +vo) 643.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 6-(2-FLUORO-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA

El ácido 2,2,2-Trifluoroacético (0.7 mL, 9.09 mmol) se agregó gota a gota a 4-((5-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metilpirimidin-4-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (64.3 mg, 0.100 mmol) en diclorometano (1.0 mL) a 25°C, y la solución resultante se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción luego se concentró in vacuo, y el residuo se tomó en DCM (3.0 mL) y enfrió hasta 0°C. la trietilamina (0.105 mL, 0.750 mmol) se agregó a la solución resultante, inmediatamente seguido por cloruro de metansulfonilo (0.015 mL, 0.200 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 min y luego se concentró en gel de sílice y purificó de manera cromatográfica (ISCO, 4g, 0 hasta 100% (MeOH-EtOAc al 10%)/hexanos) para proporcionar 6-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-amina (54.5 mg, 0.088 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, J=9.39 Hz, 1 H); 8.14 (s, 1 H); 7.17 (d, J=6.85 Hz, 4 H); 6.86 (d, J=8.80 Hz, 5 H); 4.74 (br. s., 4 H); 3.79 (s, 6 H); 3.60 (s, 2 H); 3.25 (br. s., 4 H); 2.78 (s, 3 H); 2.62 (s, 3 H); 2.58 (br. s., 4 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -70.62 (d, J=8.01 Hz, 1 F). m/z (ESI, ión +vo) 621.1 $(M+H)^+$.

000411

ETAPA 3: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA

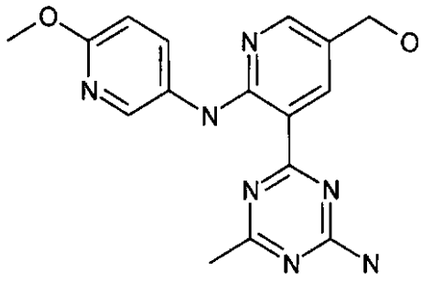
La bis(trimetilsilil)amida de litio (Acros, Morris Plains, NJ; solución 1.0M en THF/benceno de etilo) (0.599 mL, 0.599 mmol) se agregó gota a gota a una solución de 6-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-amina (124.0 mg, 0.200 mmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (0.037 mL, 0.300 mmol) en THF (3.0 mL) a 0°C, y la solución café oscuro resultante se agitó a 0°C durante 1 h. LiHMDS en exceso se apagó por la adición de NH_4Cl ac. sat. (5 mL), y la mezcla resultante se dividió entre EtOAc (50 mL) y la mitad de NH_4Cl ac. sat. (15 mL). La capa orgánica se separó, lavó con salmuera (10 mL), secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (ISCO, 12g, MeOH/DCM al 0 hasta 10%) proporciona N,N-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina (137.7 mg, 0.190 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido café. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.67 (br. s., 1 H); 8.36 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.06 - 8.11 (m, 2 H); 7.54 (br. s., 1 H); 7.18 (d, J=7.43 Hz, 4 H); 6.84 - 6.90 (m, 4 H); 6.75 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.56 (s, 1 H); 4.77 (br. s., 4 H); 3.93 (s, 3 H); 3.80 (s, 6 H); 3.42 (br. s., 2 H); 3.19 (br. s., 4 H); 2.76 (s, 3 H); 2.65 (s, 3 H); 2.50 (br. s., 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 561.2 $(M\text{-piperazina sulfonamida})^+$.

ETAPA 4: 6-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-2-

METILPIRIMIDIN-4-AMINA

Una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina (137.7 mg, 0.190 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (50 µL, 0.563 mmol) en TFA (2.5 mL) se agitó a 80°C durante 2.5 h. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 25°C y concentraron in vacuo. $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) se agregó cuidadosamente al residuo (pH final alrededor de 8). La suspensión resultante se sonicó durante 2 min, y el sólido precipitado se recolectó por filtración al vacío, lavó con agua (30 mL), y secó con aire. El residuo se tomó en MeOH, concentró en gel de sílice, y purificó de manera cromatográfica (ISCO, 12g, MeOH/DCM al 0 hasta 10%) para proporcionar 6-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina (55.6 mg, 0.115 mmol, 60.4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.80 (br. s., 1 H); 8.37 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.14 (d, J=1.96 Hz, 1 H); 8.10 (dd, J=8.90, 2.84 Hz, 1 H); 7.86 (br. s., 1 H); 6.76 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.70 (br. s., 1 H); 4.95 (br. s., 2 H); 3.93 (s, 3 H); 3.43 - 3.56 (m, 2 H); 3.26 (br. s., 4 H); 2.78 (s, 3 H); 2.63 (s, 3 H); 2.58 (br. s., 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 485.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 179: (5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METANOL



ETAPA 1: (5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METANOL

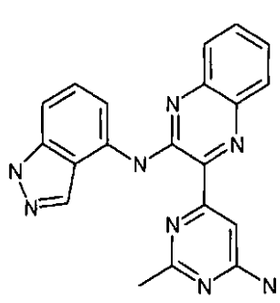
Borohidruro de sodio (103 mg, 2.72 mmol) se agregó a una suspensión de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (Ejemplo 144, etapa 1) (522.8 mg, 0.905 mmol) en una mezcla de metanol (5.0 mL) y DCM (5.0 mL) a 0°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante 5 min y luego se permitió calentar hasta 25°C y agitó durante 45 min. El cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL) y agua (20 mL) se agregaron posteriomrnete, y la mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para proporcionar (5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metanol (504.5 mg, 0.870 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido anaranjado-amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 580.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: (5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METANOL

Una solución de (5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-

1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metanol (100.7 mg, 0.174 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.07 mL, 0.788 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (3.5 mL) se agitó a 75°C durante 1 h. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 25°C y concentró in vacuo. NaOH (1.0 N, aq.; 2.0 mL) se agregó, seguido por MeOH (1.0 mL) (pH final >10), y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 5 min. MeOH se removió in vacuo, y la mezcla resultante se filtró al vacío. El sólido recolectado se lavó secuencialmente con agua (20 mL) y éter de etilo (6 mL) y luego secó in vacuo. La purificación cromatográfica de este sólido (ISCO, 4g, MeOH/DCM al 0 hasta 10%) proporciona (5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metanol (41.8 mg, 0.123 mmol, 70.9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d4-MeOH) δ 8.94 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.48 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.07 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.85 (d, J=9.00 Hz, 1 H); 4.60 (s, 2 H); 3.94 (s, 3 H); 3.38 (s, 2 H); 2.52 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 340.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 180. 3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-N-(1H-INDAZOL-4-IL)QUINOXALIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-CLORO-2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDINA

Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (11.5 g, 70.6

mmol, Aldrich) y metantiolato de sodio (5.93 g, 85 mmol, Aldrich) en tolueno (50 mL) se agitó a 25°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con EtOAc, lavó con salmuera, y secó sobre Na_2SO_4. El producto crudo se purificó por recristalización de hexano para dar 4-cloro-2-metil-6-(metiltio)pirimidina (5.5 g, 31.5 mmol, 44.6% de rendimiento) como cristales blancos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (s, 1 H); 2.64 (s, 3 H); 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 175 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-YODO-2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDINA

Una mezcla de 4-cloro-2-metil-6-(metiltio)pirimidina (5.3 g, 30.3 mmol) y ácido yodhídrico (solución al 67%, 5.71 mL, 76 mmol, Alfea Aesar, Avocado, Lancaster) en DCM (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y filtró. El sólido recolectado se lavó con DCM y luego suspendió en $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera, secaron sobre Na2SO4, y concentraron para dar 4-yodo-2-metil-6-(metiltio)pirimidina (7.3 g, 27.4 mmol, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (s, 1 H); 2.62 (s, 3 H); 2.52 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 266 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 2-METIL-4-(METILTIO)-6-(TRIBUTILESTAÑO)PIRIMIDINA

Una solución de 4-yodo-2-metil-6-(metiltio)pirimidina (2.35 g, 8.83 mmol) en THF (20 mL) se enfrió hasta -78°C y se trató gota a gota con cloruro de isopropilmagnesio (solución 2 N en THF, 2 mL, 4.0 mmol, Aldrich). Después de 10 min, clorotributilestaño (2.4 mL, 8.83 mmol, Aldrich) se agregó. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y agitó durante la noche. La mezcla se

concentró in vacuo y purificó por cromatografía de columna instantánea con alumina, eluida con un gradiente de EtOAc al 0-10% en hexano, para dar 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)pirimidina (2.5 g, 5.82 mmol, 65.9% de rendimiento) como aceite incoloro. Este se usó como tal sin purificación adicional. m/z (ESI, ión +vo) 430 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: 2-CLORO-3-(2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)QUINOXALINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)pirimidina (1.6 g, 3.73 mmol), 2,3-dicloroquinoxalina (1.484 g, 7.45 mmol, Aldrich) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.431 g, 0.373 mmol, Strem Chemicals) en tolueno (5 mL). Argón se burbujeó a través de durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó y calentó a 120°C durante 36 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, filtró a través de Celite® (tierra diatomácea) lavó con metanol-DCM al 10%, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g), eluyó con un gradiente de 0-100% DCM-hexano para dar 2-cloro-3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)quinoxalina (0.8 g, 2.64 mmol, 70.9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.23 (dd, J=8.02, 1.56 Hz, 1 H); 8.13 - 8.19 (m, 1 H); 7.96 - 8.05 (m, 2 H); 7.73 (s, 1 H); 2.67 (s, 3 H); 2.61 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 303 $(M+H)^+$.

ETAPA 5: N-(1H-INDAZOL-4-IL)-3-(2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)QUINOXALIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó

con 1H-indazol-4-amina (220 mg, 1.651 mmol, Key Organics Limited/Bionet Research, Reino Unido), 1 gota de HCl concentrado, 2-cloro-3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)quinoxalina (250mg, 0.826 mmol), y etanol (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optmizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 160°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego neutralizó por NH_3 2 N en MeOH, diluyó con DCM y filtró a través de una Celite® (tierra diatomácea). El filtrado se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g), eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2M al 0% hasta 10% en DCM para dar N-(1H-indazol-4-il)-3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)quinoxalin-2-amina (150 mg, 0.375 mmol, 45.5% de rendimiento) como un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.23 (s, 1 H); 12.59 (s, 1 H); 8.50 (d, J=7.63 Hz, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.03 (d, J=8.22 Hz, 1 H); 7.74 - 7.85 (m, 2 H); 7.59 (t, J=7.43 Hz, 1 H); 7.41 (t, J=7.92 Hz, 1 H); 7.27 (d, J=8.22 Hz, 1 H); 2.91 (s, 3 H); 2.68 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 400 $(M+H)^+$.

ETAPA 6: N-(1H-INDAZOL-4-IL)-3-(2-METIL-6-(METILSULFINIL)PIRIMIDIN-4-IL)QUINOXALIN-2-AMINA

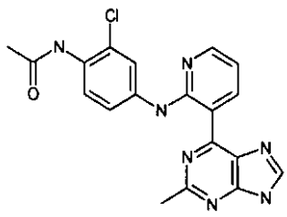
Un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó con N-(1H-indazol-4-il)-3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)quinoxalin-2-amina (150 mg, 0.375 mmol) en DCM-DMF(5:1, 6 mL). mCPBA (130 mg, 0.751 mmol, Aldrich) se agregó a esta solución a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y diluyó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo

con DCM (3 x), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secaron sobre $MgSO_4$, y concentraron in vacuo. El material crudo se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2M al 2% hasta 10% en DCM para dar N-(1H-indazol-4-il)-3-(2-metil-6-(metilsulfinil)pirimidin-4-il)quinoxalin-2-amina (36 mg, 0.087 mmol, 23% de rendimiento) como un sólido anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 416 $(M+H)^+$.

ETAPA 7: 3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-N-(1H-INDAZOL-4-IL)QUINOXALIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con N-(1H-indazol-4-il)-3-(2-metil-6-(metilsulfinil)pirimidin-4-il)quinoxalin-2-amina (36 mg, 0.087 mmol) en dioxano (2 mL), amoniaco se burbujeó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó y calentó a 100°C durante 4 h. Más NH_3 se burbujeó y la mezcla se calentó durante unas 2 h adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y concentró in vacuo. La purificación CCD prep (MeOH al 5% en DCM como reactivo desarrollado) da 3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-N-(1H-indazol-4-il)quinoxalin-2-amina (10 mg, 0.027 mmol, 31.3% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.22 (s, 2 H); 8.52 (d, J=7.07 Hz, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.95 (d, J=8.09 Hz, 1 H); 7.82 (d, J=9.10 Hz, 1 H); 7.72 - 7.80 (m, 1 H); 7.64 (s, 1 H); 7.55 - 7.62 (m, 1 H); 7.34 - 7.46 (m, 2 H); 7.26 (d, J=9.10 Hz, 1 H); 2.70 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 369 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 181. N-(2-CLORO-4-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENIL)ACETAMIDA



ETAPA 1: N-(2-CLORO-4-(3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENIL)ACETAMIDA

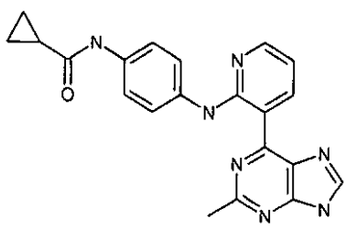
Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (100 mg, 0.319 mmol) y N-(4-amino-2-Clorofenil)acetamida (64.8 mg, 0.351 mmol, Aldrich) en THF (5 mL), argón se burbujeó durante 2 min y el tubo se selló. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, bis(trimetilsilil)amina de litio (1 N en THF, 1 mL, 0.957 mmol) se agregó gota a gota. La solución roja se agitó a 0°C durante 1 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo. El material crudo se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (25 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2M al 2% hasta 5% en DCM para dar N-(2-cloro-4-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)acetamida (120 mg, 0.251 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.84 (s, 1 H); 9.74 (dd, J=7.92, 1.86 Hz, 1 H); 9.47 (s, 1 H); 8.89 (s, 1 H); 8.42 (dd, J=4.70, 1.76 Hz, 1 H); 8.30 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.55 - 7.63 (m, 1 H); 7.45 - 7.54 (m, 1 H); 7.08 (dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 5.85 (dd, J=10.95, 2.15 Hz, 1 H); 4.01 - 4.10 (m, 1 H); 3.72 - 3.85 (m, 1

H); 2.92 (s, 3 H); 2.24 - 2.39 (m, 1 H); 2.08 (s, 3 H); 1.96 - 2.05 (m, 2 H); 1.73 - 1.91 (m, 1 H); 1.56 - 1.70 (m, 2 H). m/z (ESI, ión +vo) 478 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N-(2-CLORO-4-(3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENIL)ACETAMIDA

Una mezcla de N-(2-cloro-4-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)acetamida (100 mg, 0.209 mmol) en DCM (3 mL) se enfrió hasta 0°C, trató con ácido trifluoroacético (3 mL, 40.4 mmol), y la solución amarrilla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se concentró in vacuo, el residuo se trató con 2 M NH_3 en MeOH y concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g), eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2M al 2% hasta 10% en DCM, para dar N-(2-cloro-4-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)acetamida (70 mg, 0.178 mmol, 58.3% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.62 (s, 1 H); 13.01 (s, 1 H); 9.80 (s, 1 H); 9.47 (s, 1 H); 8.38 - 8.43 (m, 1 H); 8.31 (d, J=1.57 Hz, 1 H); 7.54 - 7.60 (m, 1 H); 7.47 - 7.52 (m, 1 H); 7.07 (dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 2.88 (s, 3 H); 2.07 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 394 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 182. N-(4-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENIL)CICLOPROPANCARBOXAMIDA



ETAPA 1: N-(4-(3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENIL)CICLOPROPANCARBOXAMIDA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (100 mg, 0.319 mmol) y N-(4-aminofenil)ciclopropancarboxamida (56.2 mg, 0.319 mmol, Enamina Ltd, Ucrania) en THF (5 mL), argón se burbujeó a través de durante 2 min, y el tubo se selló. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y bis(trimetilsilil)amina de litio (1 N en THF,1 mL, 1 mmol) se agregó gota a gota. La solución roja se agitó a 0°C durante 1 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se apagó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo. El material crudo se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (25 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2M al 2% hasta 5% en DCM para dar N-(4-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)ciclopropancarboxamida (90 mg, 0.192 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.69 (s, 1 H); 10.12 (s, 1 H); 9.73 (dd, J=7.92, 1.86 Hz, 1 H); 8.87 (s, 1 H); 8.35 (dd, J=4.70, 1.76 Hz, 1 H); 7.76 (d, J=9.00 Hz, 2 H); 7.57 (d, J=8.80 Hz, 2 H); 6.99 (dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 5.84 (dd, J=10.95, 1.76 Hz, 1 H); 4.04 (d, J=12.63 Hz, 1 H); 3.71 - 3.81 (m, 1 H); 2.91 (s, 3 H); 2.27 - 2.38 (m, 1 H); 1.97 - 2.07 (m, 2 H); 1.73 - 1.85 (m, 2 H); 1.56 - 1.67 (m, 2 H); 0.72 - 0.82 (m, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 470 $(M+H)^+$.

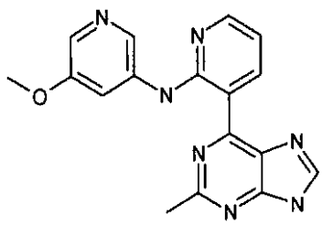
ETAPA 2: N-(4-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-

000422

ILAMINO)FENIL)CICLOPROPANCARBOXAMIDA

Una suspensión de N-(4-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)ciclopropancarboxamida (80 mg, 0.170 mmol) en DCM (3 mL) se enfrió hasta 0°C y trató con ácido trifluoroacético (3 mL, 40.4 mmol). La solución amarrilla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se concentró in vacuo, el residuo se neutralizó con NH_3 2 M en MeOH y luego se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2M al 2% hasta 10% en DCM para dar N-(4-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)ciclopropancarboxamida (20 mg, 0.052 mmol, 30.5% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.47 - 13.72 (m, 1 H); 12.82 (s, 1 H); 10.10 (s, 1 H); 9.78 (s, 1 H); 8.59 (s, 1 H); 8.33 (d, J=3.20 Hz, 1 H); 7.75 (d, J=76.46 Hz, 2 H); 7.58 (d, J=8.53 Hz, 2 H); 6.94 - 7.03 (m, 1 H); 2.87 (s, 3 H); 1.72 - 1.82 (m, 1 H); 0.72 - 0.84 (m, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 386 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 183. N-(5-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1: N-(5-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA

El argón se burbujeó durante 2 min a través de un recipiente de reacción de microondas de vidrio que contiene 6-(2-

000423

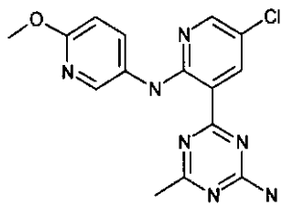
fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (100 mg, 0.319 mmol) y 5-metoxipiridin-3-amina (47.5 mg, 0.383 mmol, Astatech, Inc, Bristol, PA) en THF (5 mL), y el tubo se selló. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y bis(trimetilsilil)amina de litio (1 N en THF, 1 mL, 0.957 mmol) se agregó gota a gota. La solución roja se agitó a 0°C durante 1 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se apagó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x).Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (25 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2M al 2% hasta 5% en DCM para dar N-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (60 mg, 0.144 mmol, 45.0% de rendimiento) como un sólido anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 418 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N-(5-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA

Una suspensión de N-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (60 mg, 0.144 mmol) en DCM (3 mL) se enfrió hasta 0°C, trató con ácido trifluoroacético (3 mL, 40.4 mmol), y la solución amarrilla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se concentró in vacuo, el residuo se neutralizó con NH_3 2 M en MeOH y luego se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2M al 2% hasta 10% en DCM para

dar N-(5-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (30 mg, 0.090 mmol, 62.6% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.66 (s, 1 H); 13.09 (s, 1 H); 9.84 (dd, J=7.82, 1.56 Hz, 1 H); 8.63 (s, 1 H); 8.46 (d, J=1.76 Hz, 1 H); 8.41 (dd, J=4.69, 1.76 Hz, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 7.95 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 7.10 (dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 3.87 (s, 3 H); 2.89 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 334 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 184. 4-(5-CLORO-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(5-CLORO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-3-ilborónico (1220 mg, 6.96 mmol) (Asymchem Laboratories, Inc.), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (2300 mg, 5.98 mmol), y acetato de potasio (1200 mg, 12.23 mmol) en dioxano (10 mL)-agua (2.0 mL) se colocó en un matraz de 100 mL bajo argón. A-Phos-$PdCl_2$ (150 mg, 0.212 mmol) se agregó y la mezcla se calentó hasta 95°C bajo nitrógeno. Después de 2 h, más ácido borónico (600 mg) se agregó y la mezcla se calentó por otra hora. La mezcla se enfrió hasta ta. NH_4Cl saturado se agregó. La mezcla se dividió entre agua (5 mL) y EtOAc (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice usando EtOAc al 10-50% en hexano para dar el producto deseado como un sólido amarillo ligero (2.3 g). CLEM (ES, pos.):

calculado para $C_{25}H_{23}ClFN_5O_2$: 479.2; encontrado: 480.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (dd, J=8.02, 2.74 Hz, 1 H); 8.25 (d, J=1.37 Hz, 1 H); 7.21 (d, J=8.41 Hz, 4 H); 6.86 (t, J=8.22 Hz, 4 H); 4.81 (d, J=7.24 Hz, 4 H); 3.80 (2s, 6 H); 2.54 (s, 3 H).

ETAPA 2: 4-(5-CLORO-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

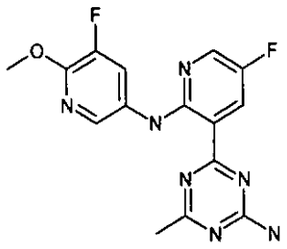
LiHMDS (1 M en THF, 1250 µL, 1.250 mmol) se agregó a una solución de 5-amino-2-metoxipiridina (123 mg, 0.990 mmol) y 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (190 mg, 0.396 mmol) en THF (5 mL) bajo nitrógeno a ta. Una mezcla anaranjada oscura se forma. Después de 2 h, HCl (5 N, 0.3 mL) se agregó. La mezcla se dividió entre EtOAc-AGUA (10 mL cada uno). La capa acuosa se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua 3x, $NaHCO_3$ (saturado), secaron sobre $MgSO_4$, y concentraron. El residuo se purificó en sílice (EtOAc al 10-80% en hexano) para dar un aceite amarillo el cual, durante la trituración con MeOH, resulta en un sólido amarillo (110 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{31}H_{30}ClN_7O_3$: 583.2; encontrado: 584.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.64 (s, 1 H); 8.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.25 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.19 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 7.83 (dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H); 7.19 (dd, J=16.43, 8.61 Hz, 4 H); 6.78 - 6.92 (m, 4 H); 6.70 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.86 (s, 2 H); 4.81 (s, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 3.80 (d, J=9.19 Hz, 6 H); 2.57 (s, 3 H).

ETAPA 3: 4-(5-CLORO-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-

triazin-2-amina (110 mg, 0.188 mmol) en TFA (10 mL) se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla anaranjada se concentró hasta una mezcla espesa, diluyó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL), y filtró. El sólido se lavó con agua, MeOH, y (3:1) hexano-EtOAc para dar el producto como un sólido café (65 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{15}H_{14}ClN_7O$: 343.1; encontrado: 344.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.69 (br. s., 1 H); 8.72 (br. s., 1 H); 8.50 (d, J=3.33 Hz, 1 H); 8.31 (br. s., 1 H); 8.09 (br. s., 1 H); 7.94 (br. s., 1 H); 7.80 (br. s., 1 H); 6.84 (br. s., 2 H); 3.85 (br. s., 3 H); 2.43 (br. s., 3 H).

EJEMPLO 185. 4-(5-FLUORO-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-CLORO-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-borónico (470 mg, 2.68 mmol) (Asymchem Laboratories, Inc.), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (780 mg, 2.027 mmol), y acetato de potasio (460 mg, 4.69 mmol) en dioxano (10 mL)-agua (2 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. $Pd(Ph_3P)_4$ (2342 mg, 2.027 mmol) se agregó. La mezcla se calentó a 100°C durante 60 min. La mezcla se enfrió hasta ta y diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2x20 mL) y filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$. El residuo orgánico

se cargó en un cartucho de sílice y eluyó con 1:3 EtOAc-hexano para dar el producto (380 mg) contaminado con una cantidad pequeña de Ph_3P. CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{25}H_{23}ClFN_5O_2$: 479.2; encontrado: 480.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J=2.93 Hz, 1 H); 7.94 (dd, J=8.02, 2.93 Hz, 1 H); 7.20 (dd, J=15.45, 8.41 Hz, 4 H); 6.86 (dd, J=12.13, 8.61 Hz, 4 H); 4.81 (d, J=2.15 Hz, 4 H); 3.81 (s, 3 H); 3.80 (s, 3 H); 2.55 (s, 3 H).

ETAPA 2: 4-(2-CLORO-5-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (570 mg, 1.188 mmol) en TFA (10 mL) se trató con TfOH (0.2 mL) y la mezcla se calentó hasta 80°C. Después de 24 h, la mezcla se enfrió hasta ta. Agua (10 mL) se agregó. La mezcla se filtró y el sólido azulado se lavó con agua (3 x 5 mL). La fase acuosa se neutralizó lentamente con sólido LiOH hasta pH alrededor de 8. La mezcla espesa resultante se filtró para dar un sólido blanco (85 mg). El filtrado se saturó con NaCl y la mezcla espesa resultante se filtró para dar producto adicional (100 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_9H_7ClFN_5$: 239.0; encontrado: 240.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.60 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.04 - 8.14 (m, 1 H); 7.74 (br. s., 2 H); 2.37 (s, 3 H).

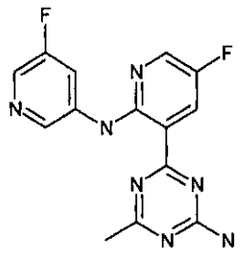
ETAPA 3: 4-(5-FLUORO-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (100 mg, 0.417 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (120 mg, 0.844 mmol) (Anichem, NJ, USA) en THF (2.0 mL) se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno. Una

000428

solución THF de LiHMDS (1 M en THF, 2500 µL, 2.500 mmol) se agregó gota a gota. Después de 5 min, el baño de enfriamiento se removió. Después de un total de 22 min, HCl (5 N, 0.5 mL) se agregó. Después de 5 min, EtOAc (10 mL) y NH_4Cl saturado (10 mL) se agregó. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 5 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron. El residuo resultante se suspendió en MeOH (5 mL) y filtró. El sólido se lavó con MeOH (2 x 2 mL), DCM (3 x 3 mL) y EtOAc (3 x 3 mL) para dar el primer lote de producto como un sólido café. Los lavados combinados concentraron y purificaron en sílice usando MeOH al 0-3% en DCM. La fracción azul oscuro contiene el producto deseado (m/z 346) como un segundo lote. Los lotes de producto combinados se suspendieron en éter (4 mL) y filtraron para dar el produto final como un sólido verde (60 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{15}H_{13}F_2N_7O$: 345.1; encontrado: 346.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.78 (s, 1 H); 8.56 (dd, J=9.78, 2.93 Hz, 1 H); 8.38 (br. s., 2 H); 8.28 (dd, J=12.81, 1.86 Hz, 1 H); 7.97 (br. s., 1 H); 7.84 (br. s., 1 H); 3.93 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, d6-DMSO) δ -140.84 (s, 1 F); -139.70 (s, 1 F).

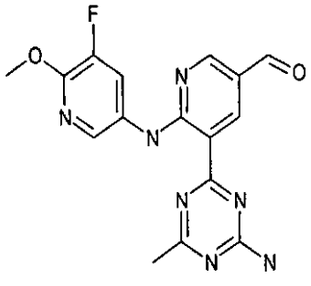
EJEMPLO 186. 4-(5-FLUORO-2-(5-FLUOROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



000429

Una solución de 4-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (85 mg, 0.355 mmol) y 3-amino-5-fluoropiridina (118 mg, 1.053 mmol) en THF (3 mL) se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno. Después de 5 min, una solución de LiHMDS (1 M en THF, 2500 µL, 2.500 mmol) se agregó. Después de 10 min, el baño de enfriamiento se removió. Después de 2 h, HCl (5 N, 0.5 mL) se agregó. EtOAc (10 mL) y NH_4Cl saturado (10 mL) se agregaron. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La emulsión resultante se filtró a través de una frita de vidrio. El sólido recolectado se disolvió en DMSO caliente y purificó por HPLC prep (MeCN / agua al 30-75% /p TFA al 0.1% durante 20 min). Las fracciones de producto recolectado se concentraron hasta la sequedad. $NaHCO_3$ saturado (10 mL) se agregó. La mezcla se neutralizó con HCl (5 N) y filtró. El filtrado se extrajo con iPrOH (5%) en $CHCl_3$ (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron a un sólido amarillo el cual se filtró como una suspensión en éter para dar el producto como un polvo amarillo (18 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{14}H_{11}F_2N_7$: 315.1; encontrado: 316.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.18 (s, 1 H); 8.82 (s, 1 H); 8.62 (dd, J=9.78, 3.13 Hz, 1 H); 8.44 - 8.53 (m, 2 H); 8.18 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.04 (br. s., 1 H); 7.90 (br. s., 1 H); 2.46 (s, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, d6-DMSO) δ -139.21 (s, 1 F); -127.41 (s, 1 F).

EJEMPLO 187. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)NICOTINALDEHÍDO

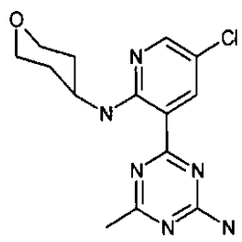


000430

Una solución de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (380 mg, 0.638 mmol) en DCM (5 mL) se trató con TFA (6.0 mL, 78 mmol) y luego TfOH (0.050 mL, 0.563 mmol). La solución se calentó a 80°C bajo un condensador. Después de 2.5 h, más TfOH (0.050 mL, 0.563 mmol) se agregó. Después de 24 h, la mezcla se concentró. El residuo se hizo azeótropo con tolueno (10 mL) una vez. La mezcla se suspendió en 1:1 DMSO-agua (5 mL cada uno) y filtró. El sólido resultante luego se suspendió en $NaHCO_3$ saturado durante varias horas y filtró. El lícor madre se descartó. El fango resultante se disolvió en DMSO caliente y filtró. El filtrado se diluyó con MeOH (2x v/v) y se permitió aentarse. La suspensión resultante se filtró. El sólido resultante de nuevo se disolvió en DMSO caliente y diluyó con MeOH. Después de 3 repeticiones, el sólido fue alrededor de 95% de producto puro (50 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{16}H_{14}FN_7O_2$: 355.1; encontrado: 356.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.47 (br. s., 1 H); 9.92 (s, 1 H); 9.17 (br. s., 1 H); 8.81 (br. s., 1 H); 8.42 (br. s., 1 H); 8.32 (d, J=13.11 Hz, 1 H); 8.01 (br. s., 1 H); 7.85 (d, J=0.78 Hz, 1 H); 3.96 (s, 3 H); 2.46 (br. s., 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, d6-DMSO) δ -139.31 (d, J=11.44 Hz, 1 F).

000431

EJEMPLO 188. 4-(5-CLORO-2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(5-CLORO-2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

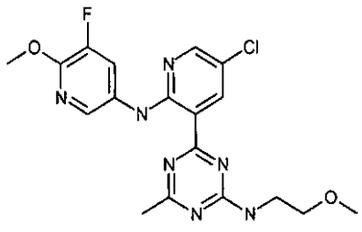
Una mezcla de tetrahidro-2H-piran-4-amina (130 mg, 1.285 mmol), 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (345 mg, 0.719 mmol), y carbonato de cesio (165 mg, 0.506 mmol) en THF (2.5 mL) se calentó bajo irradiación de microondas (100°C, 15 min; 120°C, 2 x 15 min). La mezcla se dividió entre EtOAc (10 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se lavó con agua, NH_4Cl saturado, secó sobre Na_2SO_4 y concentró. El sólido resultante se trituró con MeOH caliente (10 mL) para dar un sólido amarillo (300 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{30}H_{33}ClN_6O_3$: 560.2; encontrado: 561.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (d, J=7.24 Hz, 1 H); 8.67 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.13 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 7.18 (t, J=9.10 Hz, 4 H); 6.87 (d, J=8.61 Hz, 4 H); 4.82 (s, 2 H); 4.77 (s, 2 H); 4.17 - 4.29 (m, 1 H); 3.91 (dt, J=11.74, 3.62 Hz, 2 H); 3.81 (s, 3 H); 3.80 (s, 3 H); 3.55 (td, J=11.25, 1.96 Hz, 2 H); 2.52 (s, 3 H); 1.96 (br. s., 2 H); 1.33 - 1.48 (m, 2 H).

ETAPA 2: 4-(5-CLORO-2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

000432

Una solución de 4-(5-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (190 mg, 0.339 mmol) en TFA (5000 µL, 64.9 mmol), y TfOH (100 µL, 1.126 mmol) se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla se concentró y se agitó con $NaHCO_3$ saturado (10 mL) durante 30 min. La suspensión se filtró y lavó con agua (2 x 5 mL). El sólido resultante se enjuagó brevemente con DCM (5 mL) y EtOAc (5 mL) para dar el producto como un sólido amarillo (68 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{14}H_{17}ClN_6O$: 320.1; encontrado: 321.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 9.61 (d, J=7.24 Hz, 1 H); 8.58 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.23 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.68 (d, J=17.41 Hz, 2 H); 4.21 (br. s., 1 H); 3.88 (d, J=11.54 Hz, 2 H); 3.47 (t, J=10.66 Hz, 2 H); 2.38 (s, 3 H); 1.92 (d., J = 11.932 H); 1.64 (q, J=9.59 Hz, 2 H).

EJEMPLO 189. 4-(5-CLORO-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N-(2-METOXIETIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-CLORO-N-(2-METOXIETIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 2-metoxietanamina (Aldrich, 0.350 g, 4.66 mmol) se agregó a una solución de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (0.80 g, 4.88 mmol) en dioxano (10 mL). Se generó calor. La base de Hünig (1.0 mL, 5.73 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se dividió entre DCM (15 mL) y agua. La fase orgánica

se secó sobre Na_2SO_4 y concentró. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en sílice usando EtOAc en hexano (20-80%) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (300 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_7H_{11}ClN_4O$: 202.1; encontrado: 203.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.93 (br. s., 1 H); 3.60 - 3.70 (m, 2 H); 3.49 - 3.58 (m, 2 H); 3.38 (s, 3 H); 2.42 (d, 3 H).

ETAPA 2: 4-(5-CLORO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N-(2-METOXIETIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-cloro-N-(2-metoxietil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (300 mg, 1.480 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-3-ilborónico (320 mg, 1.825 mmol), acetato de potasio (298 mg, 3.04 mmol), y Am-phos $PdCl_2$ (47 mg, 0.066 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 100°C bajo nitrógeno. Después de 6 h, la mezcla se enfrió hasta ta y dividió entre agua (10 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y concentró. El aceite se purificó en sílice usando EtOAc en hexano (10- 80%) para dar el producto como un sólido amarillo (130 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{12}H_{13}ClFN_5O$: 297.1; encontrado: 298.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (ddd, J=16.24, 7.92, 2.64 Hz, 1 H); 8.27 (br. s., 1 H); 5.91 (br. s., 1 H); 3.72 (quin, J=5.62 Hz, 2 H); 3.59 (t, J=5.09 Hz, 2 H); 3.40 (2s,3 H); 2.51 (2s, 3 H).

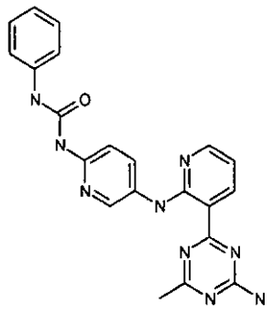
ETAPA 3: 4-(5-CLORO-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N-(2-METOXIETIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem, NJ, USA, 100 mg, 0.704 mmol) y 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N-

080434

metoxietil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (130 mg, 0.437 mmol) en THF (5 mL) se enfrió en un baño de hielo y LiHMDS (1.0 M, 1500 µL, 1.500 mmol) se agregó bajo nitrógeno. Después de 5 min, el baño de enfriamiento se removió. Después de 10 min, la mezcla se neutralizó con HCl (5 N, 0.3 mL) y luego dividió entre EtOAc (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron. El sólido resultante se trituró con EtOAc (5 mL) y filtró. El sólido amarillo se enjuagó con éter (2 x 3 mL) para dar el producto deseado como un polvo amarillo (115 mg). CLEM (ES, pos.): calculado para $C_{18}H_{19}ClFN_7O_2$: 419.1; encontrado: 420.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) mezcla de rotámeros d 11.89, 11.67 (s, 1 H); 8.73 (dd, J=6.75, 2.64 Hz, 1 H); 8.14 - 8.58 (m, 4 H); 3.94 (2s, 3 H); 3.46 - 3.65 (m, 4 H); 3.23, 3.29 (s, 3 H); 2.46, 2.47 (s, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, d6-DMSO) δ -139.65 (s); 139.26 (s).

EJEMPLO 190. 1-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-FENILUREA



ETAPA 1: 5-NITROPIRIDIN-2-ILCARBAMATO DE TERT-BUTILO

Una solución de 5-nitropiridin-2-amina (Aldrich) (3.05 g, 21.9 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo (Fluka) (5.76 g, 26.4

000435

mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (Aldrich) (0.272 g, 2.23 mmol) en DCM (50 mL) se agitó a ta durante 1 h. EtOAc se agregó y el precipitado resultante se recolectó y lavó con DCM. El filtrado y lavado se combinaron y concentraron, luego EtOAc se agregó al residuo para inducir más precipitado. Los precipitados se combinaron para dar 5-nitropiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (3.52 g, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 10.70 (s, 1 H); 9.09 (d, J=2.19 Hz, 1 H); 8.54 (dd, J=9.35, 2.63 Hz, 1 H); 8.02 (d, J=9.35 Hz, 1 H); 1.50 (s, 9 H).

ETAPA 2: 5-AMINOPIRIDIN-2-ILCARBAMATO DE TERT-BUTILO

Una mezcla de 5-nitropiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (3.76 g, 15.7 mmol) y Pd/C (Aldrich) (0.588 g, 5.52 mmol) en EtOH (100 mL) se evacuó bajo vacío y rellenó con hidrógeno (6 veces). La mezcla se hidrogenó bajo presión de globo de hidrógeno a ta durante 2.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea) (eluyente:EtOH) y concentró para dar 5-aminopiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (3.22 g, 98% de rendimiento) como un sólido color crema. ^{1}H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 9.06 (s, 1 H); 7.62 (d, J=1.75 Hz, 1 H); 7.40 (d, J=8.62 Hz, 1 H); 6.94 (dd, J=8.70, 2.27 Hz, 1 H); 4.93 (s, 2 H); 1.44 (s, 9 H). m/z (ESI, ión +vo) 210.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-ILCARBAMATO DE TERT-BUTILO

La 4-(2-Fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.150 g, 0.337 mmol) y 5-aminopiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (0.0841 g, 0.402 mmol) se disolvieron en THF (3 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C y LiHMDS (Acros)

000436

(1.4 mL, 1.4 mmol) se agregó lentamente. La mezcla rojo oscuro se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (25 g, eluyente: EtOAc en hexanos al 0% - 50%) para dar 5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (0.145 g, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.83 (s, 1 H); 8.76 - 8.87 (m, 1 H); 8.39 - 8.48 (m, 1 H); 8.25 - 8.34 (m, 1 H); 7.91 - 8.03 (m, 1 H); 7.76 - 7.87 (m, 1 H); 7.10 - 7.24 (m, 5 H); 6.86 (t, J=7.09 Hz, 4 H); 6.70 - 6.81 (m, 1 H); 4.83 (br. s., 4 H); 3.80 (d, J=5.70 Hz, 6 H); 2.58 (s, 3 H); 1.53 (s, 9 H). m/z (ESI, ión +vo) 635.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: N5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA

Una solución de 5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (0.145 g, 0.228 mmol) y TFA (Aldrich) (1.0 mL, 13 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL) y DCM (20 mL). La fase acuosa se extrajo con iPrOH al 25% en $CHCl_3$ + NH_4OH al 1% (2 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (25 g, eluyente: iPrOH (p/NH_4OH al

000437

10%) en $CHCl_3$ 0% - 10%) para dar N5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina (0.116 g, 95%) como un sólido anaranjado. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.51 (s, 1 H); 8.80 (dd, J=7.67, 1.53 Hz, 1 H); 8.18 - 8.33 (m, 1 H); 8.12 (d, J=1.75 Hz, 1 H); 7.78 (dd, J=8.70, 2.27 Hz, 1 H); 7.19 (t, J=8.84 Hz, 4 H); 6.85 (t, J=8.84 Hz, 4 H); 6.70 (dd, J=7.67, 4.75 Hz, 1 H); 6.50 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 4.83 (d, J=6.58 Hz, 4 H); 4.26 (br. s., 2 H); 3.69 - 3.91 (m, 6 H); 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 535.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 5: 1-(5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-FENILUREA

Una solución de N5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina (0.150 g, 0.281 mmol) y isocianato de fenilo (Fluka) (0.077 mL, 0.70 mmol) en THF (3 mL) se agitó a ta durante 5 h. El sólido resultante se recolectó por filtración para dar 1-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)-3-fenilurea (0.0707 g) como un sólido amarillo. El filtrado y lavado se concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (25 g, eluyente: EtOAc en hexanos 0% - 30%) para dar un segundo lote del producto (0.0924 g). El rendimiento total fue 0.1631 g, 89%. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.83 (s, 1 H); 11.66 (br. s., 1 H); 8.80 - 8.89 (m, 1 H); 8.41 (br. s., 1 H); 8.27 - 8.36 (m, 1 H); 7.88 - 7.99 (m, 1 H); 7.62 (d, J=8.18 Hz, 2 H); 7.31 - 7.41 (m, 3 H); 7.15 - 7.24 (m, 4 H); 7.03 - 7.12 (m, 1 H); 6.75 - 6.93 (m, 5 H); 6.64 - 6.73 (m, 1 H); 4.85 (br. s., 4 H); 3.79 (d, J=10.96 Hz, 6 H); 2.61 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 654.0 $(M+H)^+$.

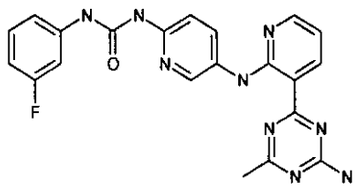
000438

ETAPA 6: 1-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-FENILUREA

Una solución de 1-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)-3-fenilurea (0.0707 g, 0.108 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (TCI) (0.02 mL, 0.225 mmol) en 1 mL de TFA se agitó a ta durante 3 h luego calentó hasta 50°C y agitó durante 3 h. Luego la mezcla se calentó a 75°C durante la noche. Bicarbonato de sodio saturado se agregó lentamente para apagar la reacción y el precipitado resultante se recolectó por filtración. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando columna Phenomenex, Gemni NX 5 micron C18 150 x 30mm (CH_3CN al 10% - 90% p/ TFA al 0.1%/H_2O p/ TFA al 0.1% en 10 min). La fracción resultante se concentró hasta la sequedad in vacuo. Bicarbonato de sodio saturado se agregó al residuo y el precipitado amarillo resultante se recolectó por filtración, lavó con agua y secó en un horno al vacío para dar 1-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)-3-fenilurea (0.0210 g, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.87 (s, 1 H); 10.28 (br. s., 1 H); 9.30 (s, 1 H); 8.71 - 8.84 (m, 2 H); 8.34 (dd, J=4.60, 1.86 Hz, 1 H); 8.22 (dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H); 7.87 (br. s., 1 H); 7.74 (br. s., 1 H); 7.47 - 7.58 (m, 3 H); 7.31 (t, J=7.92 Hz, 2 H); 7.01 (t, J=7.43 Hz, 1 H); 6.92 (dd, J=7.83, 4.69 Hz, 1 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 414.0 $(M+H)^+$.

000439

EJEMPLO 191. 1-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-(3-FLUOROFENIL)UREA



ETAPA 1: 1-(5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-(3-FLUOROFENIL)UREA

Una solución de N5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina (Ejemplo 190, Etapa 4, 0.156 g, 0.293 mmol) e isocianato de 3-fluorofenilo (0.084 mL, 0.73 mmol) en THF (3 mL) se agitó a ta durante 5 h. El precipitado resultante se recolectó para dar 1-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)-3-(3-fluorofenil)urea (0.0707 g) como un sólido amarillo. El filtrado y lavado se concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (25 g, eluyente: EtOAc en hexanos 0% - 30%) para dar un segundo lote del producto (0.1218 g). El rendimiento combinado fue 0.1925 g (98%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.77 - 11.96 (m, 2 H); 8.80 - 8.93 (m, 1 H); 8.43 (br. s., 1 H); 8.32 (br. s., 1 H); 7.93 (br. s., 1 H); 7.45 - 7.63 (m, 2 H); 7.27 - 7.35 (m, 2 H); 7.15 - 7.24 (m, 4 H); 6.66 - 6.95 (m, 7 H); 4.85 (br. s., 4 H); 3.79 (d, J=10.08 Hz, 6 H); 2.62 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 672.0 $(M+H)^+$.

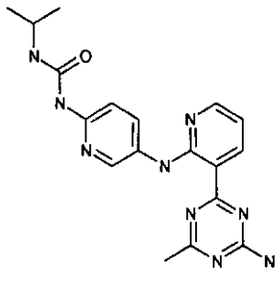
ETAPA 2: 1-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-

C00440

ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-(3-FLUOROFENIL)UREA

Una solución de 1-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)-3-(3-fluorofenil)urea (0.0824 g, 0.123 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (TCI) (0.02 mL, 0.225 mmol) en TFA (1 mL) se agitó a ta durante 3 h, 50°C durante 3 h, luego 75°C durante durante la noche. Bicarbonato de sodio saturado se agregó lentamente para apagar la reacción y el precipitado resultante se recolectó por filtración. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando columna Phenomenex, Gemni NX 5 micron C18 150 x 30mm (CH_3CN al 10% - 90% p/ TFA al 0.1%/H_2O p/ TFA al 0.1% en 10 min). La fracción resultante se concentró hasta la sequedad in vacuo. Bicarbonato de sodio saturado se agregó al residuo y el precipitado amarillo resultante se recolectó por filtración, lavó con agua, y secó en un horno al vacío para dar 1-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)-3-(3-fluorofenil)urea (0.0305 g, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.89 (s, 1 H); 10.49 (br. s., 1 H); 9.38 (s, 1 H); 8.71 - 8.83 (m, 2 H); 8.29 - 8.39 (m, 1 H); 8.23 (dd, J=9.00, 2.35 Hz, 1 H); 7.87 (br. s., 1 H); 7.74 (br. s., 1 H); 7.47 - 7.65 (m, 2 H); 7.34 (q, J=7.89 Hz, 1 H); 7.20 (d, J=8.02 Hz, 1 H); 6.92 (dd, J=7.63, 4.69 Hz, 1 H); 6.76 - 6.87 (m, 1 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 432.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 192. 1-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-ISOPROPILUREA



000441

ETAPA 1: 1-(5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-ISOPROPILUREA

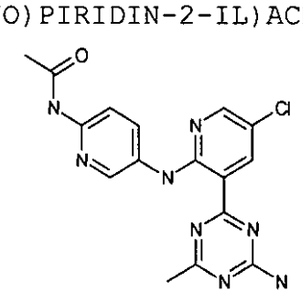
Una solución agitada de N5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina (Ejemplo 190, Etapa 4, 0.124 g, 0.233 mmol) en THF (2 mL) se trató con 2-isocianatopropano (Aldrich) (0.046 mL, 0.465 mmol) y la solución amarrilla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (25 g, eluyente: iPrOH (p/ NH_4OH al 10%) en $CHCl_3$ 0% - 7.5%) para dar 1-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)-3-isopropilurea (0.1044 g, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.74 (s, 1 H); 8.98 - 9.14 (m, 1 H); 8.83 (d, J=7.75 Hz, 1 H); 8.35 (d, J=1.75 Hz, 1 H); 8.24 - 8.33 (m, 1 H); 7.84 (dd, J=8.77, 1.90 Hz, 1 H); 7.35 (s, 1 H); 7.20 (t, J=8.33 Hz, 4 H); 6.86 (t, J=7.38 Hz, 4 H); 6.77 (dd, J=7.75, 4.82 Hz, 1 H); 6.65 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 4.84 (d, J=4.97 Hz, 4 H); 4.01 - 4.18 (m, 1 H); 3.80 (d, J=7.31 Hz, 6 H); 2.60 (s, 3 H); 1.28 (d, J=6.58 Hz, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 620.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 1-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-ISOPROPILUREA

Una solución agitada de 1-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)-3-isopropilurea (0.104 g, 0.168 mmol) en TFA (2 mL) se trató con ácido trifluorometansulfónico (TCI)

mL, 0.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h, luego 80°C durante 2 h. TFA (2 mL) y ácido trifluorometansulfónico (0.05 mL) se agregaron. El calentado se resumió a 75°C durante otras 2 h. La mezcla se enfrió hasta ta, y algo del TFA se removió in vacuo. $NaHCO_3$ saturado se agregó lentamente hasta que la efervescencia ya no se observó. La fase acuosa se extrajo con iPrOH al 25% en $CHCl_3$ + NH_4OH al 1% (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (25 g, eluyente: iPrOH (p/NH_4OH al 10%) en $CHCl_3$ 0% - 10%) para dar 1-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)-3-isopropilurea (0.0312 g, 49% de rendimiento) como un polvo amarillo. ^1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 11.77 (s, 1 H); 8.92 (s, 1 H); 8.77 (d, J=7.75 Hz, 1 H); 8.65 (br. s., 1 H); 8.31 (br. s., 1 H); 8.10 (br. s., 1 H); 7.85 (br. s., 2 H); 7.71 (br. s., 1 H); 7.38 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.80 - 6.99 (m, 1 H); 3.77 - 3.91 (m, 1 H); 2.43 (s, 3 H); 1.15 (d, J=6.28 Hz, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 380.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 193. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)ACETAMIDA



ETAPA 1: 5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-ILCARBAMATO DE

00043

TERT-BUTILO

Una solución de 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.723 g, 1.51 mmol) y 5-aminopiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo 190, Etapa 2, 0.317 g, 1.52 mmol) en THF (5 mL) se trató gota a gota con LiHMDS (4.52 mL, 4.52 mmol) a 0°C. La mezcla rojo oscuro se agitó a 0°C durante 30 min. Agua (0.2 mL) se agregó para apagar la reacción. La mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL) y EtOAc (40 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (50 g, eluyente: EtOAc en hexanos 0% - 35%) para dar 5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-ilamino)piridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (0.697 g, 69% de rendimiento) como una espuma amarilla. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.77 (s, 1 H); 8.74 (d, J=2.34 Hz, 1 H); 8.39 (br. s., 1 H); 8.22 (s, 1 H); 7.79 - 7.94 (m, 2 H); 7.28 (br. s., 1 H); 7.19 (t, J=9.28 Hz, 4 H); 6.86 (dd, J=8.18, 3.95 Hz, 4 H); 4.83 (d, J=11.55 Hz, 4 H); 3.80 (d, J=4.97 Hz, 6 H); 2.58 (s, 3 H); 1.53 (s, 9 H). m/z (ESI, ión +vo) 669.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA

Una solución de 5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-ilamino)piridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (0.827 g, 1.24 mmol) y TFA (5.0 mL, 64.9 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a ta durante 1.5 h. Tolueno (3 mL) se agregó y la mezcla se concentró in vacuo. Bicarbonato del

sodio acuoso saturado (50 mL) se agregó cuidadosamente. La fase acuosa se extrajo con iPrOH al 25% en $CHCl_3$ + NH_4OH al 1% (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para dar N5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-il)piridin-2,5-diamina (0.664 g, 94% de rendimiento) como un sólido anaranjado brillante. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.46 (s, 1 H); 8.72 (d, J=2.48 Hz, 1 H); 8.17 (d, J=2.34 Hz, 1 H); 8.06 - 8.13 (m, 1 H); 7.64 - 7.75 (m, 1 H); 7.18 (dd, J=12.57, 8.48 Hz, 4 H); 6.86 (t, J=7.89 Hz, 4 H); 6.49 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 4.83 (d, J=15.05 Hz, 4 H); 4.31 (br. s., 2 H); 3.80 (d, J=5.85 Hz, 6 H); 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 569.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: N-(5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)ACETAMIDA

Una solución de N5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-il)piridin-2,5-diamina (0.0551 g, 0.097 mmol) y piridina (0.05 mL, 0.618 mmol) en DMF (2 mL) se trató gota a gota con anhídrido acético (Aldrich) (10.0 µl, 0.107 mmol) a 0°C. La solución anaranjada se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró in vacuo para reducir el volumen del solvente hasta alrededor de 1 mL. Agua (2 mL) y salmuera (20 mL) se agregaron y la fase acuosa se extrajo con iPrOH al 25% en $CHCl_3$ + NH_4OH al 1% (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para dar N-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (0.060 g, 100% de rendimiento

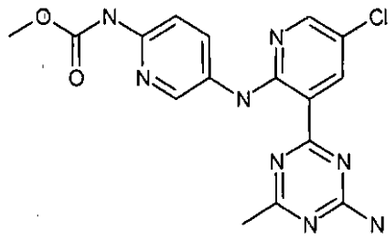
000445

como un polvo amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.88 (s, 1 H); 8.75 (d, J=2.19 Hz, 1 H); 8.47 (s, 1 H); 8.24 (d, J=2.34 Hz, 1 H); 8.06 - 8.16 (m, 1 H); 7.86 - 7.95 (m, 1 H); 7.83 (br. s., 1 H); 7.19 (t, J=8.48 Hz, 4 H); 6.87 (d, J=6.58 Hz, 4 H); 4.84 (d, J=10.96 Hz, 4 H); 3.80 (d, J=4.09 Hz, 6 H); 2.59 (s, 3 H); 2.20 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 611.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)ACETAMIDA

Una solución de N-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (0.060 g, 0.098 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (TCI) (40 µL, 0.450 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a ta durante 2.5 h. luego la mezcla se agitó a 75°C durante 2 h. La mayoría del TFA se removió in vacuo y luego el residuo se tomó en una cantidad pequeña de DCM. El $NaHCO_3$ sólido se agregó en porciones hasta que no más efervescencia se observó. Agua se agregó y el sólido resultante se recolectó por filtración. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando columna Phenomenex, Gemni 5 micron C18 100 x 30mm (CH_3CN al 0% - 10% p/ TFA al 0.1%/H_2O p/ TFA al 0.1% en 10 min). Las fracciones que contienen el producto forman un precipitado el cual se recolectó por filtración y secó en un horno al vacío para dar N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (0.0173 g, 36% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 11.87 (s, 1 H); 10.43 (s, 1 H); 8.67 - 8.78 (m, 2 H); 8.37 (br. s., 1 H); 8.15 - 8.24 (m, 1 H); 7.93 - 8.07 (m, 2 H); 7.84 (br. s., 1 H); 2.45 (s, 3 H); 2.09 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 371.0 $(M+H)^+$.

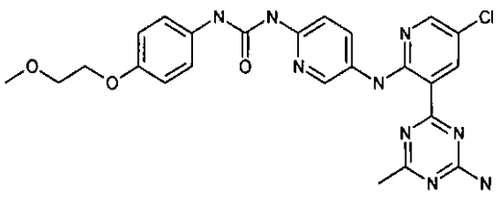
EJEMPLO 194. 5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-ILCARBAMATO DE METILO



Una solución de N5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-il)piridin-2,5-diamina (Ejemplo 194, Etapa 2, 0.152 g, 0.266 mmol) y Et_3N (0.111 mL, 0.799 mmol) en DCM (3 mL) se trató con cloroformiato de metilo (Aldrich) (0.025 mL, 0.319 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 días durante cuyo tiempo el solvente se perdió debido a la evaporación. El residuo se tomó en el solvente mezcla (1:1 DCM/THF, 5 mL) y Et_3N (0.5 mL) y cloroformiato de metilo (0.1 mL) se agregaron. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. El sólido resultante se recolectó y transfirió a un matraz Erlenmeyer usando MeOH y DMSO. Agua se agregó y la mezcla se sonicó. El sólido anaranjado resultante se recolectó y esta mezcla se calentó en TFA (2mL) en la presencia de ácido trifluorometansulfónico (TCI) (0.2 mL) a ta durante 30 min, luego a 60°C durante la noche. El carbonato de sodio sólido se agregó hasta que la efervescencia se paró. Bicarbonato de sodio se agregó lentamente hasta que no se observó más effervescence. El sólido resultante se recolectó por filtración. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando columna Phenomenex, Gemni 5 micron C18 100 x 30mm (CH_3CN al 1% - 90% p/ TFA al 0.1%/H_2O p/ TFA al 0.1% en 15 min). Las fracciones que contienen producto se

recolectaron y liofilizaron para dar un sólido esponjoso anaranjado, el cual se tomó en agua y el precipitado amarillo resultante se recolectó, lavó con agua y secó para dar 5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-ilamino)piridin-2-ilcarbamato de metilo (0.0074 g, 7% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.84 (s, 1 H); 10.10 (s, 1 H); 8.74 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.64 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.37 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.19 (dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H); 7.98 (br. s., 1 H); 7.82 - 7.90 (m, 1 H); 7.80 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.68 (s, 3 H); 2.45 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 386.9 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 195. 1-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-(4-(2-METOXIETOXI)FENIL)UREA



ETAPA 1: 1-(2-METOXIETOXI)-4-NITROBENCENO

Una solución agitada de 4-nitrofenol (Fluka) (0.511 g, 3.67 mmol) en DMF (10 mL) se trató con hidruro de sodio AL 60% (Aldrich) (0.170 g, 4.25 mmol) agregó en porciones a 0°C. La mezcla amarilla se agitó a tal temperatura durante 10 min, luego éter de 2-bromoetil metilo (Aldrich) (0.380 mL, 4.04 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a tal temperatura durante 5 min, calentó hasta ta y agitó durante 3.5 h luego a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se vació en agua con hielo (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 70 mL).

Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para dar 1-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno (0.753 g , 105% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 - 8.25 (m, 2 H); 6.95 - 7.03 (m, 2 H); 4.17 - 4.26 (m, 2 H); 3.73 - 3.84 (m, 2 H); 3.46 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 198.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-METOXIETOXI)ANILINA

Una mezcla de 1-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno (0.724 g, 3.67 mmol) y Pd/C al 10% (Aldrich) (0.201 g, 1.89 mmol) en EtOH (10 mL) se evacuó bajo vacío y rellenó con hidrógeno (4 veces). La mezcla se hidrogenó bajo presión de globo a ta durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea) (eluyente:EtOH) y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (25 g, eluyente: EtOAc en hexanos 0% - 60%) para dar 4-(2-metoxietoxi)anilina (0.548 g, 89% de rendimiento) as a clear oil. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.73 - 6.82 (m, 2 H); 6.58 - 6.68 (m, 2 H); 4.01 - 4.08 (m, 2 H); 3.67 - 3.76 (m, 2 H); 3.29 - 3.52 (m, 5 H). m/z (ESI, ión +vo) 168.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(2-METOXIETOXI)FENILCARBAMATO DE 4-NITROFENILO

Una solución de 4-(2-metoxietoxi)anilina (0.397 g, 2.37 mmol) y piridina (1 mL, 12.4 mmol) en DCM (3 mL) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (Aldrich) (0.505 g, 2.51 mmol) agregó en porciones (exotérmica). La solución amarillo pálido se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se dividió entre 0.HCl 5 N (20 mL) y DCM (30 mL). La fase orgánica se lavó con 0.HCl 5 N (30 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL), agua (30 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (30 mL). La fase

orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50 g, eluyente: EtOAc en hexanos 10% - 50%) para dar 4-nitrofenil 4-(2-metoxietoxi)fenilcarbamato de (0.57 g, 72% de rendimiento) as an off -white solid. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 - 8.32 (m, 2 H); 7.32 - 7.43 (m, 4 H); 6.87 - 6.97 (m, 3 H); 4.09 - 4.15 (m, 2 H); 3.72 - 3.79 (m, 2 H); 3.46 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 333.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: 1-(5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-(4-(2-METOXIETOXI)FENIL)UREA

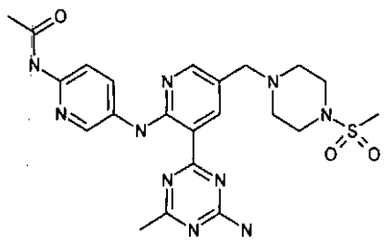
Una mezcla de N5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-il)piridin-2,5-diamina (Ejemplo 4, etapa 2, 0.158 g, 0.277 mmol) y 4-(2-metoxietoxi)fenilcarbamato de 4-nitrofenilo (0.118 g, 0.354 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a ta durante 3 días. Et_3N (0.20 mL) se agregó seguido por 4-(2-metoxietoxi)fenilcarbamato de 4-nitrofenilo (0.142 g, 0.428 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El sólido amarillo se recolectó y lavó con DCM para dar 0.176 g of crude 1-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-ilamino)piridin-2-il)-3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)urea, la cual se tomó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ETAPA 5: 1-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)-3-(4-(2-METOXIETOXI)FENIL)UREA

Una solución de 1-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-ilamino)piridin-2-il)-

3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)urea (0.176 g, 0.231 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.020 mL, 0.231 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a ta durante 30 min luego se calentó hasta 60°C y agitó durante la noche. Después del enfriamiento hasta ta, carbonato de sodio sólido se agregó en porciones hasta que la efervescencia paró. iPrOH al 25% en $CHCl_3$ (+1% de NH_4OH) se agregó al residuo, y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio. El material no fue soluble completamente en la capa orgánica así que la capa orgánica que contiene el sólido se secó directamente bajo vacío (no se agregó agente de secado). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando columna Phenomenex, Gemni 5 micron C18 100 x 30mm (CH_3CN al 1% - 90% p/ TFA al 0.1%/H_2O p/ TFA al 0.1% en 15 min). Las fracciones que contienen producto se recolectaron y concentraron in vacuo. Bicarbonato de sodio se agregó y el sólido resultante se recolectó para dar 1-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-ilamino)piridin-2-il)-3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)urea (0.0834 g, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.82 (br. s., 1 H); 10.10 (br. s., 1 H); 9.30 (br. s., 1 H); 8.62 - 8.86 (m, 2 H); 8.36 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.13 (br. s., 1 H); 7.96 (br. s., 1 H); 7.84 (br. s., 1 H); 7.51 (br. s., 1 H); 7.33 - 7.46 (m, 2 H); 6.90 (d, J=8.41 Hz, 2 H); 4.04 (br. s., 2 H); 3.64 (d, J=3.72 Hz, 2 H); 3.30 (d, J=5.87 Hz, 3 H); 2.44 (d, J=5.48 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 521.9 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 196. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)ACETAMIDA



ETAPA 1: 5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-ILCARBAMATO DE TERT-BUTILO

LiHMDS (Aldrich) (2.44 mL, 2.44 mmol) se agregó gota a gota a 0°C a una solución agitada de 4-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.507 g, 0.815 mmol) y 5-aminopiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (0.204 g, 0.976 mmol) en THF (2 mL). La mezcla rojo oscuro se agitó a 0°C durante 2 h. más LiHMDS (1.6 mL, 1.6 mmol) se agregó gota a gota a 0°C y se continuó agitando durante otros 30 min. La reacción se apagó al agregar 0.3 mL de NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se dividió entre agua (40 mL) y EtOAc (40 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (40 mL), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100 g, eluyente: iPrOH (p/ NH_4OH al 10%) en $CHCl_3$ 0% - 10%) para dar 5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-

il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)piridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (0.306 g, 46% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.76 (s, 1 H); 8.71 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.42 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.23 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.94 (dd, J=9.00, 2.54 Hz, 1 H); 7.83 (d, J=9.00 Hz, 1 H); 7.15 - 7.25 (m, 5 H); 6.86 (dd, J=11.15, 8.61 Hz, 4 H); 4.83 (d, J=10.17 Hz, 4 H); 3.76 - 3.85 (m, 6 H); 3.50 (s, 2 H); 3.18 (br. s., 4 H); 2.71 (s, 3 H); 2.59 (s, 3 H); 2.55 (t, J=4.50 Hz, 4 H); 1.53 (s, 9 H).

ETAPA 2: N5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)PIRIDIN-2,5-DIAMINA

El 5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)piridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (0.306 g, 0.377 mmol) se disolvió en DCM (5 mL total) en dos viales de escintilación 20 mL. TFA (2.5 mL total) se agregó y las soluciones se agitaron a ta durante 3 h. Las mezclas de reacción se combinaron y vaciaron en 20 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con iPrOH al 25% en $CHCl_3$ + NH_4OH al 1% (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (25 g, eluyente: iPrOH (p/ 10% de NH_4OH) en $CHCl_3$ 0% - 20%) para dar N5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina (0.221 g, 82% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.44 (br. s., 1 H);

8.69 (br. s., 1 H); 8.15 - 8.21 (m, 1 H); 8.12 (br. s., 1 H); 7.69 - 7.79 (m, 1 H); 7.21 (d, J=8.61 Hz, 4 H); 6.85 (dd, J=15.75, 8.51 Hz, 4 H); 6.49 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.83 (d, J=15.85 Hz, 4 H); 4.27 (br. s., 2 H); 3.75 - 3.85 (m, 6 H); 3.48 (br. s., 2 H); 3.18 (br. s., 4 H); 2.68 - 2.76 (m, 3 H); 2.49 - 2.61 (m, 7 H). m/z (ESI, ión +vo) 711.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: N-(5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)ACETAMIDA

El anhídrido acético (Aldrich) (0.13 mL, 1.4 mmol) se agregó lentamente a 0°C a una solución agitada de N5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina (0.0864 g, 0.122 mmol) y piridina (0.60 mL, 7.4 mmol) en DMF (2mL). La mezcla se agitó a ta durante 1.5 h. agua se agregó y el sólido resultante se recolectó por filtración y lavó con agua y secó con aire para dar N-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (0.0857 g, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.86 (s, 1 H); 8.72 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.51 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.24 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.09 (s, 1 H); 7.96 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.91 (s, 1 H); 7.20 (dd, J=8.22, 6.26 Hz, 4 H); 6.86 (t, J=8.61 Hz, 4 H); 4.84 (d, J=8.80 Hz, 4 H); 3.80 (d, J=7.43 Hz, 6 H); 3.51 (s, 2 H); 3.18 (br. s., 4 H); 2.71 (s, 3 H); 2.60 (s, 3 H); 2.55 (t, J=4.21 Hz, 4 H); 2.20 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 753.0 $(M+H)^+$.

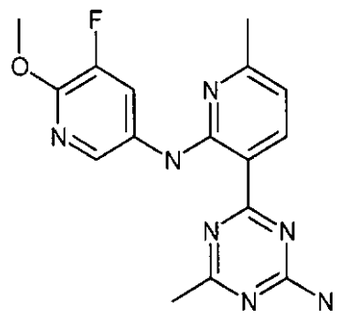
ETAPA 4: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-

000454

(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)ACETAMIDA

La N-(5-(3-(4-(bis(4-Metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (0.0806 g, 0.107 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.02 mL, 0.2 mmol) se disolvieron en TFA (2 mL). La solución amarillo pálido se agitó a ta durante 30 min. luego la mezcla se agitó a 65°C durante durante la noche. Después del enfriamiento a ta, carbonato de sodio sólido se agregó seguido por bicarbonato de sodio acuoso. El sólido verdoso resultante se recolectó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando columna Phenomenex, Gemni 5 micron C18 100 x 30mm (1% - 90% de CH_3CN p/ TFA al 0.1%/H_2O p/ TFA al 0.1% en 10 min). Las fracciones que contienen producto se recolectaron y concentraron hasta la sequedad in vacuo. El residuo amarillo se tomó en bicarbonato de sodio acuoso saturado y sonicó. El sólido amarillo resultante se recolectó y lavó con agua y secó en un horno al vacío durante la noche para dar N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida (0.0361 g, 66% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.90 (s, 1 H); 10.35 (s, 1 H); 8.74 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.71 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.21 - 8.28 (m, 2 H); 8.02 (d, J=9.00 Hz, 1 H); 7.89 (br. s., 1 H); 7.74 (br. s., 1 H); 3.49 (s, 2 H); 3.10 (d, J=4.50 Hz, 4 H); 2.86 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H); 2.07 (s, 3 H). 4 protones en la piperazina se enterraron bajo el pico de agua y no pueden integrarse. m/z (ESI, ión +vo) 513.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 197. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-METILPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-FLUORO-6-METILPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de ácido 2-fluoro-6-picoline-3-borónico (Asynchem Laboratories, Inc.) (430 mg, 2.77 mmol), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (970 mg, 2.52), acetato de potasio (742 mg, 7.56 mmol) y bis((4-dimetilaminofenil)fosfina de di-tert-butilo)dicloropaladio (II) (Aldrich) (89 mg, 0.126 mmol) en 8 mL de Dioxano y 2 mL de agua se calentó en un microondas a 110°C durante 30 min. Se diluyó con EtOAc y lavó con NaOH 1 N. La capa orgánica se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (12 g), eluyó con un gradiente de EtOAc al 25-50% en hexanos para dar 4-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (939 mg, 2.043 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.53 (1 H, m); 7.37 (1 H, d, J = 6.5 Hz); 7.24 (4 H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz); 6.89 (4 H, t , J = Hz); 4.75 (4 H, d, J = 6.5 Hz); 3.74 (3 H, s); 3.72 (s, 3 H); 2.51 (3 H, s); 2.45 (3 H, s). m/z (ESI, ión +vo) 460 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-

METILPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

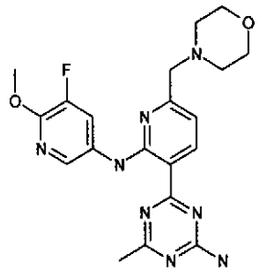
Una mezcla de 4-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (286 mg, 0.776 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem, Inc.) (199 mg, 1.397 mmol) en THF (6.0 mL) se purgó con argón, enfrió hasta 0°C, y trató lentamente con LiHMDS (1.4 mL de solución 1 M en THF, 1.4 mmol). La solución morado oscuro resultante se agitó a 0°C durante 1 h luego se apagó con solución de NH_4Cl saturada, y extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (12 g), eluyó con un gradiente de EtOAc al 25-50% en hexanos para dar el compuesto del título (120 mg, 26%) como un sólido cristalino amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.89 (1 H, s); 8.68 (1 H, d, J = 7.8 Hz); 8.18 (1 H, d, J = 2.3 Hz); 8.13 (1 H, m); 7.23 (4 H, m); 6.89 (4 H, m); 6.81 (1 H, d , J = 2.3 Hz); 4.80 (4 H, d, J = 7.9 Hz); 3.93 (3 H, s); 3.74 (3 H, s); 3.70 (3 H, s); 2.56 (3 H, s); 2.43 (3 H, s). m/z (ESI, ión +vo) 582 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-METILPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(2-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-6-metilpiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (118 mg, 0.214 mmol) en 2 mL de TFA se trató con 2 gotas de ácido triflíco. La solución café se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 8 h. La solución se concentró y el residuo se agitó en 5 mL de EtOAc y 2 mL de NaOH 0.5 N. El sólido

precipitado se recolectó por filtración, enjuagó con 2 x 2 mL de agua, seguido por 2 mL of EtOAc y 2 x 2 mL de DCM. El sólido cristalino amarillo se recolectó y secó en un horno al vacío a 40°C durante 18 h para dar 4-(2-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-6-metilpiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (60 mg, 0.193 mmol, 90 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.33 (1 H, s); 8.66 (1 H, s); 8.73 (1 H, d, J = 8.2 Hz); 8.60 (1 H, d, J = 12.9 Hz); 8.16 (1 H, s); 7.90 (1 H, br.); 7.75 (1 H, br.); 6.91 (1 H, d , J = 8.0 Hz); 2.48 (3 H, s); 2.44 (3 H, s). m/z (ESI, ión +vo) 312 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 198. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-((5-BROMO-6-FLUOROPIRIDIN-2-IL)METIL)MORFOLINA

Una solución de 3-bromo-2-fluoro-6-metilpiridina (1.44 g, 7.58 mmol) (Waterstone Technology) en tetracloruro de carbono (15 mL) se trató con N-bromosuccinimida (1.42 g, 7.96 mmol) y diperóxido de benzoilo (184 mg, 0.758 mmol) y calentó en un baño de aceite a 80°C durante 2 h, cuando CLEM detecta una mezcla de material de partida, productos mono- y bis-bromados. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y filtró a través de un embudo poroso. El filtrado se concentró y el aceite café resultante se purificó en una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluyó con un gradiente de EtOAc al 1-20% en hexanos para

dar un aceite espeso que contiene una mezcla de material de partida, productos mono- y bis-bromados. El residuo se disolvió en 5 mL de DMF a 0°C, trató con morfolina (0.715 mL, 8.21 mmol) y carbonato de potasio (1.1 g, 7.70 mmol), y agitó a 0°C durante 45 min. Agua con hielo (10 mL) se agregó y se agitó a ta durante 15 min. El sólido blanco opaco se filtró, enjuagó con 2 x 5 mL de agua y recolectó. El sólido se secó en un horno al vacío a 40°C durante 48 h para proporcionar 268 mg de 4-((5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)metil)morfolina. El filtrado se transfirió a un embudo separador y se extrajo con 2 x 50 mL de EtOAc. La solución EtOAc se lavó con salmuera, secó y concentró. El residuo se purificó en una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluyó con un gradiente de 50-75% EtOAc en hexanos para dar 432 mg de 4-((5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)metil)morfolina. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.26 (1 H, m); 7.36 (1 H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz); 3.58 (4 H, t, J = 4.3 Hz); 3.52 (2 H, s); 2.41 (4 H, t, J = 4.3 Hz). m/z (ESI, ión +vo) 275/277 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-FLUORO-6-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

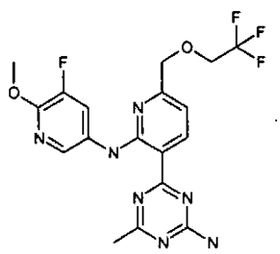
Una mezcla de 4-((5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)metil)morfolina (277 mg, 1.007 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (49.3 mg, 0.060 mmol), bis(pinacolato)diboro (307 mg, 1.208 mmol) y acetato de potasio (198 mg, 2.014 mmol) en 2 mL de Dioxano se calentó en un microondas a 125°C durante 20 min. Agua (0.7 mL), KOAc (100 mg), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (504 mg, 1.309 mmol) y Am-Phos (35 mg) se agregaron y la mezcla se calentó en un microondas a 102°C durante 35 min. Se diluyó

con 5 mL de EtOAc y lavó con 1 mL de NaOH 0.5 N. La capa EtOAc se concentró y purificó en una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (12 g) eluyó con un gradiente de 50-75% EtOAc en hexanos para dar 4-(2-fluoro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (115 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido amorfo café. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.60 (1 H, dd, J = 9.8, 1.8 Hz); 7.55 (1 H, d, J = 7.4 Hz); 7.24 (4 H, d, J = 8.2 Hz); 6.89 (4 H, t, J = 8.1 Hz); 4.76 (4 H, d, J = 7.4 Hz); 3.74 (3 H, s); 3.72 (3 H, s); 3.60 (6 H, m); 2.44(7 H, m). m/z (ESI, ión +vo) 545 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 197 (iniciando de la Etapa 2) usando 4-(2-fluoro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.00 (1 H, s); 8.77 (1 H, d, J = 8.0 Hz); 8.52 (1 H, d, J = 11.2 Hz); 8.51 (1 H, s); 7.87 (1 H, s); 7.73 (1 H, s); 7.01 (1 H, d, J = 8.0 Hz); 3.94 (3 H, s); 3.63 (4 H, m); 3.59 (2 H, s); 2.48 (4 H, m); 2.42 (3 H, s). m/z (ESI, ión +vo) 427 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 199. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-((2,2,2-TRIFLUOROETOXI)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



000400

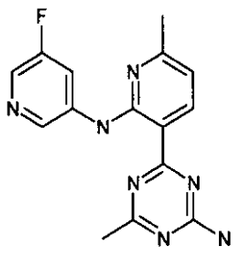
ETAPA 1: 3-BROMO-2-FLUORO-6-((2,2,2-TRIFLUOROETOXI)METIL)PIRIDINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 198 (Etapa 1) usando 3-bromo-2-fluoro-6-metilpiridina (1.44 g, 7.58 mmol) (Waterstone Technology) y 2,2,2-trifluoroetanol. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.34 (1 H, t, J = 8.5 Hz); 7.34 (1 H, d, J = 7.9 Hz); 4.69 (2 H, s); 4.22 (2 H, q, J = 9.5 Hz). m/z (ESI, ión +vo) 288/290 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-((2,2,2-TRIFLUOROETOXI)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 198 (iniciando de la Etapa 2) usando 3-bromo-2-fluoro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridina. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.00 (1 H, s); 8.83 (1 H, d, J = 8.0 Hz); 8.47 (1 H, d, J = 2.1 Hz); 8.41 (1 H, dd, J = 12.8, 2.2 Hz); 7.89 (1 H, br.); 7.75 (1 H, br.); 6.97 (1 H, d, J = 8.0 Hz); 4.74 (2 H, s); 4.24 (2 H, q, J = 9.4 Hz); 3.93 (3 H, s); 2.43 (3 H, s). m/z (ESI, ión +vo) 440 $(M+H)^+$.

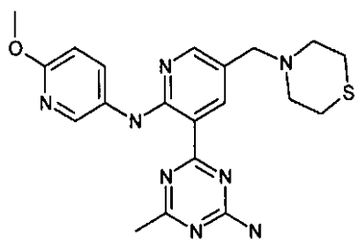
EJEMPLO 200. 4-(2-(5-FLUOROPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-METILPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 197 iniciando de ácido 2-fluoro-6-

picoline-3-borónico (Asynchem Laboratories, Inc.) y 3-amino-5-fluoropiridina (Matrix Scientific). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.33 (1 H, s); 8.66 (1 H, s); 8.73 (1 H, d, J = 8.2 Hz); 8.60 (1 H, d, J = 12.9 Hz); 8.16 (1 H, s); 7.90 (1 H, br.); 7.75 (1 H, br.); 6.91 (1 H, d, J = 8.0 Hz); 2.48 (3 H, s); 2.44 (3 H, s). m/z (ESI, ión +vo) 312 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 201. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(TIOMORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-((6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)METIL)TIOMORFOLINA

Una solución de 5-(bromometil)-2-fluoropiridina (3.61 g, 19.00 mmol) en DMF anhidro (22 mL) a 0°C se trató con tiomorfolina (2.254 g, 21.85 mmol) (TCI America) en 3 mL de DMF y carbonato de potasio (3.28 g, 23.75 mmol). La suspensión se calentó lentamente a TA y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se apagó con 30 mL de hielo agua, agitó a ta durante 30 min, y el sólido se recolectó por filtración, y enjuagó con agua seguido por éter para dar 4-((6-fluoropiridin-3-il)metil)tiomorfolina (3.33 g, 15.69 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.12 (s, 1 H); 7.89 (td, J = 8.20, 2.2 Hz, 1 H); 7.14 (dd, J = 8.10, 2.80 Hz, 1 H); 3.53 (s, 2 H); 2.63-2.59 (br. 8 H). m/z (ESI, ión +vo) 213 $(M+H)^+$.

000462

ETAPA 2: ACIDO 2-FLUORO-5-(TIOMORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-ILBORONICO

Una solución de diisopropilamina (0.767 mL, 5.43 mmol) en 2 mL de THF a -40°C se trató con n-butilitio (3.4 ml de solución 1.6 M en hexanos, 5.43 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 30 min. La solución se enfrió hasta -78°C y se trató gota a gota por medio de cánula con una solución de 4-((6-fluoropiridin-3-il)metil)tiomorfolina (922 mg, 4.34 mmol) en THF (2 + 2 mL) durante 10 min. La mezcla café se agitó a -78°C durante 90 min y luego trató gota a gota por medio de jeringa con una solución de borato de triisopropilo (1.49 mL, 6.51 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. El baño de enfriamiento se removió, y la mezcla de reacción se permitió calentar hasta TA. La mezcla se apagó con NaOH 1.0 N (5 mL) y agitó durante unos 30 min adicionales. La mezcla se transfirió a un embudo separador y se extrajo con 5 mL de éter. La capa de éter se descartó, y la capa acuosa se hizo ácida cuidadosamente con HCl acuoso 2.5 N hasta que se hizo ácida (pH 4 alrededor de 5) y la mezcla turbia resultante se diluyó con EtOAc (50 mL). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, dried (Na_2SO_4), filtraron, y concentraron para dar ácido 2-fluoro-5-(tiomorfolinometil)piridin-3-ilborónico (790 mg, 3.08 mmol, 71.0% de rendimiento) como un sólido cristalino blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, d4-MeOH) δ 8.11 (1 H, d, J = 2.5 Hz); 8.00 (1 H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz); 3.75 (2 H, s.); 2.91 (4 H, m); 2.73 (4 H, br. s.). m/z (ESI, ión +vo) 257 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(2-FLUORO-5-(TIOMORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (312 mg, 0.811 mmol), ácido 2-fluoro-5-(tiomorfolinometil)piridin-3-ilborónico (249 mg, 0.973 mmol), Am-Phos (40 mg, 0.057 mmol), y acetato de potasio (239 mg, 2.432 mmol) en EtOH (3.5 mL) y agua (1.5 mL) se calentó en un microondas a 100°C durante 30 min. La mezcla se dividió entre EtOAc (20 mL) y NaOH 1 N (3 mL). La capa EtOAc separada se lavó con salmuera, concentró y purificó en una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluyó con un gradiente de EtOAc al 30-70% en hexanos para dar 4-(2-fluoro-5-(tiomorfolinometil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (306 mg, 67.3 % de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz)δ8.47 (dd, J = 9.3, 1.9 Hz, 1 H); 8.28 (s, 1 H); 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 4 H); 6.90 (t, J = 8.5 Hz, 4 H); 4.76 (d, J = 4.9 Hz, 4 H); 3.74 (s, 3 H); 3.73 (s, 3 H); 3.60 (s, 2 H); 2.66-2.58 (m, 8 H); 2.47 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 561 $(M+H)^+$.

ETAPA 4: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(TIOMORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(2-fluoro-5-(tiomorfolinometil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (390 mg, 0.696 mmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (130 mg, 1.043 mmol) en 3 mL de THF a 0°C se trató con LiHMDS (2.08 mL de solución 1.0 M en THF, 2.08 mmol).

Después de la agitación a 0°C durante 10 min, la mezcla se apagó con solución NH_4Cl saturada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, secó y concentró. El residuo

café se agitó con 30 mL de EtOAc. El sólido se recolectó por filtración y enjuagó con 5 mL de EtOAc. El sólido cristalino amarillo se secó en un horno al vacío a 45°C durante 18 h para dar el compuesto del título (403 mg, 87% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.50 (s, 1 H); 8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1 H); 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1 H); 8.17 (s, 1 H); 7.88 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1 H); 7.25 (m, 4 H); 6.91 (m, 4 H); 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1 H); 4.85 (s, 2 H); 4.80 (s, 2 H); 3.82 (s, 3 H); 3.74 (s, 3 H); 3.70 (s, 3 H); 3.46 (s, 2 H); 3.31 (br., 4 H); 2.60 (m, 4 H); 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 665 $(M+H)^+$.

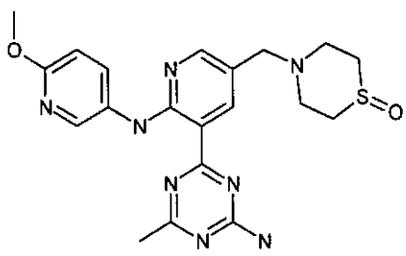
ETAPA 5: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(TIOMORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(tiomorfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (86 mg, 0.129 mmol) en 2 mL de TFA se trató con 2 gotas de ácido tríflico. La solución café se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 5 h. Los volátiles se removieron y el residuo oscuro se hizo básico con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc dos veces seguido por DCM una vez. Los extractos combinados orgánicos se concentraron y purificaron en una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (12 g) eluyeron con un gradiente de MeOH al 2-6% en DCM para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(tiomorfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (30 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido cristalino anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.75 (1 H, s); 8.68 (1 H, d, J = 2.4 Hz); 8.54 (1 H, d, J = 2.7 Hz); 8.18 (1 H, d, J = 2.5 Hz); 8.16 (1 H, d J = 2.9 Hz); 7.87 (1 H, br. s); 7.73 (1 H, br. s); 6.82 (1 H, d, J = 9.0 Hz); 3.84 (3 H, s);

000465

3.46 (2 H, s); 2.67-2.60 (8 H, m); 2.44 (3 H, s). m/z (ESI, ión +vo) 425 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 202. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-SULFÓXIDOMORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-SULFOXIDOMORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(tiomorfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (100 mg, 0.150 mmol) en 0.5 mL de DCM y 0.25 mL de TFA a 0°C se trató gota a gota con una solución de PTFA (preparada por la adición de 0.3 mL de peróxido de hidrógeno (30% en peso) (17 mg, 0.15 mmol) hasta 0.47 mL de TFA). Después de la agitación a 0-5°C durante 30 min, la mezcla se diluyó con DCM, lavó con NaOH 1 N seguido por salmuera. La capa DCM se secó y concentró. El residuo se purificó en una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (12 g) eluyó con un gradiente de 2-MeOH al 10% en DCM para dar el compuesto del título (66 mg, 64% de rendimiento) como un sólido amorfo café. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.50 (s, 1 H); 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1 H); 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1 H); 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1 H); 7.87 (dd, J

000466

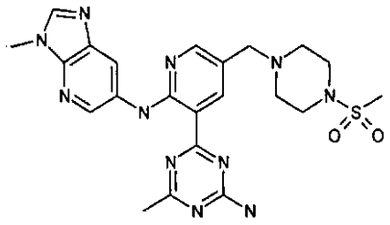
= 8.8, 2.8 Hz, 1 H); 7.25 (m, 4 H); 6.90 (m, 4 H); 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1 H); 4.84 (s, 2 H); 4.80 (s, 2 H); 3.82 (s, 3 H); 3.74 (s, 3 H); 3.70 (s, 3 H); 3.53 (s, 2 H); 2.86 (m, 4 H); 2.60 (m, 4 H); 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 681 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-SULFOXIDOMORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-sulfóxidomorfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (66 mg, 0.097 mmol) en 2 mL de TFA se trató con 2 gotas de ácido tríflico. La solución café se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 5 h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida. El residuo oscuro se trató con NaOH 1 N y se extrajo con DCM (2 x 10 mL) seguido por EtOAc (10 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron y concentraron. El residuo se purificó en una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (12 g), eluyó con un gradiente de 2-MeOH al 10% en DCM para dar el compuesto del título (20 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.76 (1 H, s); 8.71 (1 H, d, J = 2.3 Hz); 8.54 (1 H, d, J = 2.5 Hz); 8.22 (1 H, d, J = 2.3 Hz); 8.18(1 H, m); 7.88 (1 H, br. s); 7.73 (1 H, br. s); 6.82 (1 H, d, J = 8.8 Hz); 3.84 (3 H, s); 3.53 (2 H, s); 2.87 (4 H, m); 2.74 (2 H, m); 2.67 (2 H, m); 2.44 (3 H, s). m/z (ESI, ión +vo) 441 $(M+H)^+$.

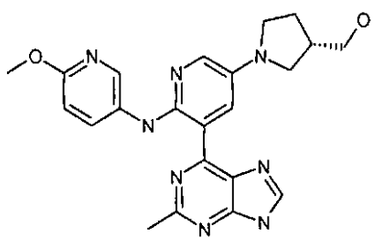
EJEMPLO 203. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)-3-METIL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-6-AMINA

000467



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 197 (iniciando de la Etapa 2) usando 4-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (388 mg, 0.624 mmol) y 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina (Adesis) como material de partidas. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.00 (s, 1 H); 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1 H); 8.67 (m, 2 H); 8.36 (s, 1 H); 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1 H); 7.93 (br, 1 H); 7.74 (br, 1 H); 3.84 (s, 3 H); 3.50 (s, 2 H); 3.11 (m, 4 H); 2.87 (s, 3 H); 2.48 - 2.49 (m, 4 H); 2.49 (m, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 510 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 204. ((3S)-1-(6-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-3-PIRIDINIL)-3-PIRROLIDINIL)METANOL

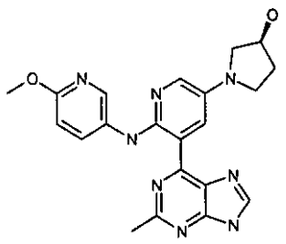


El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 97, sustituyendo (S)-3-hidroximetilpirrolidina (Aldrich) por morfolina. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.56 (br. s., 1 H); 12.14 (br. s., 1 H); 9.25 (br. s., 1 H); 8.61 (d, J=0.59 Hz, 1 H); 8.49 (br. s., 1 H); 8.13 (br. s.,

000468

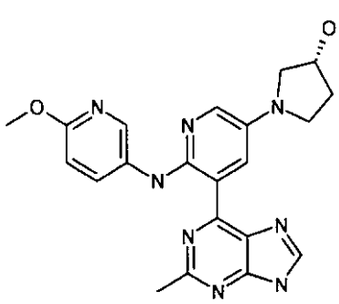
1 H); 7.79 (br. s., 1 H); 6.80 (dd, J=8.51, 1.08 Hz, 1 H); 4.75 (br. s., 1 H); 3.83 (s, 3 H); 3.41 - 3.53 (m, 6 H); 3.11 (t, J=7.82 Hz, 1 H); 2.84 (d, J=0.59 Hz, 3 H); 2.08 (br. s., 1 H); 1.77 (dt, J=13.35, 6.72 Hz, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 433.48 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 205. (3S)-1-(6-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-3-PIRIDINIL)-3-PIRROLIDINOL



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 97, sustituyendo (R)-(+)-3-pirrolidinol (Aldrich) por morfolina. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.56 (br. s., 1 H); 12.11 (br. s., 1 H); 9.25 (s, 1 H); 8.61 (s, 1 H); 8.49 (br. s., 1 H); 8.15 (d, J=9.19 Hz, 1 H); 7.80 (br. s., 1 H); 6.80 (d, J=0.39 Hz, 1 H); 4.99 (d, J=0.39 Hz, 1 H); 4.46 (br. s., 1 H); 3.83 (s, 3 H); 3.30 - 3.54 (m, 4 H); 3.16 (d, J=9.98 Hz, 1 H); 2.84-2.85 (br. s., 3 H); 2.06 - 2.16 (m, 1H). m/z (ESI, ión +vo) 419.2 $(M+H)^+$.

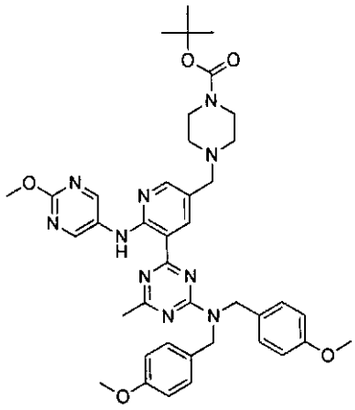
EJEMPLO 206. (3R)-1-(6-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-3-PIRIDINIL)-3-PIRROLIDINOL



000469

El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 97, sustituyendo (S)-3-hidroxipirrolidina (Aldrich) por morfolina. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.55 (s, 1 H); 12.10 (s, 1 H); 9.25 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.61 (s, 1 H); 8.49 (d, J=1.17 Hz, 1 H); 8.15 (dd, J=8.51, 2.64 Hz, 1 H); 7.81 (br. s., 1 H); 6.79 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.99 (d, J=4.11 Hz, 1 H); 4.45 (d, J=1.56 Hz, 1 H); 3.83 (s, 3 H); 3.50 (dd, J=9.88, 5.38 Hz, 1 H); 3.29 - 3.45 (m, 2 H); 3.17 (d, J=1.17 Hz, 1 H); 2.85 (s, 3 H); 2.09 - 2.16 (m, 1 H); 1.88 - 1.97 (m, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 419.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 207. 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(2-METOXIPIRIMIDIN-5-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

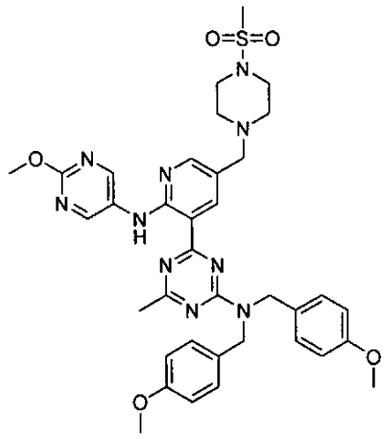


Una solución de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.500 g, 0.777 mmol) y 2-metoxipirimidin-5-amina (0.117 g, 0.932 mmol) (ACES PHARMA) en tetrahidrofurano (10 mL, 123 mmol) se agitó a 0°C y se trató gota a gota por medio de jeringa con bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en tetrahidrofurano; 2.330 mL, 2.330 mmol).

000470

La solución se agitó a 0°C durante 1 h. La solución se apagó con agua (10 mL) y diluyó con agua (15 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó y secó sobre Na_2SO_4, filtró y concentró in vacuo para dar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.420 mg, 0.561 mmol, 72 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 749.4 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 208. N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(2-METOXIPIRIMIDIN-5-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

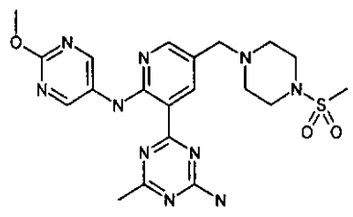


TFA (4.00 mL, 51.9 mmol) se agregó lentamente a una solución agitada enfriada con baño de hielo de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (413 mg, 0.551 mmol) en diclorometano (5.00 mL, 78 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró bajo vacío para remover tanto TFA como sea posible. El residuo pegajoso se tomó en diclorometano (5.00 mL) para el cual trietilamina (0.384 mL, 2.76 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.129 mL, 1.654 mmol) se

000471

agregaron lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y concentró. El producto crudo se dividió entre NaOH 1 N (ac) y diclorometano (20 mL cada uno), y la capa acuosa separada se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar el producto crudo el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (Sistema ISCO Combiflash, DCM puro hasta MeOH al 3% en DCM p/ NH_3) para dar N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (277 mg, 0.381 mmol, 69.1 % de rendimiento) como una espuma café. m/z (ESI, ión +vo) 727.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 209. 4-(2-(2-METOXIPIRIMIDIN-5-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

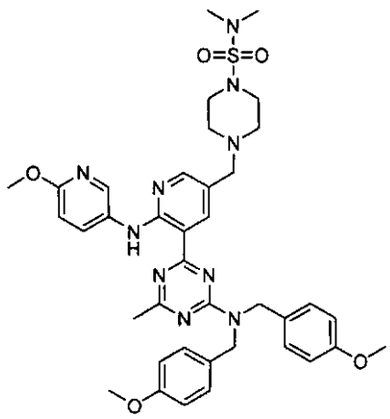


Una mezcla de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (301 mg, 0.414 mmol) en ácido trifluoroacético (638 µL, 8.28 mmol) se trató con un par de gotas de ácido trifluorometansulfónico y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 5% (NH_3 2 M en MeOH) / DCM (5 mL) y el producto crudo se adsorbió

000472

en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (DCM puro → MeOH al 3% en DCM). El sólido amarillo aislado se disolvió en DMSO y se sometió a una purificación preparativa HPLC de fase inversa (MeCN al 10% en H_2O hasta MeCN al 100% p/ 0.1% (v/v) TFA). La fracción del producto se hizo básica con $NaHCO_3$ (ac) saturado, extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron, y concentraron para dar 4-(2-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (65 mg, 0.134 mmol, 32.3 % de rendimiento) como un sólido amarillo brillante. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.78 (s, 1 H); 9.03 (s, 2 H); 8.73 (d, J=1.56 Hz, 1 H); 8.23 (d, J=1.76 Hz, 1 H); 7.91 (br. s.,1 H); 7.75 (br. s., 1 H); 3.91 (s, 3 H); 3.50 (s, 2 H); 3.11 (br. s., 4 H); 2.86 (s, 3 H); 2.46 - 2.49 (m, 4 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 486.8 $(M+H)^+$.

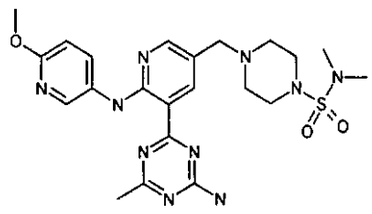
EJEMPLO 210. 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)METIL)-N,N-DIMETIL-1-PIPERAZINSULFONAMIDA



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 85, Etapa 2, sustituyendo

cloruro de dimetilsulfamoilo (0.259 mL, 2.408 mmol) (Aldrich) por cloruro de metansulfonilo. m/z (ESI, ión +vo) 755.3 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 211. 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)METIL)-N,N-DIMETIL-1-PIPERAZINSULFONAMIDA

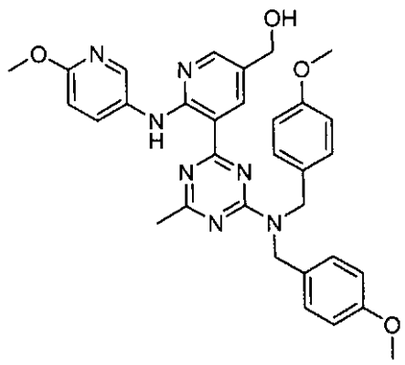


Una solución de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida (0.210 g, 0.278 mmol) en ácido trifluoroacético (5 mL, 67.3 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.2 mL, 0.278 mmol) se agitó a 80°C durante 2 h. La solución oscura se enfrió completamente hasta temperatura ambiente y concentró hasta una mezcla espesa. La mezcla espesa se neutralizó hasta pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso. El precipitado se disolvió en DCM/MeOH y adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2M al 5% hasta 10% en CH_2Cl_2 para dar 4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida (0.110 g, 0.214 mmol, 77 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.75 (s, 1 H); 8.70 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.55 (d, J=0.39 Hz, 1 H); 8.19 (d, J=2.54 Hz, 2 H); 8.17 (dd, J=8.90, 2.84 Hz, 1 H); 7.86 (d, J=0.98 Hz, 1 H); 7.71 (d, J=1.76 Hz, 1 H); 6.82 (d,

000471

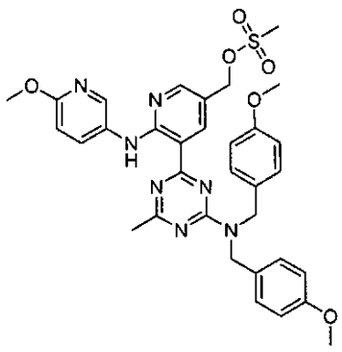
J=8.80 Hz, 1 H); 3.84 (s, 3 H); 3.47 (s, 2 H); 3.31 (s, 2 H); 3.16 (d, J=4.89 Hz, 3 H); 2.75 (s, 6 H); 2.47 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 515.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 212. (5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-((6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)METANOL



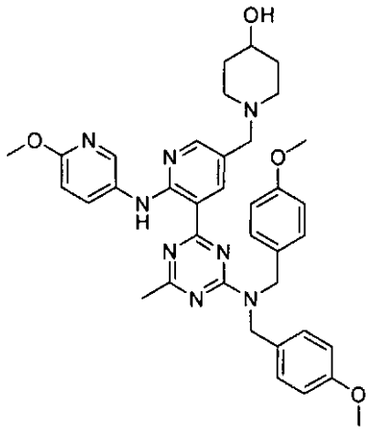
Una suspensión de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (1.0 g, 1.731 mmol) en diclorometano (20 mL, 306 mmol) y metanol (20 mL, 494 mmol) se agitó a 0°C y se trató en porciones con polvo de borohidruro de sodio (Aldrich) (0.211g, 5.57 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente y agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl saturado (10 mL), diluyó con agua (40 mL) y agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x □50 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y concentraron in vacuo para dar (5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metanol (0.850 g, 1.466 mmol, 85 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 580.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 213. METANSULFONATO DE (5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METILO



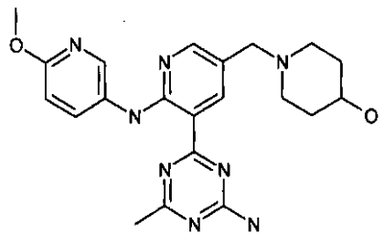
Una suspensión de (5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metanol (1.0 g, 1.725 mmol) en diclorometano (25 mL, 1.725 mmol) se agitó a 0°C y se trató en una porción con trietilamina (1.092 mL, 7.85 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.497 mL, 6.42 mmol). La solución resultante se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL) y trató con agua (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL) y secó sobre Na_2SO_4, filtró y concentró in vacuo para dar metansulfonato de (5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metilo (0.935 g, 1.422 mmol, 82 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 658.2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 214. 1-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERIDIN-4-OL



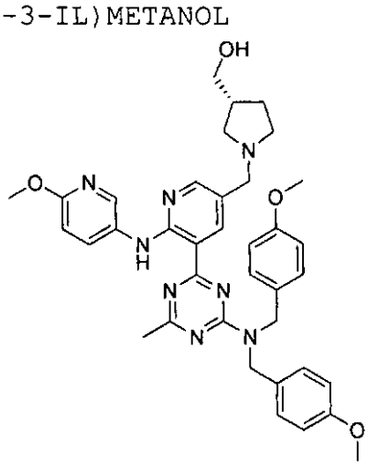
Una suspensión de metansulfonato de (5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metilo (0.510 g, 0.775 mmol), 4-hidroxipiperidina (0.254 g, 2.51 mmol) y trietilamina (0.491 mL, 3.53 mmol) en diclorometano (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y concentraron. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2M al 5% hasta 20% en CH_2Cl_2 para dar 1-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)piperidin-4-ol (0.385 g, 0.581 mmol, 74.9 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 663.3$(M+H)^+$.

EJEMPLO 215. 1-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIPERIDIN-4-OL



El compuesto del título se sintetizó de 1-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)piperidin-4-ol (Ejemplo 213) siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 209. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.75 (s, 1 H); 8.68 (d, J=0.78 Hz, 1 H); 8.54 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.18 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.16 (t, J=2.35 Hz, 1 H); 7.87 (d, J=1.37 Hz, 1 H); 7.71 (br. s., 1 H); 6.80-6.83 (d, J=9.00 Hz, 1 H); 4.54 (d, J=4.11 Hz, 1 H); 3.84 (s, 3 H); 3.38 (br. s., 3 H); 2.67 (dd, J=4.60, 2.64 Hz, 2 H); 2.44 (s, 3 H); 1.99 (m, 2 H); 1.69 (d, J=3.33 Hz, 2 H); 1.38 (d, J=10.76 Hz, 2 H). m/z (ESI, ión +vo) 423.2 $(M+H)^+$.

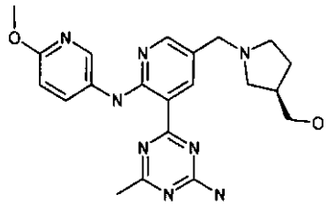
EJEMPLO 216. (R)-(1-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIRROLIDIN-3-IL)METANOL



000478

Una mezcla de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.310 g, 0.537 mmol) y (R)-pirrolidin-3-il-metanol (0.163 mL, 1.610 mmol) en diclorometano (0.035 mL, 0.537 mmol) y metanol (0.022 mL, 0.537 mmol) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0.341 g, 1.610 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2 M al 5% hasta 10% en CH_2Cl_2 para dar (R)-(1-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol (0.188 g, 0.284 mmol, 52.9 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 663.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 217. (R)-(1-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)PIRROLIDIN-3-IL)METANOL

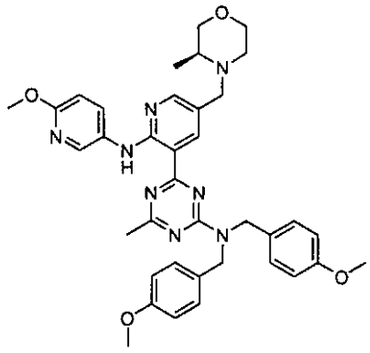


El compuesto del título se sintetizó de (R)-(1-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)metanol (Ejemplo 216) siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 209. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.83 (s, 1 H); 10.01-10.12 (dd, J=5.28, 2.35 Hz, 1 H); 8.91 (dd, J=5.28, 2.35 Hz

000479

H); 8.54 (dd, J=2.54, 0.39 Hz, 1 H); 8.42 (dd, J=3.72, 2.35 Hz, 1 H); 8.15 (dd, J=8.90, 2.84 Hz, 1 H); 7.93 (d, J=1.17 Hz, 1 H); 7.82 (d, J=0.78 Hz, 1 H); 6.85 (d, J=9.00 Hz, 1 H); 4.38 (dd, J=6.85, 0.39 Hz, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.31 - 3.51 (m, 4 H); 3.07 - 3.29 (m, 2 H); 2.55 - 2.86 (m, 1 H); 2.44 (s, 3 H); 1.92-2.14 (m, 1 H); 1.61-1.82 (m, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 423.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 218. (S)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((3-METILMORFOLINO)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

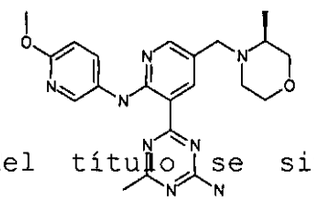


Los tamices moleculares 4 Å se agregaron a una mezcla de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.300 g, 0.519 mmol) y 3(S)-3-metilmorfolina (0.158 mL, 1.558 mmol) en tolueno (50 mL, 470 mmol) y la mezcla se agitó bajo N_2 a reflujo durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite® (tierra diatomácea) y concentró in vacuo para dar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en metanol (50 mL, 1234 mmol) a 0°C y la solución agitada se trató con cianoborohidruro de sodio (0.082 mL, 1.558 mmol). El ácido acético glacial (0.500 mL, 8.66 mmol) se agregó lentamente. La mezcla se permitió calentar hasta temperatura ambiente y agitó durante 3 h. La reacción se apagó con solución

000460

NaOH acuoso al 20% (5 mL) y agua (2 mL), extrajo con EtOAc y secó sobre K_2CO_3, y concentró in vacuo. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluido con gradient de EtOAc / hexano al 20% hasta 50% para dar (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((3-metilmorfolino)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.095 g, 0.143 mmol, 27.6% de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 663.3 $(M+H)^+$.

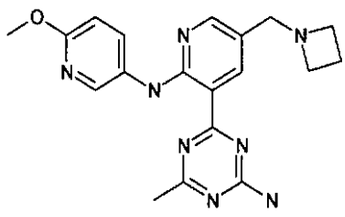
EJEMPLO 219. (S)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((3-METILMORFOLINO)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se sintetizó de (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((3-metilmorfolino)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 209. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.71 (br. s., 1 H); 8.85 (br. s., 1 H); 8.35 (dd, J=2.35, 0.39 Hz, 1 H); 8.21 (d, J=0.59 Hz, 1 H); 8.09 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.77 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.70 (br. s., 2 H); 3.94 (s, 3 H); 3.64 - 3.84 (m, 3 H); 3.49 (s, 2 H); 2.62 (s, 1 H); 2.44 (s, 3 H); 1.24 - 1.26 (m, 3 H); 1.20 - 1.22 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 423.2 $(M+H)^+$.

000481

EJEMPLO 220. 4-(5-(AZETIDIN-1-ILMETIL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(5-(AZETIDIN-1-ILMETIL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El 5-(4-(Bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (228 mg, 0.395 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (125 mg, 0.592 mmol) se agregaron a una solución de clorohidrato de azetidina (Aldrich, St. Louis, MO) (48.0 mg, 0.513 mmol) en metanol (2 mL), DCM (2 mL) y diisopropiletilamina (103 µL, 0.592 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. más triacetoxiborohidruro de sodio se agregó y la mezcla se permitió agitar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con 150 mL de DCM, agregó a un embudo separador, dividió con agua, lavó 2 veces con 50 mL de bicarbonato de sodio (saturated, acuoso), separó, diluyó con una cantidad pequeña de metanol para hacer la solución transparente, secó sobre sulfato de sodio, y concentró para dar 4-(5-(azetidin-1-ilmetil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (150 mg, 61.4 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 619.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(5-(AZETIDIN-1-ILMETIL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-

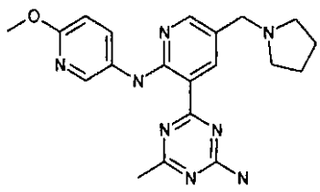
000482

ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(5-(azetidin-1-ilmetil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (150 mg, 0.242 mmol) en TFA (2424 µL) se trató con ácido trifluorometansulfónico (63.5 µL, 0.727 mmol) y se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con 100 mL de DCM, agregó a un embudo separador, dividió con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), lavó 2 veces con 75 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), separó, diluyó con una cantidad pequeña de metanol para hacer la solución transparente, secó sobre sulfato de sodio, y concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice) con DCM al 100% hasta amoniaco 2 M al 8% en MeOH/DCM para dar 4-(5-(azetidin-1-ilmetil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (11 mg, 11.99 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.75 (s, 1 H); 8.90 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.37 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.17 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.08 (dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 6.77 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 3.76 (s, 2 H); 3.53 (t, J=7.34 Hz, 4 H); 2.53 (s, 3 H); 2.28 (quin, J=7.38 Hz, 2 H). m/z (ESI, ión +vo) 379.1 $(M+H)^+$.

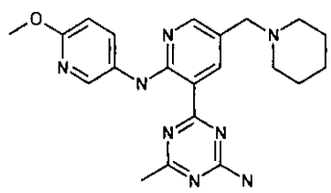
000483

EJEMPLO 221. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(PIRROLIDIN-1-ILMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído y pirrolidina (Aldrich, St. Louis, MO). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.64 (s, 1 H); 8.71 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.36 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.20 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.13 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.76 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.33 (br. s., 2 H); 3.94 (s, 3 H); 3.58 (s, 2 H); 2.57 (br. s., 4 H); 2.54 (s, 3 H); 1.80 - 1.90 (m, 4 H). m/z (ESI, ión +vo) 392.9 $(M+H)^+$.

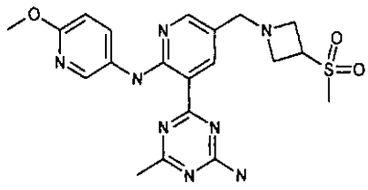
EJEMPLO 222. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(PIPERIDIN-1-ILMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (264 mg, 0.457 mmol) y piperidina (Aldrich, St. Louis, MO) (67.7 µL, 0.686 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.64 (s, 1 H); 8.72 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

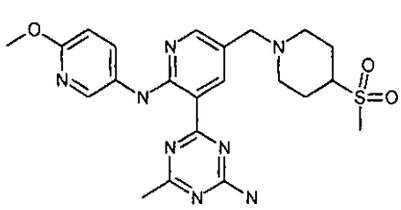
8.35 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.21 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.14 (dd, J=8.90, 2.84 Hz, 1 H); 6.77 (d, J=9.00 Hz, 1 H); 5.56 (br. s., 2 H); 3.94 (s, 3 H); 3.45 (s, 2 H); 2.56 (s, 3 H); 2.41 (br. s., 3 H); 1.60 (dt, J=10.95, 5.48 Hz, 5 H); 1.39-1.46 (m, 2 H). m/z (ESI, ión +vo) 407.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 223. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((3-(METILSULFONIL)AZETIDIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.200 g, 0.346 mmol) y 3-(metilsulfonil)azetidina (PharmaBlock, Carrboro, NC) (0.070 g, 0.519 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.81 (s, 1 H); 8.88 (br. s., 1 H); 8.54 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.38 (d, J=1.76 Hz, 1 H); 8.13 (dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 7.77 - 7.94 (m, 2 H); 6.85 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.09 - 4.58 (m, 7 H); 3.85 (s, 3 H); 3.12 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 456.8 $(M+H)^+$.

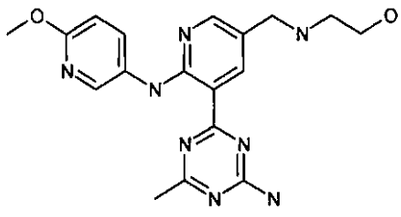
EJEMPLO 224. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



000485

El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.200 g, 0.346 mmol) y 4-(metilsulfonil)piperidina (PharmaBlock, Carrboro, NC) (0.085 g, 0.519 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.67 (s, 1 H); 8.71 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.36 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.18 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.11 (dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H); 6.77 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.76 (s, 2 H); 3.94 (s, 3 H); 3.49 (s, 2 H); 3.10 (d, J=11.35 Hz, 2 H); 2.80 - 2.86 (m, 4 H); 2.55 (s, 3 H); 2.00 - 2.18 (m, 4 H); 1.84 - 2.00 (m, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 484.9 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 225. 2-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METILAMINO)ETANOL

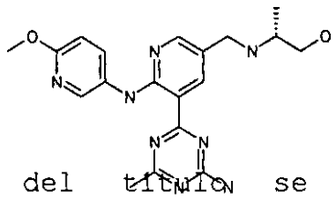


El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.200 g, 0.346 mmol) y etanolamina (Aldrich, St. Louis, MO) (0.031 mL, 0.519 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.79 (s, 1 H); 8.89 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.55 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.34 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.13 (dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 7.74 - 7.93 (m, 1 H); 6.84 (d, J=9.00 Hz, 1 H); 5.08 (br. s., 1 H); 4.08 (s, 2 H); 3.82 - 3.88 (m, 3 H);

000486

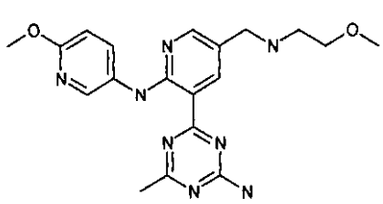
3.63 (q, J=4.96 Hz, 2 H); 2.95 (t, J=5.09 Hz, 2 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 383.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 226. (R)-2-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METILAMINO)PROPAN-1-OL



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.230 g, 0.398 mmol) y (R)-2-aminopropanol (Aldrich, St. Louis, MO) (0.047 mL, 0.597 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.82 (s, 1 H); 8.93 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.60 - 8.80 (m, 2 H); 8.56 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.38 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.13 (dd, J=8.90, 2.84 Hz, 1 H); 7.76 - 7.95 (m, 2 H); 6.85 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.17 (t, J=5.67 Hz, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.50 - 3.56 (m, 2 H); 3.22 - 3.32 (m, 1 H); 2.44 (s, 3 H); 1.26 (d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 397.1 $(M+H)^+$.

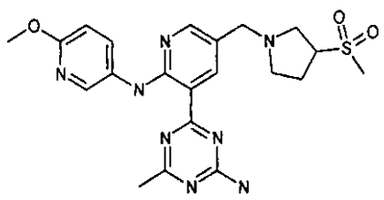
EJEMPLO 227. 4-(5-((2-METOXIETILAMINO)METIL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-

metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.24 g, 0.415 mmol) y 2-metoxietanamina (Aldrich, St. Louis, MO) (0.054 mL, 0.623 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.63 (s, 1 H); 8.78 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.35 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.24 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.12 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.77 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.63 (s, 2 H); 3.94 (s, 3 H); 3.78 (s, 2 H); 3.52 - 3.57 (m, 2 H); 3.36 (s, 3 H); 2.80 - 2.86 (m, 2 H); 2.55 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 397.0 $(M+H)^+$.

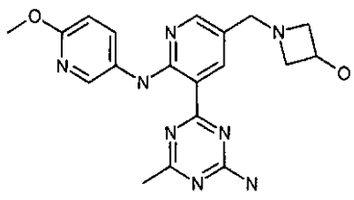
EJEMPLO 228. (RAC)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((3-(METILSULFONIL)PIRROLIDIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.23 g, 0.398 mmol) y 3-(metilsulfonil)pirrolidina (PharmaBlock, Carrboro, NC) (0.089 g, 0.597 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.63 (s, 1 H); 8.73 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.36 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.21 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.10 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.78 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.55 (br. s., 2 H); 3.94 (s, 3 H); 3.56 - 3.68 (m, 3 H); 2.99 - 3.05 (m, 1 H); 2.88 - 2.95 (m, 1 H); 2.87 (s, 3 H); 2.76 - 2.84 (m, 1 H); 2.61 - 2.70 (m, 1 H); 2.56 (s, 3 H); 2.25 - 2.35 (m, 2

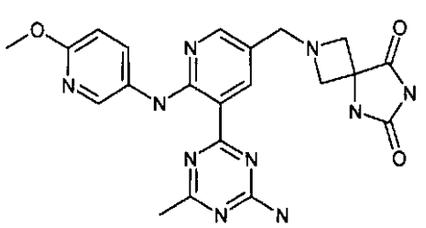
H). m/z (ESI, ión +vo) 470.9 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 229. 1-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)AZETIDIN-3-OL



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.22 g, 0.381 mmol) y clorohidrato de 3-hidroxiazetidina (Oakwood Products, Inc., West Columbia, S.C.) (0.063 g, 0.571 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.46 (s, 1 H); 8.53 (br. s., 1 H); 8.36 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.14 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.09 (dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 6.77 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.46 - 4.55 (m, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 3.64 (s, 2 H); 3.59 (t, J=7.73 Hz, 2 H); 3.30 - 3.40 (m, 2 H); 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 395.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 230. 2-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-2,5,7-TRIAZEASPIRO[3.4]OCTANO-6,8-DIONA



ETAPA 1: 2-BENZHIDRIL-2,5,7-TRIAZEASPIRO[3.4]OCTANO-6,8-DIONA

000495

El cianuro de potasio (0.151 g, 2.32 mmol), carbonato de amonio (0.445 g, 4.64 mmol), y 1-benzhidrilazetidin-3-ona (WO2007109334) (0.500 g, 2.11 mmol) se combinaron en 10 mL 2:1 EtOH/H_2O y calentó a 60°C durante 3 días en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió y concentró in vacuo para remover EtOH. Agua se agregó adicional, y los sólidos se recolectaron por filtración, enjuagaron con agua y un volumen mínimo de MeOH. Esto da 441 mg de un sólido blanco. El material se suspendió en 10 mL MeOH y sonicó durante 10 min. El sólido se recolectó y enjuagó con MeOH para dar 2-benzhidril-2,5,7-triazeaspiro[3.4]octano-6,8-diona (0.283 g, 43.7% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z (ESI, ión +vo) 308.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: ACETATO DE 2,5,7-TRIAZEASPIRO[3.4]OCTANO-6,8-DIONA

Una mezcla de 2-benzhidril-2,5,7-triazeaspiro[3.4]octano-6,8-diona (0.258 g, 0.839 mmol) y paladio al 10% en carbono (0.179 g, 0.168 mmol) en 4 mL MeOH se trató con ácido acético (0.0961 mL, 1.68 mmol) y la mezcla espesa se agitó bajo un globo que contiene hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró, enjuagó con MeOH, y concentró in vacuo para dar un aceite. La concentración de benceno da un sólido el cual se suspendió en dietiléter, sonicó, filtró, y secó in vacuo para dar acetato de 2,5,7-triazeaspiro[3.4]octano-6,8-diona (0.117 g, 69.3% de rendimiento) como un sólido blanco.

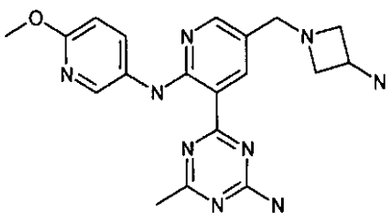
ETAPA 3: 2-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-2,5,7-TRIAZEASPIRO[3.4]OCTANO-6,8-DIONA

El compuesto del título se sintetizó siguiendo un

000490

procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (109 mg, 0.189 mmol) y acetato de 2,5,7-triazeaspiro[3.4]octano-6,8-diona (56.9 mg, 0.283 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.75 (s, 1 H); 10.71 (br. s., 1 H); 8.72 (br. s., 1 H); 8.60 (s, 1 H); 8.54 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.20 (br. s., 1 H); 8.16 (dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H); 7.90 (br. s., 1 H); 7.75 (br. s., 1 H); 6.82 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.84 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 463.1 $(M+H)^+$.

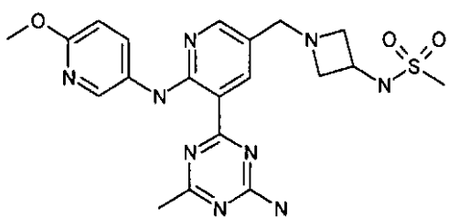
EJEMPLO 231. 4-(5-((3-AMINOAZETIDIN-1-IL)METIL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.56 g, 0.969 mmol) y azetidin-3-ilcarbamato de tert-butilo (Astatech, Bristol, PA) (0.250 g, 1.454 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, d4-MeOH) δ 8.85 (d, 1 H); 8.46 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.18 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.01 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.81 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.91 (s, 3 H); 3.83 - 3.88 (m, 1 H); 3.82 (s, 2 H); 3.75 (t, J=7.92 Hz, 2 H); 3.36 - 3.40 (m, 2 H); 2.47 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 394.0 $(M+H)^+$.

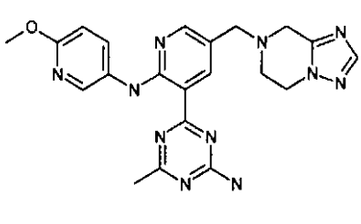
000491

EJEMPLO 232. N-(1-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)AZETIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



Una solución de 4-(5-((3-aminoazetidin-1-il)metil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (106 mg, 0.269 mmol) y trietilamina (56.2 µL, 0.404 mmol) en DCM (2.7 mL) se trató con MsCl (20.85 µL, 0.269 mmol) y agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de DCM, agregó a un embudo separador, dividió con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), lavó 2 veces con 50 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), separó, secó sobre sulfato de sodio, y concentró. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice) con DCM al 100% hasta amoniaco 2 M al 6% en MeOH/DCM para dar N-(1-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)azetidin-3-il)metansulfonamida (10 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 472.1 $(M+H)^+$.

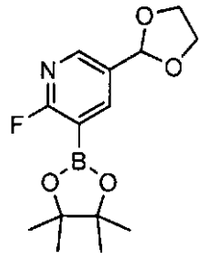
EJEMPLO 233. 4-(5-((5,6-DIHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-7(8H)-IL)METIL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



000492

El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 220 usando 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (178 mg, 0.308 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (GeneTech, Indianapolis, IN) (57.4 mg, 0.462 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.70 (s, 1 H); 8.78 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.36 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.25 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.10 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.87 (s, 1 H); 6.78 (d, J=8.61 Hz, 1 H); 5.59 (s, 2 H); 4.20 (t, J=5.38 Hz, 2 H); 3.94 (s, 3 H); 3.84 (s, 2 H); 3.73 (s, 2 H); 3.00 (t, J=5.48 Hz, 2 H); 2.56 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 445.9 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 234. 5-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-2-FLUORO-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDINA



ETAPA 1: 5-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDINA

El 6-Fluoronicotinaldehído (21.96 g, 176 mmol) se suspendió en tolueno (340 mL) y etilen glicol (10.4 mL, 186 mmol) y ácido p-toluensulfónico (Acros, 15% en ácido acético, 1.10 mL) se agregaron. El matraz se ajustó con una cabeza Dean-Stark y un condensador de reflujo, y colocó en un baño de aceite

precalentado (120°C) y la reacción se agitó. Después de 45 minutos, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (50 mL), agua (150 mL) y EtOAc (150 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, concentraron, y purificaron en un filtro de gel de sílice (filtro poroso de 600 mL con alrededor de 7.62 cm (3 pulgadas) de gel de sílice; DCM hasta 100:1 hasta 50:1 DCM / MeOH hasta 40:1 DCM / MeOH) para dar 19.055 g de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoropiridina. m/z (ESI, ión +vo) 170 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: ACIDO 5-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-ILBORONICO

La 5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-fluoropiridina (18.803 g, 111 mmol) se disolvió en THF (300 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L, y el matraz se enfrió en un baño de hielo seco / acetona bajo nitrógeno. Luego, diisopropilamida de litio (2.0 M en heptano/tetrahidrofuran/etilbenceno; Acros) (89 mL, 178 mmol) se agregó por medio de jeringa durante 20 min. Después de 75 min, borato de triisopropilo (40.8 mL, 178 mmol) se agregó por medio de jeringa durante 5 minutos, y luego la reacción se permitió calentar lentamente hasta temperatura ambiente mientras que se agitó bajo nitrógeno. Después de 4.5 h, la mezcla de reacción se trató con NaOH 1 N (300 mL). Las capas se separaron, y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa se trató con HCl concentrado y HCl acuoso 5 N para disminuir el pH hasta alrededor de 5. Luego, la fase acuosa se extrajo con 10:1 DCM / MeOH. La fase acuosa se trató con HCl 5 N durante las extracciones para mantener el pH a 5-6. Salmuera también se agregó a la fase

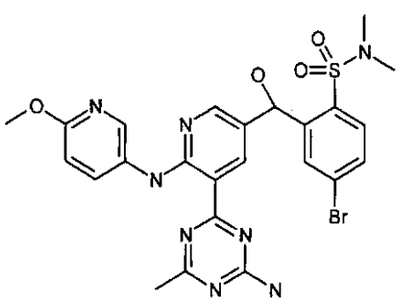
0004

acuosa para ayudar a la extracción. Los extractos se combinaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío para dar 14.56 g de producto. m/z (ESI, ión +vo) 214 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 5-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-2-FLUORO-3-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDINA

El ácido 5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (14.56 g, 68.4 mmol) se suspendió en PhMe (300 mL) y sulfato de magnesio anhidro (41.223 g, 342 mmol) y pinacol (8.27 g, 70.0 mmol) se agregaron. La reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante el fin de semana. La suspensión se filtró, y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera (2 x 200 mL), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, concentró y secó para dar 19.19 g de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como un polvo amarillo ligero. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.39 (d, J = 2.54 Hz, 1 H); 8.28 (dd, J = 8.02 Hz, 2.54 Hz, 1 H); 5.84 (s, 1 H); 4.17 - 4.04 (m, 4 H); 1.37 (s, 12 H).

EJEMPLO 235. 2-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)(HIDROXI)METIL)-4-BROMO-N,N-DIMETILBENCENSULFONAMIDA



ETAPA 1: 2-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-

000495

IL)(HIDROXI)METIL)-4-BROMO-N,N-DIMETILBENCENSULFONAMIDA

Una solución de 4-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida (Aldrich; 152 mg, 0.575 mmol) en THF (1.0 mL) se enfrió hasta -78°C y se trató gota a gota con n-butilitio (solución 1.60 M en hexanos) (359 µL, 0.575 mmol). La solución pálida resultante se permitió calentar lentamente hasta 0°C durante 30 min para dar una solución café oscuro la cual luego se agregó gota a gota a una suspensión de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (110.7 mg, 0.192 mmol) en THF (2.0 mL) enfrió hasta -78°C. La mezcla se agitó durante 2 h, lentamente se permitió calentar hasta 0°C, y la suspensión amarilla resultante se apagó (agua) y extrajo en DCM de $NaHCO_3$ acuoso saturado. Los extractos se secaron ($MgSO_4$), concentraron y purificaron por cromatografía instantánea (EtOAc al 0 hasta 10 hasta 20 hasta 30 hasta 40% en DCM) para dar 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído recuperado (54.6 mg, 49%, eluido completamente con EtOAc / DCM al 20%) seguido por 2-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-4-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida (30.0 mg, 0.036 mmol, 18.60 % de rendimiento) (eluido completamente con EtOAc / DCM al 30%) seguido por 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (38.3 mg, 0.050 mmol, 26.2 % de rendimiento) (eluido completamente con 40% EtOAc / DCM).

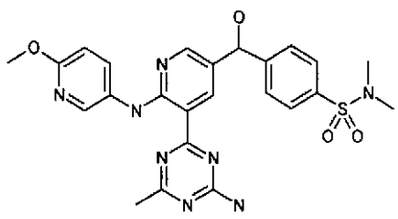
ETAPA 2: 2-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-

000496

METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)(HIDROXI)METIL)-4-BROMO-N,N-DIMETILBENCENSULFONAMIDA

Una solución de 2-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-4-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida (30.0 mg, 0.036 mmol) en DCM (0.5 mL) se trató con TFA (0.5 mL) seguido por trietilsilano (0.3 mL). La mezcla se agitó a 72°C durante 16 h. Unos 1 mL adicionales de TFA se agregaron, la mezcla se colocó en un tubo sellado, y calentó a 100°C durante 4 h para dar una solución anaranjada mucho más oscura. La mezcla se concentró, neutralizó con NH_3 / MeOH 2 N, concentró y purificó por HPLC prep para dar 2-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-4-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida (20 mg, 0.033 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 601/603 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 236. 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)(HIDROXI)METIL)-N,N-DIMETILBENCENSULFONAMIDA



ETAPA 1: 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)(HIDROXI)METIL)-N,N-DIMETILBENCENSULFONAMIDA

Una suspensión de virutas de Mg (49 mg) en THF (0.5 mL) se trató con 1,2-dibromoetano (25 µL) y dejó reposar durante 5 min.

000497

Efervescencia se observó. La suspensión se agitó y una solución de 4-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida (500 mg, 1.893 mmol) en THF (3.4 mL volumen total) se agregó. La suspensión se agitó durante 1 h, después de cuyo tiempo más del Mg se ha disuelto para dar alrededor de una solución 0.48 M de bromuro de (4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)magnesio en THF.

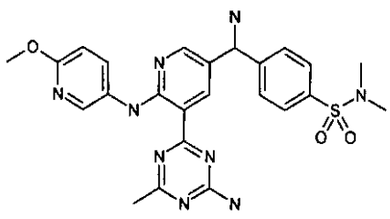
El bromuro de (4-(N,N-Dimetilsulfamoil)fenil)magnesio (0.48 M en THF) (2545 µL, 1.222 mmol) se agregó a 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (176.4 mg, 0.305 mmol) para dar una solución anaranjada oscura. La solución se agitó durante 16 h y luego se apagó con MeOH (1.0 mL). El producto se extrajo en DCM de agua, secó ($MgSO_4$), y purificó por cromatografía instantánea (EtOAc / DCM al 0 hasta 10% hasta 20% hasta 30%) para dar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (171.5 mg, 0.225 mmol, 73.6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.51 (s, 1 H); 8.74 (s, 1 H); 8.30 (dd, J=4.11, 2.54 Hz, 2 H); 7.85 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.55 - 7.72 (m, 4 H); 7.26 (d, J=8.22 Hz, 2 H); 7.19 (d, J=8.41 Hz, 2 H); 6.90 (d, J=8.41 Hz, 2 H); 6.83 (d, J=8.61 Hz, 2 H); 6.74 (d, J=9.00 Hz, 1 H); 6.19 (d, J=3.91 Hz, 1 H); 5.86 (d, J=4.11 Hz, 1 H); 4.68 - 4.91 (m, 4 H); 3.82 (s, 3 H); 3.74 (s, 3 H); 3.70 (s, 3 H); 2.56 (s, 6 H); 2.54 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 763.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)(HIDROXI)METIL)-N,N-DIMETILBENCENSULFONAMIDA

000495

Una solución de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (38.3 mg, 0.050 mmol) en TFA (1.0 mL) se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 5 h. La solución oscura se concentró y purificó por HPLC prep para dar trifluoroacetato de 4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (25 mg, 0.039 mmol, 78 % de rendimiento). La muestra se recristalizó de Dioxano y secó para dar un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.79 (s, 1 H); 10.37 (br. s., 1 H); 9.20 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.60 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.49 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.12 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.85 - 8.00 (m, 3 H); 7.78 (br. s., 1 H); 7.56 (td, J=7.58, 1.27 Hz, 1 H); 7.35 - 7.46 (m, 1 H); 6.83 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.61 (d, J=9.39 Hz, 1 H); 3.84 (s, 3 H); 2.84 (d, J=4.50 Hz, 3 H); 2.76 (d, J=4.69 Hz, 3 H); 2.46 (s, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, d6-DMSO) δ -74.57 (br. s., 3 F). m/z (ESI, ión +vo) 523 $(M+H)^{+}$.

EJEMPLO 237. 4-(AMINO(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N,N-DIMETILBENCENSULFONAMIDA



ETAPA 1: METANSULFONATO DE (5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-

008429

IL)(4-(N,N-DIMETILSULFAMOIL)FENIL)METILO

Una solución de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(hidroxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (12.9 mg, 0.017 mmol) en DCM (0.2 mL) se trató con piridina (20 µL, 0.25 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (20 µL, 0.258 mmol). La mezcla se dejó reposar durante la noche. Algunos cristales se formaron. Los cristales fueron incoloros e insolubles en DCM, pero solubles en agua. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL) y lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL). La capa DCM se secó y concentró para dar un sólido amarillo el cual fue soluble en DCM, pero insoluble en EtOAc y soluble con moderación en dioxano. El producto crudo se tomó directamente en la siguiente etapa.

ETAPA 2: 4-(AMINO(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N,N-DIMETILBENCENSULFONAMIDA

Una solución de metansulfonato de (5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)metilo (14.22 mg, 0.017 mmol) en DCM (0.1 mL) se trató con NH_3 0.5 M en dioxano (2 mL). La mezcla se dejó reposar durante la noche, después de cuyo tiempo la conversión parcial para la amina se observó por CLEM. La mezcla luego se selló y calentó y 80°C durante 2 h, después de cuyo tiempo el material de partida se consumió. La mezcla se concentró y tomó directamente en la siguiente etapa.

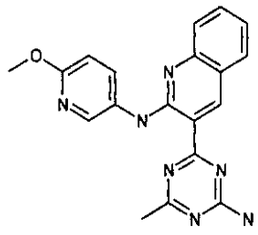
ETAPA 3: 4-(AMINO(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N,N-

000500

DIMETILBENCENSULFONAMIDA

Una solución de 4-(amino(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (12.88 mg, 0.017 mmol) en TFA (1 mL) se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 4 h, después de cuyo tiempo la reacción se completó. La mezcla se concentró y purificó por HPLC prep para dar trifluoroacetato de 4-(amino(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (3.2 mg). m/z (ESI, ión +vo) 522 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 238. 3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)QUINOLIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-CLOROQUINOLIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un vial de reacción de 10 mL se cargó con 4-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.36 g, 0.75 mmol, Ejemplo 115), ácido 2-cloroquinolin-3-ilborónico (0.31 g, 1.50 mmol, Aldrich, St. Louis, MO), carbonato de sodio (0.16g, 1.50 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (43 mg, 0.04 mmol, Strem, Newburyport, MA), DME (4 mL), y agua (1 mL). El vial se selló y purgó con argón durante varios minutos. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 5 h y luego se permitió enfriar hasta temperatura ambiente. La fase orgánica se tomó y los

008501

solventes se removieron bajo vacío. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (12 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2 M al 0% hasta 1% en CH_2Cl_2. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (90% puro) y usó sin purificación adicional. m/z (ESI, ión +vo) 511.8 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)QUINOLIN-2-AMINA

Una mezcla de 5-amino-2-metoxipiridina (0.08 mL, 0.61 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) y 4-(2-Cloroquinolin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (210 mg, 0.410 mmol) en THF (3 mL) se enfrió hasta 0°C y LiHMDS (1 M en THF, 1.23 mL, 1.23 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, diluyó con an acuoso solución saturada de NH_4Cl (5 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo, y el residuo se adsorbió en un tapón de sílice gel. La purificación por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (12 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2 M al 2% hasta 3% en CH_2Cl_2 da el compuesto del título como un sólido anaranjado (65% puro) que se usó sin purificación adicional. m/z (ESI, ión +vo) 599.8 $(M+H)^+$.

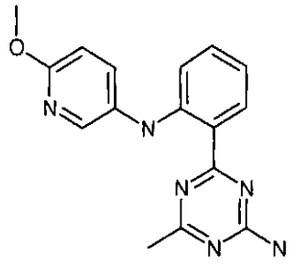
ETAPA 3: 3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)QUINOLIN-2-AMINA

Una solución de 3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)quinolin-2-amina (0.16 g, 0.26 mmol) en TFA (3 mL) se trató con un par de gotas de

00850

ácido trifluorometan sulfónico. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 18 h, se permitió enfriar hasta temperatura ambiente, y el solvente se removió in vacuo. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Phenomenex Gemini, 10 micrones, C18, 100 Å, 150 x 30 mm, TFA al 0.1% en CH3CN/H2O, gradiente 10% hasta 90 % durante 18 min da 3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)quinolin-2-amina (31 mg, 0.09 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.99 (br. s., 1 H); 9.33 (s, 1 H); 8.88 (br. s., 1 H); 8.42 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 7.77 - 8.09 (m, 3 H); 7.67 (br. s., 2 H); 7.33 (br. s., 1 H); 6.87 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.87 (s, 3 H); 2.49 (s, 3H). m/z (ESI, ión +vo) 359.9 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 239. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)FENIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-AMINOFENIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un vial de reacción de 20 mL se cargó con 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.31 g, 1.42 mmol, Oakwood Products, West Columbia, SC), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (63 mg, 0.06 mmol, , Newburyport, MA), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.42 g, 1.10 mmol), carbonato de sodio (0.29 g,

000503

2.73 mmol), DME (5 mL), y agua (1.5 mL). El vial se selló y purgó con argón durante varios minutos. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h y permitió enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el crudo material. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluyó con un gradiente de 0% hasta 1% MeOH en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título como un aceite amarillo ligero. m/z (ESI, ión +vo) 441.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)FENIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

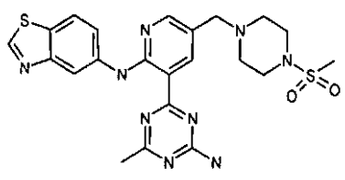
Una mezcla de 4-(2-aminofenil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.54 g, 1.22 mmol), acetato de cobre (0.33 g, 1.83 mmol, Aldrich, St. Louis, MO), ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (0.56 g mg, 3.67 mmol, Boron Molecular, Research Triangle Park, NC) y diisopropiletilamina (0.85 mL, 4.89 mmol) en DCM (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), y el solvente se removió in vacuo. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g) eluyó con un gradiente de NH_3·MeOH 2 M al 0% hasta 2% en CH_2Cl_2, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro. m/z (ESI, ión +vo) 548.8 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)FENIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

000504

Una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)fenil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.38 g, 0.70 mmol) en TFA (3 mL) se trató con varias gotas de ácido trifluorometan sulfónico y calentó a 80°C durante 3 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Phenomenex Gemini, 10 micrones, C18, 100 Å, 150 x 30 mm, TFA al 0.1% en gradiente MeCN/H_2O para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)fenil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (47 mg, 0.15 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 10.92 (s, 1 H); 8.44 (dd, J=8.12, 1.66 Hz, 1 H); 8.12 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 7.68 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 2 H); 7.53 (br. s., 1 H); 7.28 (ddd, J=8.46, 6.99, 1.57 Hz, 1 H); 6.88 (dd, J=12.81, 8.51 Hz, 2 H); 6.69 - 6.82 (m, 1 H); 3.86 (s, 3 H); 2.38 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 309.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 240. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA



ETAPA 1: N-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA

Una mezcla de 4-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 128; 60.0 mg, 0.097 mmol) y

000505

benzo[d]tiazol-5-amina (29.0 mg, 0.193 mmol)(Maybridge, Trevillet, RU) en THF (1.0 mL) a 0°C se trató con LiHMDS (1.0 M en THF, Aldrich, St. Louis, MO) (483 µL, 0.483 mmol) gota a gota por medio de jeringa. La reacción se agitó a 0°C durante 15 min, luego se apagó con NH_4Cl sat. ac. (3 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílice se eluyó con un gradiente de EtOAc al 10-35% en DCM con MeOH al 1% para dar N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (51.0 mg, 0.068 mmol, 70.3 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ 9.16 (1 H, br. s.); 8.99 (1 H, s); 8.40 - 8.54 (2 H, m); 7.84 (1 H, d, J=8.8 Hz); 7.58 (1 H, d, J=8.6 Hz); 7.12 - 7.25 (4 H, m); 6.77 - 6.92 (4 H, m); 4.93 (2 H, s); 4.89 (2 H, s); 4.15 (2 H, s); 3.79 (12 H, d, J=18.0 Hz); 3.35 - 3.51 (2 H, m); 2.87 - 2.97 (2 H, m); 2.85 (3 H, s); 2.69 (3 H, s). m/z (ESI, positive ion) 752 $(M+H)^+$.

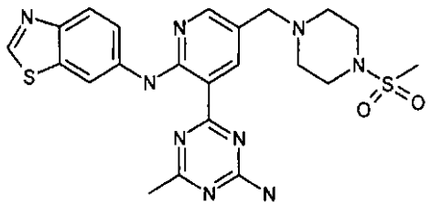
ETAPA 2: N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA

Un vial de microondas (5 mL) se cargó con N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (45.0 mg, 0.060 mmol) en ácido trifluoroacético (Aldrich, St. Louis, MO) (1.50 mL, 20.19 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 45 min, y luego el solvente se remo

000506

in vacuo. El residuo se purificó con HPLC preperativa de fase inversa usando una columna Phenomenex Gemini, 5 micrones, C18, 100Å, 150 x 30 mm (eluido con MeCN / agua al 10% hasta 55% con TFA al 0.1% durante 30 minutos con una velocidad de flujo total de 45 mL/min) para dar N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (16.0 mg, 0.031 mmol, 52.3 % de rendimiento) como un sólido amarillo después de solvente removal y neutralization. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.23 (1 H, s); 9.35 (1 H, s); 8.90 (1 H, d, J=1.8 Hz); 8.76 (1 H, d, J=2.0 Hz); 8.34 (1 H, d, J=2.0 Hz); 8.06 (1 H, d, J=8.8 Hz); 7.91 (1 H, br. s.); 7.72 - 7.86 (2 H, m); 3.53 (2 H, s); 3.12 (4 H, d, J=4.1 Hz); 2.87 (3 H, s); 2.48 (7 H, br. s.). m/z (ESI, ión +vo) 512 $(M+H)^+$.

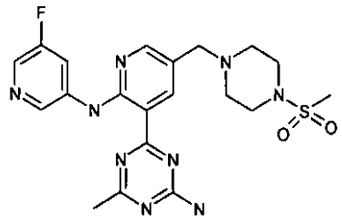
EJEMPLO 241. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-6-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 240 usando benzo[d]tiazol-6-amina en la Etapa 1, y aisló como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.30 (1 H, s); 9.21 (1 H, s); 8.87 (1 H, d, J=1.4 Hz); 8.76 (1 H, d, J=2.0 Hz); 8.33 (1 H, d, J=2.2 Hz); 8.01 (1 H, d, J=8.8 Hz); 7.90 (2 H, dd, J=9.3, 1.7 Hz); 7.79 (1 H, br. s.); 3.52 (2 H, s); 3.12 (4 H, br. s.); 2.87 (3 H, s); 2.48 (7 H, br.

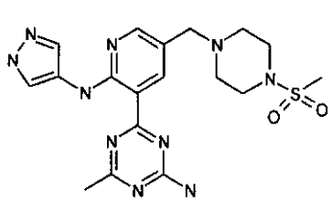
s.). m/z (ESI, ión +vo) 512 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 242. 4-(2-(5-FLUOROPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 240 usando 3-amino-5-fluoropiridina (SynChem, Elk Grove Village, IL) en la Etapa 1, y aisló como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.33 (1 H, s); 8.82 (1 H, s); 8.77 (1 H, s); 8.56 (1 H, d, J=12.1 Hz); 8.35 (1 H, s); 8.17 (1 H, d, J=2.0 Hz); 7.97 (1 H, br. s.); 7.81 (1 H, br. s.); 3.54 (2 H, s); 3.12 (4 H, br. s.); 2.87 (3 H, s); 2.46 (7 H, br. s.). m/z (ESI, ión positivo) 474 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 243. 4-(2-(1H-PYRAZOL-4-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 1-(4-METOXIBENCIL)-4-NITRO-1H-PIRAZOL

Una solución de 4-nitro-1H-pirazol (500 mg, 4.42 mmol; Bionet Research, Cornwall, RU) en DMF (5 mL) se trató con

carbonato de potasio (400 µL, 6.63 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (600 µL, 4.42 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego diluyó con DCM (200 mL) y lavó con agua (4 x 40 mL). La capa orgánica luego se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró in vacuo para dar el producto crudo, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ETAPA 2: 1-(4-METOXIBENCIL)-1H-PIRAZOL-4-AMINA

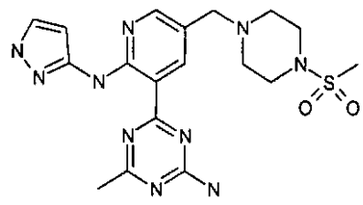
Una solución de 1-(4-metoxibencil)-4-nitro-1H-pirazol (1031 mg, 4.42 mmol) en EtOH (25 mL) y NH_4Cl sat. ac. (15 mL) en un tubo sellado (125 mL) se trató con hierro (1234 mg, 22.10 mmol, Aldrich, St. Louis, MO). La mezcla se agitó a 105°C durante 1 h, luego enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y filtró a través de un tapón de Celite® (tierra diatomácea). El filtrado se separó y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró in vacuo. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice (eluido con DCM:EtOAc:MeOH=25:25:1) para dar 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-amina (560 mg, 2.76 mmol, 62.3 % de rendimiento) como un sólido café. m/z (ESI, ión positivo) 204 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(2-(1H-PIRAZOL-4-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 240 usando 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-amina en la Etapa 1 y aisló como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.46 (1 H, br. s.); 11.59 (1 H, s); 8.67 (1 H, d, J=2.0 Hz); 8.24 (1 H, d, J=2.2 Hz); 7.92 - 8.07 (2 H, m); 7.83 (1 H, br. s.); 7.69 (1 H, br. s.); 3.47 (2 H, s);

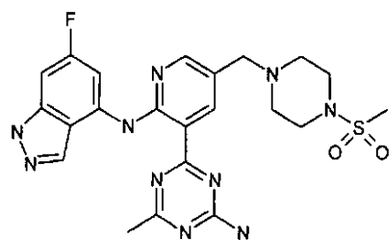
3.11 (4 H, br. s.); 2.86 (3 H, s); 2.46 - 2.48 (4 H, m); 2.43 (3 H, s). m/z (ESI, ión +vo) 445 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 244. 4-(2-(1H-PIRAZOL-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 240 usando 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-amina (preparado en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 243 usando 3-nitro-1H-pirazol (Maybridge, Trevillett, RU) en la Etapa 1) en la Etapa 1 y aisló como un sólido amarillo . ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.21 (1 H, d, J=1.0 Hz); 12.04 (1 H, s); 8.67 (1 H, s); 8.23 (1 H, s); 7.69 (2 H, br. s.); 7.62 (1 H, s); 6.76 (1 H, s); 3.47 (2 H, s); 3.10 (4 H, br. s.); 2.87 (3 H, s); 2.46 - 2.49 (4 H, m); 2.44 (3 H, s). m/z (ESI, ión positivo) 445 $(M+H)^+$.

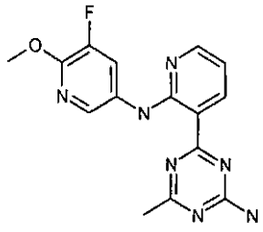
EJEMPLO 245. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)-6-FLUORO-1H-INDAZOL-4-AMINA



000510

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 240 usando 6-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-4-amina (preparado en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 243 usando 6-fluoro-4-nitro-1H-indazol (Aldrich, St. Louis, MO) en la Etapa 1) en la Etapa 1 y aisló como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.19 (1 H, br. s.); 12.51 (1 H, s); 8.77 (1 H, s); 8.41 (1 H, s); 8.15 - 8.29 (2 H, m); 7.83 (2 H, br. s.); 6.90 (1 H, d, J=8.8 Hz); 3.55 (2 H, s); 3.12 (4 H, br. s.); 2.87 (3 H, s); 2.59 (4 H, s). m/z (ESI, ión positivo) 513 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 246. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de THF (3 mL) que contiene 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (87 mg, 0.613 mmol) (Anichem) y 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 52; 182 mg, 0.409 mmol) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se trató gota a gota con LiHMDS 1 M (1.226 mL, 1.226 mmol). La solución se agitó a esta temperatura durante 1.5 h y apagó con una solución saturada de NH_4Cl. El producto se extrajo con EtOAc (15 mL), secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-

ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina cruda (269.7 mg, 0.475 mmol) como un sólido amorfo amarillo brillante el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z (ESI, ión +vo) 568.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.94 (1 H, s); 8.82 (1 H, dd, J=7.8, 2.0 Hz); 8.29 (1 H, dd, J=4.8, 2.1 Hz); 8.05 (1 H, dd, J=12.3, 2.2 Hz); 7.97 (1 H, d, J=2.3 Hz); 7.20 (4 H, dd, J=10.6, 8.6 Hz); 6.86 (4 H, t, J=9.0 Hz); 6.78 (1 H, dd, J=7.8, 4.7 Hz); 4.84 (2 H, br. s.); 4.83 (2 H, br. s.); 4.01 (3 H, s); 3.81 (3 H, s); 3.79 (3 H, s); 2.58 (3 H, s).

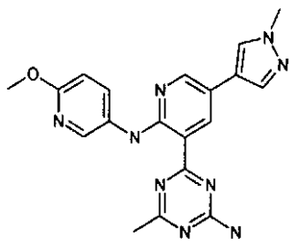
ETAPA 2: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(2-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (232 mg, 0.409 mmol) se trató con TFA (8.0 mL) (Aldrich) y calentó a 75°C con un condensador de reflujo durante 17 h. El TFA se removió in vacuo y el producto crudo se trató con NH_3 2 M en MeOH resultando en una suspensión que se filtró y lavó con agua para dar el producto deseado en ca. 80% de pureza. Luego se volvió a suspender en MeOH y filtró y lavó con NaOH 1 N (ac), MeOH y hexanos y secó para dar un sólido amorfo color olivo. Se purificó además en el ISCO (columna 12 g, MeOH al 1-25% en DCM) para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (68.6 mg, 0.210 mmol, 51.3% de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo, fibroso. m/z (ESI, ión +vo) 328.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.95 (1 H, s); 8.80 (1 H, dd, J=7.8, 2.0 Hz); 8.42 (1 H, d, J=2.3 Hz); 8.33 - 8.40 (2 H, m); 7.91 (1 H, br. s.); 7.77 (1 H, br. s.); 6.94 (1 H,

00512

dd, J=7.8, 4.7 Hz); 3.94 (3 H, s); 2.43 (3 H, s).

EJEMPLO 247. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 4-(5-CLORO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-3-ilborónico (454 mg, 2.59 mmol) (Combi-Blocks Inc.), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (950 mg, 2.468 mmol), Amphos 2 (87 mg, 0.123 mmol) y acetato de potasio (744 mg, 7.58 mmol) (Aldrich) en EtOH (15 mL) y agua (1.5 mL) se purgó con argón y calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró para remover el EtOH y dividió entre agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). La fase acuosa se extrajo además con EtOAc (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (40 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. El producto crudo se purificó en el ISCO (columna 40 g, eluyente: EtOAc al 30-80% en hexanos) para dar 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (913 mg, 1.902 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido pegajoso amarillo pálido. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z (ESI, ión +vo) 480.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (1 H, dd, J=7.9, 2.6 Hz); 8.25 (1 H, dd, J=2.6, 1.3 Hz); 7.21 (4 H, d, J=8.6 Hz); 6.80 - 6.90 (4 H, m);

000513

4.82 (2 H, s); 4.80 (2 H, s); 3.81 (3 H, s); 3.80 (3 H, s); 2.54 (3 H, s).

ETAPA 2: 4-(5-CLORO-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 6-metoxipiridin-3-amina (354 mg, 2.85 mmol) (Aldrich) y 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (913 mg, 1.902 mmol) en THF (15 mL) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se trató gota a gota con LiHMDS 1 M (5.71 mL, 5.71 mmol). Después de la agitación durante 1 h a esta temperatura, la mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de NH_4Cl a 0°C y se extrajo con EtOAc (50 mL), secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. La purificación en el ISCO (columna 40 g, EtOAc al 20-100% en hexanos) da 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (717.3 mg, 1.228 mmol, 64.6% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo brillante. m/z (ESI, ión +vo) 584.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.65 (1 H, s); 8.73 (1 H, d, J=2.7 Hz); 8.26 (1 H, d, J=2.7 Hz); 8.19 (1 H, d, J=2.7 Hz); 7.83 (1 H, dd, J=8.8, 2.7 Hz); 7.19 (4 H, dd, J=16.2, 8.6 Hz); 6.86 (4 H, dd, J=10.4, 8.8 Hz); 6.70 (1 H, d, J=8.8 Hz); 4.86 (2 H, s); 4.81 (2 H, s); 3.93 (3 H, s); 3.81 (3 H, s); 3.79 (3 H, s); 2.57 (3 H, s).

ETAPA 3: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (41.5 mg, 0.199 mmol) (Aldrich), 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-

metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (97 mg, 0.166 mmol), Pd_2dba_3 (6.08 mg, 6.64 µmol) (Strem Chemicals), y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6',-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (6.33 mg, 0.013 mmol) (Strem Chemicals) se purgó con argón, trató con Dioxano (2 mL) y carbonato de sodio acuoso 1 M (0.415 mL, 0.415 mmol), y calentó en un microondas a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (30 mL), lavó con salmuera y secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró para dar N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (140 mg, 0.222 mmol) el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z (ESI, ión +vo) 630.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.60 (1 H, s); 8.83 (1 H, d, J=2.5 Hz); 8.41 (1 H, d, J=2.5 Hz); 8.27 (1 H, d, J=2.7 Hz); 7.89 (1 H, dd, J=8.8, 2.7 Hz); 7.68 (1 H, s); 7.52 (1 H, s); 7.21 (4 H, dd, J=13.5, 8.6 Hz); 6.86 (4 H, dd, J=13.1, 8.6 Hz); 6.71 (1 H, d, J=9.0 Hz); 4.88 (2 H, s); 4.82 (2 H, s); 3.93 (3 H, s); 3.93 (3 H, s); 3.81 (3 H, s); 3.78 (3 H, s); 2.59 (3 H, s).

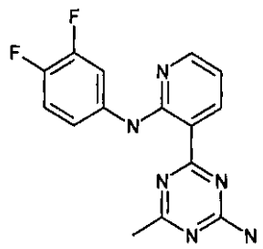
ETAPA 4: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La N,N-bis(4-Metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (140 mg, 0.222 mmol) se trató con TFA (10 mL) y calentó a 80°C con un condensador de reflujo durante 18 h. El TFA se removió in vacuo y el residuo se trató con NH_3 2 M en MeOH hasta pH 7 y empacó seco con sílice gel. La prufication en el ISCO (columna 12 g, MeOH al 1-20% en DCM) da 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-

000515

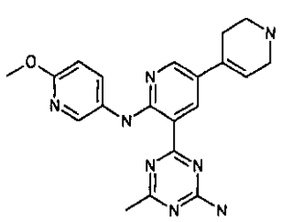
triazin-2-amina (71.7 mg, 0.184 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido cristalino anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 390.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.69 (1 H, s); 8.87 (1 H, d, J=2.5 Hz); 8.55 (2 H, t, J=3.1 Hz); 8.18 (1 H, dd, J=8.8, 2.7 Hz); 8.12 (1 H, s); 7.90 (1 H, s); 7.82 (1 H, s); 7.77 (1 H, s); 6.84 (1 H, d, J=8.8 Hz); 3.88 (3 H, s); 3.85 (3 H, s); 2.46 (3 H, s).

EJEMPLO 248. 4-(2-(5,6-DIFLUOROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 246 usando 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 3,4-difluoroanilina (Aldrich), y se aisló como un sólido amorfo anaranjado (59%). m/z (ESI, ión +vo) 315.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.11 (1 H, s); 8.80 (1 H, dd, J=7.8, 2.0 Hz); 8.39 (1 H, dd, J=4.7, 2.0 Hz); 8.19 (1 H, ddd, J=13.8, 7.5, 2.5 Hz); 7.89 (1 H, br. s.); 7.78 (1 H, br. s); 7.55 - 7.62 (1 H, m); 7.32 - 7.41 (1 H, m); 6.97 (1 H, dd, J=7.8, 4.7 Hz); 2.44 (3 H, s).

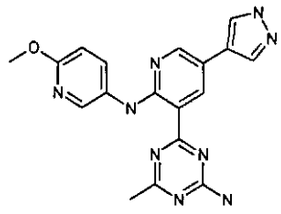
EJEMPLO 249. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDIN-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



000516

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 247 usando 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo, y se aisló como un sólido amorfo amarillo brillante (13%). m/z (ESI, ión +vo) 391.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.74 (1 H, br. s.); 8.81 (1 H, br. s.); 8.54 (1 H, br. s.); 8.40 (1 H, br. s.); 8.17 (1 H, br. s.); 7.88 (1 H, br. s.); 7.73 (1 H, br. s.); 6.83 (1 H, br. s.); 6.17 (1 H, d, J=1.0 Hz); 3.84 (3 H, s); 2.93 (2 H, br. s.); 2.44 (4 H, br. s.); 1.56 (4 H, s).

EJEMPLO 250. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

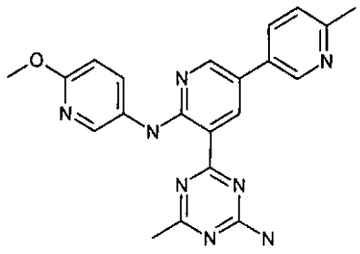


El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 247 usando 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Strem Chemicals), y se aisló como un sólido amorfo anaranjado (95%). m/z (ESI, ión +vo) 376.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.98 (1 H, br. s.); 11.70 (1 H, s); 8.89 (1 H, br. s.); 8.59 (2 H, br. s.); 8.17 (2 H, br.

000547

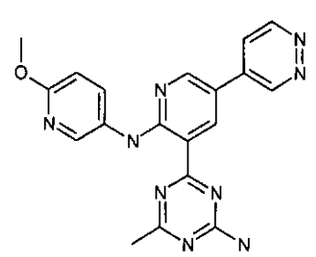
s.); 7.87 (2 H, br. s.); 7.74 (1 H, br. s.); 6.84 (1 H, s); 3.85 (3 H, s); 2.46 (3 H, br. s.).

EJEMPLO 251. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-6'-METIL-3,3'-BIPIRIDIN-6-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 247 usando 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico (40.5 mg, 0.296 mmol) (Frontier Scientific), y se aisló como un sólido cristalino amarillo (56%). m/z (ESI, ión +vo) 401.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.85 (1 H, s); 9.03 (1 H, d, J=2.7 Hz); 8.77 (1 H, d, J=2.2 Hz); 8.67 (1 H, d, J=2.5 Hz); 8.56 (1 H, d, J=2.7 Hz); 8.20 (1 H, dd, J=8.8, 2.7 Hz); 7.99 (1 H, dd, J=8.1, 2.2 Hz); 7.91 (1 H, br. s.); 7.77 (1 H, br. s.); 7.38 (1 H, d, J=8.2 Hz); 6.85 (1 H, d, J=8.8 Hz); 3.86 (3 H, s); 2.52 (3 H, s); 2.46 (3 H, s).

EJEMPLO 252. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(PIRIDAZIN-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



000518

ETAPA 1: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(PIRIDAZIN-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (190 mg, 0.325 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (15.51 mg, 0.033 mmol) (Strem Chemicals), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (14.89 mg, 0.016 mmol) (Strem Chemicals) y 4-(tributilestaño)piridazina (156 mg, 0.423 mmol) (Synthonix) se pesaron en un vial, purgaron con argón, y luego trataron con tolueno (1.6 mL). El vial se selló y calentó a 110°C en un baño de aceite durante 21 h. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL), lavó con salmuera (20 mL) y secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando un ISCO Combiflash Companion (columna 12 g, EtOAc al 20-100% en hexanos) para dar N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (157.1 mg, 0.250 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo brillante. m/z (ESI, ión +vo) 628.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.96 (1 H, s); 9.44 (1 H, d, J=1.4 Hz); 9.16 (1 H, d, J=5.1 Hz); 9.10 (1 H, d, J=2.7 Hz); 8.64 (1 H, d, J=2.7 Hz); 8.30 (1 H, d, J=2.5 Hz); 7.88 (1 H, dd, J=8.7, 2.6 Hz); 7.58 (1 H, dd, J=5.4, 2.6 Hz); 7.23 (2 H, d, J=8.6 Hz); 7.17 (2 H, d, J=8.8 Hz); 6.87 (4 H, dd, J=12.7, 8.6 Hz); 6.75 (1 H, d, J=8.8 Hz); 4.91 (2 H, s); 4.83 (2 H, s); 3.95 (3 H, s); 3.81 (3 H, s); 3.78 (3 H, s); 2.62 (3 H, s).

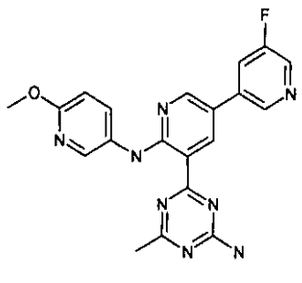
ETAPA 2: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(PIRIDAZIN-4-

0095'9

IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (140 mg, 0.223 mmol) se trató con TFA (10 mL) y ajustó con un condensador de reflujo y calentó a 80°C durante 15 h. El TFA se removió in vacuo y el residuo se pipeteó en una solución saturada enfriada con hielo de $NaHCO_3$ resultando en una suspensión amarilla la cual se recolectó por filtración en una frita de vidrio sinterizado. El sólido amarillo resultante se lavó con agua y empacó seco con MeOH en gel de sílice y se intentó la purificación en el ISCO (columna 12 g, MeOH al 1-40% en DCM (también probada NH3 2 M al 25% en MeOH en DCM)) puede no liberar el producto deseado del gel de sílice. El gel de sílice se lavó con DMSO (20 mL) y filtró a través de 0.45 µm acrodiscos y el DMSO se removió en un Genevac durante el fin de semana para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (9.5 mg, 0.025 mmol, 10.99 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo brillante . m/z (ESI, ión +vo) 388.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.99 (1 H, s); 9.66 (1 H, s); 9.25 (1 H, s); 9.21 (1 H, d, J=2.3 Hz); 8.91 (1 H, d, J=2.3 Hz); 8.55 (1 H, d, J=2.7 Hz); 8.16 - 8.20 (1 H, m); 7.98 - 8.02 (1 H, m); 7.92 (1 H, s); 7.81 (1 H, s); 6.88 (1 H, d, J=8.8 Hz); 3.87 (3 H, s); 2.54 (3 H, s).

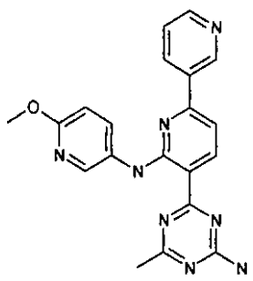
EJEMPLO 253. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5'-FLUORO-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3,3'-BIPIRIDIN-6-AMINA



000520

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 247 usando 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico acid (Combi-Blocks Inc.), y se aisló como un sólido cristalino anaranjado (22%). m/z (ESI, ión +vo) 405.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.90 (1 H, s); 9.09 (1 H, d, J=2.7 Hz); 8.80 (1 H, s); 8.75 (1 H, d, J=2.7 Hz); 8.56 (2 H, t, J=2.5 Hz); 8.19 (1 H, dd, J=8.9, 2.8 Hz); 8.10 (1 H, br. s.); 7.92 (1 H, br. s.); 7.77 (1 H, br. s.); 6.86 (1 H, d, J=9.0 Hz); 3.86 (3 H, s), 2.47 (3 H, s).

EJEMPLO 254. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,3'-BIPIRIDIN-6-AMINA



ETAPA 1: 6-FLUORO-2,3'-BIPIRIDINA

Una mezcla de 2-cloro-6-fluoro-piridina (0.436 mL, 3.31 mmol) (Oakwood,), ácido 3-piridilborónico (448 mg, 3.65 mmol) (Combi-Blocks Inc.), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (77 mg, 0.066 mmol) (Strem Chemicals) se purgó con argón y Dioxano (10 mL) y una solución 1 M de carbonato de sodio (4.97 mL, 4.97 mmol) se agregaron. La mezcla se calentó en un microondas a

000521

110°C durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se trató con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (30 mL), lavó con salmuera y secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. La purificación en el ISCO (columna 12 g, EtOAc al 70-100% en hexanos) da 6-fluoro-2,3'-bipiridina (581 mg, 3.34 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo pálido. m/z (ESI, ión +vo) 175.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (1 H, d, J=1.6 Hz); 8.67 (1 H, d, J=3.9 Hz); 8.34 (1 H, d, J=8.0 Hz); 7.90 (1 H, q, J=8.0 Hz); 7.67 (1 H, dd, J=7.5, 2.4 Hz); 7.42 (1 H, dd, J=7.9, 4.8 Hz); 6.94 (1 H, dd, J=8.0, 2.9 Hz).

ETAPA 2: ACIDO 6-FLUORO-2,3'-BIPIRIDIN-5-ILBORONICO

Una solución agitada de diisopropilamina (0.531 ml, 3.79 mmol) (Aldrich) en THF (4 mL) se trató con n-butilitio 1.6 M en hexanos (2.368 ml, 3.79 mmol) (Aldrich) a -40°C y la solución amarillo pálido se agitó durante 1 h y luego se enfrió hasta -78°C. Una solución de 6-fluoro-2,3'-bipiridina (550 mg, 3.16 mmol) en THF (5 mL) se agregó por cánula lentamente durante 2 min. La solución anaranjada brillante resultante se agitó a -78°C durante 1.5 h y luego una solución de borato de triisopropilo (1.089 m_l, 4.74 mmol) (Aldrich) en THF (4 mL) se agregó lentamente. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 min y luego el baño de enfriamiento se removió. Después de que la mezcla de reacción se ha calentado hasta temperatura ambiente, la mezcla heterogénea amarilla se apagó con NaOH 1 N (ac) (10 mL) y agitó durante 30 min. La capa acuosa separada se removió y cuidadosamente se hizo ácida con HCl 5 N hasta que se hizo ácida (pH 5 alrededor de 6) y la mezcla turbia resultante se extrajo con EtOAc (20 mL). La mayoría del producto restante en

000522

la fase acuosa así el agua se removió en el secador por congelación durante la noche resultando en un producto esponjoso blanco contaminado con sal. m/z (ESI, ión +vo) 219.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH) δ 9.22 (1 H, s); 8.62 (1 H, d, J=4.5 Hz); 8.51 (1 H, d, J=8.0 Hz); 8.12 (1 H, t, J=7.9 Hz); 7.89 (1 H, dd, J=7.3, 2.8 Hz); 7.59 (1 H, dd, J=8.0, 4.9 Hz).

ETAPA 3: 4-(6-FLUORO-2,3'-BIPIRIDIN-5-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de ácido 6-fluoro-2,3'-bipiridin-5-ilborónico (555 mg, 2.55 mmol), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (700 mg, 1.819 mmol), Amphos 2 (64.4 mg, 0.091 mmol) (Aldrich) y acetato de potasio (548 mg, 5.58 mmol) (Aldrich) en dioxano (12 mL) y agua (3.0 mL) se purgó con argón y calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con NaOH 1 N (15 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL), lavó con salmuera y secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. El producto crudo se purificó en el ISCO (columna 40 g, EtOAc al 40-100 % en hexanos) para dar 4-(6-fluoro-2,3'-bipiridin-5-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (490.3 mg, 0.938 mmol, 51.6 % de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo brillante. m/z (ESI, ión +vo) 523.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (1 H, d, J=1.8 Hz); 8.67 - 8.72 (2 H, m); 8.40 (1 H, dt, J=8.0, 2.0 Hz); 7.77 (1 H, dd, J=7.8, 1.6 Hz); 7.43 (1 H, dd, J=8.0, 5.3 Hz); 7.20 - 7.25 (4 H, m); 6.83 - 6.90 (4 H, m); 4.83 (4 H, s); 3.82 (3 H, s); 3.80 (3 H, s); 2.56 (3 H, s).

ETAPA 4: 5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,3'-BIPIRIDIN-6-AMINA

000523

Una solución de 4-(6-fluoro-2,3'-bipiridin-5-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (230 mg, 0.440 mmol) y 5-amino-2-metoxipiridina (0.082 mL, 0.660 mmol) (Aldrich) en THF (6.0 mL) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y trató con LiHMDS 1 M (1.320 mL, 1.320 mmol) (Aldrich) resultando en una solución morada oscura la cual se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se apagó por la adición de una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (20 mL), lavó con salmuera y secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z (ESI, ión +vo) 627.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.89 (1 H, s); 9.25 (1 H, d, J=1.6 Hz); 8.91 (1 H, d, J=8.2 Hz); 8.64 (1 H, dd, J=4.8, 1.7 Hz); 8.37 (1 H, d, J=2.5 Hz); 8.31 (1 H, dt, J=8.0, 2.0 Hz); 8.01 (1 H, dd, J=8.9, 2.6 Hz); 7.66 (1 H, d, J=2.7 Hz); 7.39 (1 H, dd, J=7.8, 4.7 Hz); 7.18 - 7.25 (4 H, m); 7.03 (1 H, dd, J=8.6, 2.9 Hz); 6.82 - 6.91 (4 H, m); 4.85 (4 H, s); 3.86 (3 H, s); 3.81 (3 H, s); 3.79 (3 H, s); 2.60 (3 H, s).

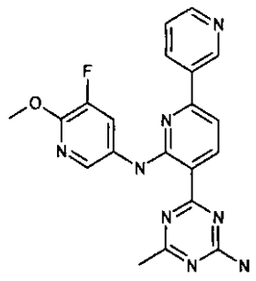
ETAPA 5: 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,3'-BIPIRIDIN-6-AMINA

Una solución de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3'-bipiridin-6-amina (276 mg, 0.440 mmol) en TFA (10 mL) se calentó hasta 75°C durante 15 h. alrededor de 80% del TFA se removió in vacuo y el residuco aceitoso crudo se pipeteó en una solución enfriada con hielo de $NaHCO_3$. La suspensión resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua y MeOH. El sólido luego se empacó en seco en gel de sílice y purificó en el ISCO (columna 12 g, MeOH al 1-25% en DCM) para dar el producto purificado

000524

parcialmente. Este se suspendió en MeOH y filtró, y la torta filtro se empacó en seco en gel de sílice y purificó en el ISCO (columna 12 g, MeOH al 3-15% en DCM) para dar 5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3'-bipiridin-6-amina (17.2 mg, 0.045 mmol, 10.11% de rendimiento) como un sólido amorfo café. m/z (ESI, ión +vo) 387.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.86 (1 H, s); 9.26 (1 H, d, J=2.0 Hz); 8.88 (1 H, d, J=8.0 Hz); 8.66 (2 H, d, J=2.9 Hz); 8.41 (1 H, dt, J=8.1, 1.8 Hz); 8.21 (1 H, dd, J=8.9, 2.6 Hz); 7.89 (1 H, br. s.); 7.74 (1 H, br. s.); 7.58 (1 H, d, J=8.0 Hz); 7.52 - 7.56 (1 H, m); 6.90 (1 H, d, J=9.0 Hz); 3.87 (3 H, s); 2.45 (3 H, s).

EJEMPLO 255. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-2,3'-BIPIRIDIN-6-AMINA

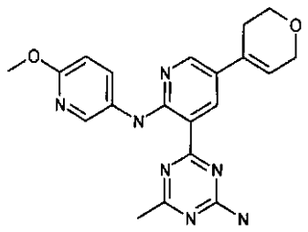


El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 254 usando 4-(6-fluoro-2,3'-bipiridin-5-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem), y se aisló como un sólido amorfo anaranjado (5.7%). m/z (ESI, ión +vo) 405.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.03 (1 H, s); 9.27 (1 H, d, J=2.0 Hz); 8.91 (1 H, d, J=8.2 Hz); 8.67 (1 H, dd, J=4.8, 1.5 Hz); 8.55 (1 H, d, J=2.2 Hz); 8.39 - 8.43 (1 H, m); 8.36 (1 H, dd, J=12.7, 2.3 Hz); 7.93 (1 H, br. s.); 7.79 (1 H, br. s.);

000525

7.62 (1 H, d, J=8.2 Hz); 7.57 (1 H, dd, J=7.9, 4.8 Hz); 3.96 (3 H, s); 2.45 (3 H, s).

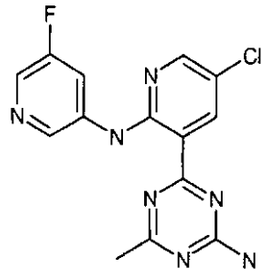
EJEMPLO 256. 4-(5-(3,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 247 usando 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Frontier Scientific), y se aisló como un sólido amorfo amarilloO (35%). m/z (ESI, ión +vo) 392.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.76 (1 H, s); 8.83 (1 H, d, J=2.5 Hz); 8.54 (1 H, d, J=2.7 Hz); 8.44 (1 H, d, J=2.5 Hz); 8.17 (1 H, dd, J=8.8, 2.7 Hz); 7.87 (1 H, br. s.); 7.73 (1 H, br. s.); 6.83 (1 H, d, J=8.8 Hz); 6.22 (1 H, br. s.); 4.24 (2 H, d, J=2.5 Hz); 3.82 - 3.87 (5 H, m); 2.47 (2 H, m); 2.44 (3 H, s).

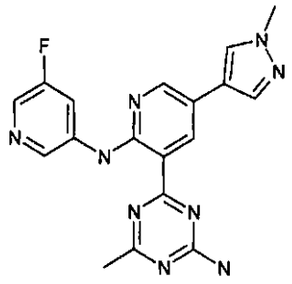
Ejemplo 257. 4-(5-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina

000526



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 246 usando 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 5-fluoropiridin-3-amina (Matrix Scientific), y se aisló como un sólido amorfo anaranjado (10%). m/z (ESI, ión +vo) 332.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.27 (1 H, s); 8.77 - 8.84 (2 H, m); 8.44 - 8.51 (2 H, m); 8.21 (1 H, d, J=2.5 Hz); 8.05 (1 H, br. s.); 7.91 (1 H, br. s.); 2.47 (3 H, s).

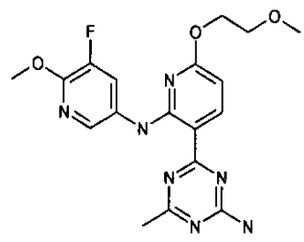
Ejemplo 258. 4-(2-(5-Fluoropiridin-3-ilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 247 usando 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Aldrich), y se aisló como un sólido amorfo café oscuro (82%). m/z (ESI, ión +vo) 378.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.27 (1 H, br. s.); 8.93 (1 H, br. s.); 8.84 (1 H, br. s.); 8.71 (1 H, br. s.); 8.58 (1 H, br. s.); 8.17 (2 H, br. s.); 8.00 (1 H, br. s.); 7.87 (2 H, br. s.); 3.90 (3 H, br. s.); 2.50 (3 H, s).

000527

EJEMPLO 259. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-(2-METOXIETOXI)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 2-FLUORO-6-(2-METOXIETOXI)PIRIDINA

El hidruro de sodio (60% en peso de dispersión en aceite mineral, 2.51 g, 62.8 mmol) (Aldrich) se agregó a una mezcla agitada de 2-metoxietanol anhidro (Aldrich, 2.87 mL, 36.4 mmol) y DMF (30 mL) a 0°C. Después de 30 min de agitación a 0°C la mezcla de reacción se volvió en un sólido blanco. Luego se trató con 2,6-difluoropiridina (3.00 mL, 33.1 mmol) (Aldrich) y permitió calentar hasta temperatura ambiente durante 1.5 h. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y agitó durante 1 h, dividió entre EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, secó ($MgSO_4$), filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (columna 40 g, 0-5% EtOAc en hexanos) para dar 2-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridina (3.0769 g, 17.98 mmol, 54 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente, viscoso. m/z (ESI, ión +vo) 172.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (1 H, q, J=8.2 Hz); 6.67 (1 H, dd, J=8.0, 1.0 Hz); 6.46 (1 H, dd, J=7.8, 2.3 Hz); 4.41 - 4.47 (2 H, m); 3.70 - 3.76 (2 H, m); 3.44 (3 H, s).

ETAPA 2: ACIDO 2-FLUORO-6-(2-METOXIETOXI)PIRIDIN-3-ILBORONICO

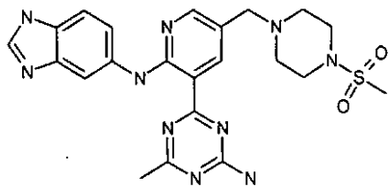
La 2-Fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridina (1.13 g, 6.60 mmol) en

THF (5 mL) se enfrió hasta -60°C y trató con solución de diisopropilamida de litio 2.0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (4.95 mL, 9.90 mmol) (Aldrich) y agitó a -60°C durante 1 h. La mezcla luego se trató con borato de triisopropilo (2.277 mL, 9.90 mmol) (Aldrich) y se permitió calentar hasta TA durante 30 min. Luego se apagó por la adición de una solución saturada de cloruro de amonio y agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL), secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. La purificación en el ISCO (columna 12 g, 5-100% EtOAc) da una mezcla de ácido 2-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilborónico (226 mg, 1.051 mmol, 15.92 % de rendimiento) y ácido 6-fluoro-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilborónico como un sólido semi-cristalino. m/z (ESI, ión +vo) 216.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-(2-METOXIETOXI)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

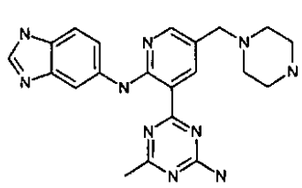
El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 254 usando 4-(2-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem), y se aisló como polvo amorfo amarillo (4.9%). m/z (ESI, ión +vo) 402.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d4-MeOH) δ 12.15 (1 H, br. s.); 8.77 (1 H, d, J=8.6 Hz); 8.32 (1 H, br. s.); 8.15 (1 H, br. s.); 6.30 (1 H, s); 3.98 (3 H, s); 3.72 (2 H, br. s.); 3.37 (4 H, s); 2.44 (4 H, s).

EJEMPLO 260. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 246 usando 4-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-amina y regioisómeros de 1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-6-amina, y se aisló como sólido amorfo amarillo (5.5%). m/z (ESI, ión +vo) 495.2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.29 (1 H, br. s.); 12.04 (1 H, br. s.); 8.72 (1 H, d, J=2.5 Hz); 8.39 (1 H, br. s.); 8.25 (1 H, d, J=2.3 Hz); 8.11 (1 H, s); 7.80 - 7.86 (1 H, m); 7.72 (1 H, br. s.); 7.51 (1 H, br. s.); 7.37 (1 H, br. s.); 3.50 (2 H, s); 3.11 (4 H, d, J=4.5 Hz); 2.87 (3 H, s); 2.50 (4 H, s); 2.47 (3 H, s).

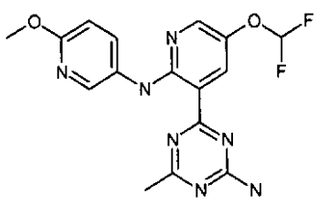
EJEMPLO 261. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(PIPERAZIN-1-ILMETIL)PIRIDIN-2-IL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-AMINA



El compuesto del título también se formó durante la síntesis de N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-

(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (Ejemplo 260), y se aisló como un sólido amorfo amarilloO (3.1%). m/z (ESI, ión +vo) 417.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d4-MeOH) δ 8.84 (1 H, d, J=2.3 Hz); 8.23 (1 H, d, J=1.6 Hz); 8.17 (1 H, d, J=2.3 Hz); 8.08 (1 H, s); 7.55 (1 H, d, J=8.8 Hz); 7.36 (1 H, dd, J=8.7, 1.7 Hz); 3.48 (2 H, s); 2.83 (4 H, t, J=4.9 Hz); 2.63 (2 H, s); 2.49 (6 H, s).

EJEMPLO 262. 4-(5-(DIFLUOROMETOXI)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 5-(BENCILOXI)-2-FLUOROPIRIDINA

Una solución de 2-fluoro-5-hidroxipiridina (Combi-block) (1.00 g, 8.84 mmol) en DMF (12 mL) se trató con hidruro de sodio, 60% de dispersión en aceite mineral (Alfa-Aesar) (0.88 g, 22.1 mmol) a ta bajo N_2. Después de la agitación durante 40 min, cloruro de bencilo (Aldrich) (3.05 mL, 26.5 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (Aldrich) (0.33 g, 0.88 mmol) se agregaron, y la mezcla de reacción se agitó durante unas 2 h adicionales. Agua (2 mL) se agregó para apagar la reacción, y la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ sat., salmuera, secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (120 g, acetona al 10% hasta 20% en hexanos) para dar el

000531

producto como un líquido incoloro (1.32 g). m/z (ESI, ión +vo) 204.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (br. s., 1 H); 7.32 - 7.51 (m, 6 H); 6.86 (dd, J=8.84, 3.29 Hz, 1 H); 5.10 (s, 2 H).

ETAPA 2: ACIDO 5-(BENCILOXI)-2-FLUOROPIRIDIN-3-ILBORONICO

Una solución de diisopropilamina (Aldrich) (0.33 mL, 2.16 mmol) en THF (5 mL) se enfrió hasta 0°C y trató con n-butilitio (Aldrich) (0.94 mL, 2.36 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min y luego se enfrió hasta -78°C. 5-(Benciloxi)-2-fluoropiridina (Aldrich) (0.200 g, 0.982 mmol) en THF (3 mL) se agregó gota a gota y la solución se agitó a -78°C durante 40 min antes se trató con borato de triisopropilo (Aldrich) (0.50 mL, 2.16 mmol) en THF (2 mL). Después de la adición, el baño de enfriamiento se removió y la mezcla de reacción lentamente calentó hasta ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con NaOH al 5% (10 mL). La capa acuosa se separó e hizo ácida hasta pH 5 usando HCl 5 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron para dar el producto crudo como un sólido amarillo (0.210 g). m/z (ESI, ión +vo) 248.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, d4-MeOH) δ 6.60 (br. s., 1 H); 6.36 (br. s., 1 H); 6.00 - 6.24 (m, 5 H); 3.87 (s, 2 H).

ETAPA 3: 4-(5-(BENCILOXI)-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.150 g, 0.390 mmol), ácido 5-(benciloxi)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (0.107 g, 0.432 mmol), Amphos (Aldrich) (0.014 g, 0.020 mmol), acetato de potasio (Strem) (0.119 g, 1.22 mmol), EtOH (3 mL), y agua (0.3 mL) se selló bajo

N_2 y calentó en un microondas a 100°C durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, EtOAc al 10% hasta 20% en hexanos) para dar el producto como un sólido blanco (0.090 g). m/z (ESI, ión +vo) 552.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, J=7.31 Hz, 1 H); 8.01 (br. s., 1 H); 7.31 - 7.48 (m, 5 H); 7.23 (d, J=7.89 Hz, 4 H); 6.87 (t, J=7.60 Hz, 4 H); 5.13 (s, 2 H); 4.81 (d, J=6.28 Hz, 3 H); 3.81 (d, J=8.33 Hz, 6 H); 2.55 (s, 3 H).

ETAPA 4: 5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-OL

Una solución de 4-(5-(benciloxi)-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.080 g, 0.145 mmol) en EtOAc (8 mL) bajo gas N_2 se trató con paladio al 10% en carbono (Aldrich) (7.72 mg, 0.073 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 y luego agitó a ta bajo H_2 durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de Celite® (tierra diatomácea). El filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (12 g, acetona al 20% hasta 30% en hexanos) para dar el producto como un sólido blanco (0.050 g). m/z (ESI, ión +vo) 462.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (dd, J=7.60, 3.07 Hz, 1 H); 7.89 (br. s., 1 H); 7.23 (d, J=6.43 Hz, 4 H); 6.87 (t, J=7.53 Hz, 4 H); 5.78 (br. s., 1 H); 4.82 (s, 4 H); 3.81 (d, J=4.82 Hz, 6 H); 2.55 (s, 3 H).

ETAPA 5: 4-(5-(DIFLUOROMETOXI)-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

000533

Una solución de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-ol (0.050 g, 0.108 mmol) en DMF (3 mL) se trató con 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (Aldrich) (0.033 g, 0.217 mmol) y carbonato de cesio (Aldrich) (0.053 g, 0.163 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C bajo N_2 durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, secó sobre $MgSO_4$ y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (12 g, EtOAc al 10% hasta 20% en hexanos) para dar el producto como un sólido blanco (0.030 g). m/z (ESI, ión +vo) 512.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, J=7.45 Hz, 1 H); 8.18 (br. s., 1 H); 7.23 (d, J=7.89 Hz, 4 H); 6.87 (t, J=7.60 Hz, 4 H); 6.23 - 6.83 (m, 1 H); 4.82 (d, J=8.04 Hz, 4 H); 3.81 (d, J=4.82 Hz, 6 H); 2.55 (s, 3 H).

ETAPA 6: 4-(5-(DIFLUOROMETOXI)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

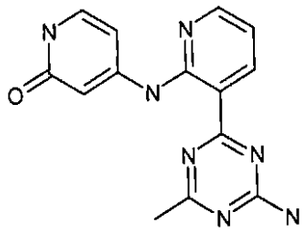
Una solución de 4-(5-(difluorometoxi)-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.030 g, 0.059 mmol) y 5-amino-2-metoxipiridina (Aldrich) (8.06 µL, 0.065 mmol), en THF (1 mL) se enfrió hasta 0°C bajo N_2 y trató con bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1.0 M en tetrahidrofurano (Aldrich) (0.039 mL, 0.235 mmol). La mezcla rojo oscuro se agitó a 0°C durante 1 h y luego dividió entre EtOAc y NH_4Cl sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo

se purificó por cromatografía de columna (12 g, EtOAc al 10% hasta 20% en hexanos) para dar el producto como un sólido amarillo (0.022 g). m/z (ESI, ión +vo) 616.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.65 (s, 1 H); 8.63 (br. s., 1 H); 8.26 (s, 1 H); 8.17 (br. s., 1 H); 7.89 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 7.11 - 7.25 (m, 4 H); 6.78 - 6.95 (m, 4 H); 6.72 (d, J=8.77 Hz, 1 H); 6.11 - 6.69 (m, 1 H); 4.74 - 4.93 (m, 4 H); 3.94 (s, 3 H); 3.81 (d, J=8.48 Hz, 6 H); 2.59 (s, 3 H).

ETAPA 7: 4-(5-(DIFLUOROMETOXI)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(5-(difluorometoxi)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.022 g, 0.036 mmol) en ácido trifluoroacético (Aldrich) (0.531 mL, 7.15 mmol) y ácido trifluorometan sulfónico (TCI) (3.16 µL, 0.036 mmol) se calentó a 80°C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó primero con $NaHCO_3$ sat. (8 mL) luego se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (12 g, acetona al 10% hasta 20% en hexanos) para dar el producto como un sólido amarillo (0.010g). m/z (ESI, ión +vo) 376.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.65 (s, 1 H); 8.67 (br. s., 1 H); 8.35 (br. s., 1 H); 8.20 (br. s., 1 H); 8.09 (d, J=9.94 Hz, 1 H); 6.79 (d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.11 - 6.75 (m, 1 H); 5.41 (br. s., 2 H); 3.95 (s, 3 H); 2.58 (s, 3 H).

EJEMPLO 263. 4-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA



ETAPA 1: 2-(4-METOXIBENCILOXI)PIRIDIN-4-AMINA

Una solución de 4-amino-2-Cloropiridina (Aldrich) (1.000 g, 7.78 mmol) en alcohol 4-metoxibencílico (Fluka) (9.66 mL, 78 mmol) se trató con hidróxido de sodio (J.T. Baker) (0.584 mL, 31.1 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (Aldrich) (0.287 g, 0.778 mmol). La mezcla resultante se calentó a 160°C bajo N_2 durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (120 g, acetona al 20% hasta 30% en hexanos) para dar el producto como un sólido blanco (1.32 g). m/z (ESI, ión +vo) 231.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, J=5.70 Hz, 1 H); 7.38 (d, J=8.18 Hz, 2 H); 6.91 (d, J=8.48 Hz, 2 H); 6.22 (d, J=7.02 Hz, 1 H); 5.99 (s, 1 H); 5.27 (s, 2 H); 4.04 (br. s., 2 H); 3.82 (s, 3 H).

ETAPA 2: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(2-(4-METOXIBENCILOXI)PIRIDIN-4-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 2-(4-metoxibenciloxi)piridin-4-amina (0.500 g, 2.171 mmol) en THF (10 mL) se enfrió hasta 0°C bajo N_2.

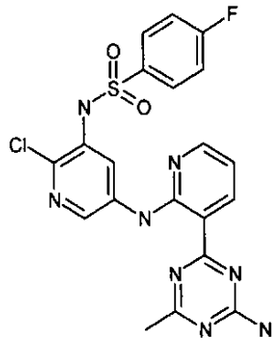
Bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1.0 M en tetrahidrofurano (Aldrich) (6.51 mL, 6.51 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. 4-(2-Fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.161 g, 2.61 mmol) se agregó a esta mezcla de reacción. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min y luego removió del baño de hielo y agitó durante 2 h a ta. La reacción se apagó con agua. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y NH4Cl sat. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, secó sobre $MgSO_4$ y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (120 g, EtOAc al 20% hasta 30% en hexanos) para dar el producto como un sólido blanco (0.950 g). m/z (ESI, ión +vo) 656.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.36 (s, 1 H); 8.85 (d, J=7.75 Hz, 1 H); 8.40 (d, J=4.38 Hz, 1 H); 7.98 (d, J=5.41 Hz, 1 H); 7.50 (s, 1 H); 7.43 (d, J=8.33 Hz, 2 H); 7.21 (d, J=8.18 Hz, 4 H); 7.02 (d, J=4.38 Hz, 1 H); 6.73 - 6.98 (m, 7 H); 5.32 (s, 2 H); 4.85 (br. s., 4 H); 3.69 - 3.96 (m, 9 H); 2.62 (s, 3 H).

ETAPA 3: 4-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA

Una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(2-(4-metoxibenciloxi)piridin-4-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.120 g, 0.183 mmol) en ácido trifluoroacético (Aldrich) (1.631 mL, 21.96 mmol) y ácido trifluorometan sulfónico (TCI) (0.810 mL, 9.15 mmol) se calentó a 80°C en un tubo sellado durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. El precipitado se recolectó por filtración. El precipitado se purificó por HPLC prep para dar el producto como un sólido blanco

(0.010 g). m/z (ESI, ión +vo) 296.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 12.14 (s, 1 H); 10.94 (br. s., 1 H); 8.81 (d, J=6.87 Hz, 1 H); 8.46 (d, J=4.09 Hz, 1 H); 7.66 - 8.04 (m, 2 H); 7.24 (d, J=7.31 Hz, 1 H); 7.19 (s, 1 H); 7.08 (dd, J=7.97, 4.75 Hz, 1 H); 6.53 (d, J=5.70 Hz, 1 H); 2.44 (s, 3 H).

EJEMPLO 264. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-4-FLUOROBENCENSULFONAMIDA



ETAPA 1: N-(2-CLORO-5-(DIFENILMETILENAMINO)PIRIDIN-3-IL)-4-FLUOROBENCENSULFONAMIDA

Una mezcla de N-(5-bromo-2-Cloropiridin-3-il)-4-fluorobencensulfonamida (Inogent, Inc.) (1.000 g, 2.74 mmol), acetato de paladio (II) (Aldrich) (0.035 g, 0.156 mmol), (difenilfosfino)xanteno (Acros) (0.176 g, 0.304 mmol), tert-butóxido de sodio (Fluka) (0.620 g, 6.45 mmol), tolueno (10 mL), y benzofenona imina (Aldrich) (0.459 mL, 2.74 mmol) se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 6 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y Tris HCl (1 M, pH 7). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (120 g, acetona al 10% hasta 20% en hexanos) para dar el producto como un sólido

amarillo (0.520 g). m/z (ESI, ión +vo) 466.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, J=7.45 Hz, 2 H); 7.61 (d, J=2.05 Hz, 1 H); 7.50 - 7.59 (m, 3 H); 7.40 - 7.49 (m, 3 H); 7.35 (br. s., 3 H); 7.03 - 7.17 (m, 4 H); 6.73 (br. s., 1 H).

ETAPA 2: N-(5-AMINO-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-4-FLUOROBENCENSULFONAMIDA

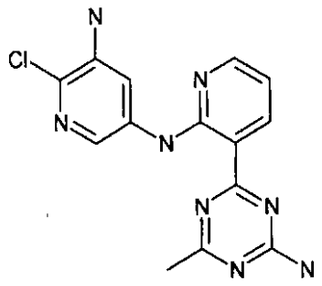
Una solución de N-(2-cloro-5-(difenilmetilenamino)piridin-3-il)-4-fluorobencensulfonamida (0.520 g, 1.116 mmol) en THF (8 mL) y ácido clorhídrico, 2 N (J.T. Baker) (0.837 mL, 1.674 mmol) se agitó a ta en un tubo sellado durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (80 g, acetona al 20% hasta 40% en hexanos) para dar el producto como un sólido amarillo (0.270 g). m/z (ESI, ión +vo) 302.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (dd, J=8.77, 4.97 Hz, 2 H); 7.61 (d, J=2.63 Hz, 1 H); 7.34 (d, J=2.48 Hz, 1 H); 7.16 (t, J=8.48 Hz, 2 H); 6.82 (br. s., 1 H); 3.84 (br. s., 2 H).

ETAPA 3: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-4-FLUOROBENCENSULFONAMIDA

Una solución de N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)-4-fluorobencensulfonamida (0.124 g, 0.409 mmol) en THF (5 mL) se enfrió hasta 0°C bajo N_2. Bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1.0 M en tetrahidrofurano (Aldrich) (1.706 mL, 1.706 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. 4-(2-Fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.070 g, 0.341 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0°C

durante 10 min. La mezcla de reacción luego se agitó a ta durante 20 h. La reacción se apagó con NH_4Cl sat. y la mezcla resultante se dividió entre $NaHCO_3$ sat. y $CHCl_3$. La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y concentraron. El residuo se hizo básico usando $NaHCO_3$ sat. (10 mL). La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron para dar el producto como un sólido amarillo (0.050 g). m/z (ESI, ión +vo) 486.8 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.38 (s, 1 H); 8.74 - 9.01 (m, 2 H); 8.44 (d, J=3.22 Hz, 1 H); 8.39 (d, J=2.34 Hz, 1 H); 7.95 (dd, J=8.62, 5.12 Hz, 2 H); 7.15 (t, J=8.48 Hz, 2 H); 6.86 - 7.03 (m, 2 H); 5.43 (br. s., 2 H); 2.60 (s, 3 H).

EJEMPLO 265. N5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)-2-CLOROPIRIDIN-3,5-DIAMINA



ETAPA 1: N-(5-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-4-FLUOROBENCENSULFONAMIDA

Una mezcla de N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)-4-fluorobencensulfonamida (0.08 g, 0.265 mmol) en THF (5 mL) se

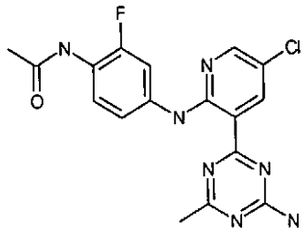
enfrió hasta 0°C bajo N_2. Bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1.0 M en tetrahidrofurano (Aldrich) (0.795 mL, 0.795 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min antes 4-(2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.142 g, 0.318 mmol) se agregó. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min luego se removió del baño de hielo y agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se apagó con agua. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y NH_4Cl sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, acetona al 20% hasta 30% en hexanos) para dar el producto como un sólido amarillo (0.090 g). m/z (ESI, ión +vo) 727.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.48 (s, 1 H); 8.78 - 8.95 (m, 2 H); 8.41 (d, J=3.51 Hz, 1 H); 8.27 (s, 1 H); 7.93 (dd, J=8.62, 4.97 Hz, 2 H); 7.22 (d, J=6.58 Hz, 4 H); 7.14 (t, J=8.48 Hz, 2 H); 6.77 - 6.97 (m, 6 H); 4.85 (d, J=3.36 Hz, 4 H); 3.81 (d, J=5.12 Hz, 6 H); 2.61 (s, 3 H).

ETAPA 2: N5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)-2-CLOROPIRIDIN-3,5-DIAMINA

Una solución de N-(5-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)-2-Cloropiridin-3-il)-4-fluorobencensulfonamida (0.087 g, 0.120 mmol) en ácido trifluoroacético (Aldrich) (0.622 mL, 8.37 mmol) y ácido trifluorometan sulfónico (TCI) (0.265 mL, 2.99 mmol). Se calentó a 80°C en un tubo sellado durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó primero con $NaHCO_3$ sat. y luego se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

agua, salmuera, secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, acetona al 20% hasta 30% en hexanos) para dar el producto como un sólido blanco (0.025 g). m/z (ESI, ión +vo) 329.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) δ 12.01 (s, 1 H); 8.79 (d, J=7.16 Hz, 1 H); 8.37 (d, J=4.39 Hz, 1 H); 7.96 (s, 2 H); 7.61 - 7.88 (m, 2 H); 6.96 (dd, J=7.89, 4.82 Hz, 1 H); 5.48 (s, 2 H); 2.45 (s, 3 H).

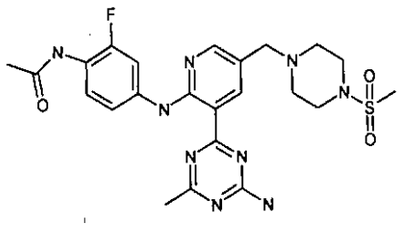
EJEMPLO 266. N-(4-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)-2-FLUOROFENIL)ACETAMIDA



Una mezcla de N-(4-amino-2-fluorofenil)acetamida (0.084 g, 0.501 mmol) en THF (5 mL) se enfrió hasta 0°C bajo N_2. Bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1.0 M en tetrahidrofurano (Aldrich) (0.487 mL, 2.504 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min antes 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.100 g, 0.417 mmol) se agregó. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min y luego se removió del baño de hielo y agitó durante 2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl sat. La mezcla resultante se dividió entre solución amortiguadora pH 7 (1 M TRIS-HCl) y $CHCl_3$. La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y el solvente se removió in

vacuo. El residuo se hizo básico usando $NaHCO_3$ sat. (10 mL). La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron para dar el producto como un sólido café (40 mg). m/z (ESI, ión +vo) 388.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.08 (s, 1 H); 9.63 (s, 1 H); 8.75 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.43 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 7.93 - 8.06 (m, 2 H); 7.88 (br. s., 1 H); 7.71 (t, J=8.80 Hz, 1 H); 7.45 (dd, J=8.80, 1.76 Hz, 1 H); 2.45 (s, 3 H); 2.06 (s, 3 H).

EJEMPLO 267. N-(4-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-FLUOROFENIL)ACETAMIDA



ETAPA 1: N-(4-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-FLUOROFENIL)ACETAMIDA

Una mezcla de N-(4-amino-2-fluorofenil)acetamida (0.110 g, 0.654 mmol) en THF (5 mL) se enfrió hasta 0°C bajo N_2. Bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1.0 M en tetrahidrofurano (Aldrich) (0.636 mL, 3.27 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min antes 4-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.447 g, 0.720 mmol) se agregó. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min, y luego el baño de hielo se removió y se continuó agitando durante

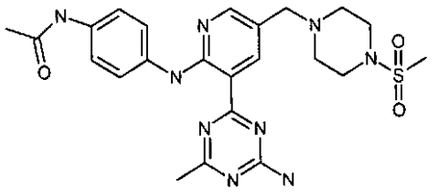
2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl sat. La mezcla resultante se dividió entre solución amortiguadora pH 7 (1 M TRIS-HCl) y $CHCl_3$. La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, MeOH al 3% y EtOAc al 12% en DCM) para dar el producto como un sólido amarillo (0.125 g). m/z (ESI, ión +vo) 770.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.99 (br. s., 1 H); 8.73 (s, 1 H); 8.28 (s, 1 H); 8.02 - 8.16 (m, 1 H); 7.91 (s, 1 H); 7.22 (d, J=7.45 Hz, 5 H); 6.96 (d, J=8.33 Hz, 1 H); 6.88 (d, J=8.18 Hz, 4 H); 4.86 (br. s., 4 H); 3.81 (d, J=2.92 Hz, 6 H); 3.52 (s, 2 H); 3.19 (br. s., 4 H); 2.72 (s, 3 H); 2.61 (s, 3 H); 2.48 - 2.59 (m, 4 H); 2.21 (s, 3 H).

ETAPA 2: N-(4-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-FLUOROFENIL)ACETAMIDA

Una solución de N-(4-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida (0.125 g, 0.162 mmol) en ácido trifluoroacético (Aldrich) (1.206 mL, 16.24 mmol) y ácido trifluorometan sulfónico (TCI) (0.431 mL, 4.87 mmol) se agitó a ta en un tubo sellado durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó primero con $NaHCO_3$ sat. y luego se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (120 g, MeOH al 3% en DCM) para dar el producto como un sólido amarillo (0.070 g). m/z (ESI, ión +vo) 530. $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.03 (s, 1 H); 8.73 (s, 1

H); 8.31 (s, 1 H); 8.19 (t, J=8.70 Hz, 1 H); 8.07 (d, J=13.74 Hz, 1 H); 7.15 (d, J=9.50 Hz, 1 H); 5.44 (br. s., 2 H); 3.54 (s, 2 H); 3.27 (br. s., 4 H); 2.79 (s, 3 H); 2.60 (s, 7 H); 2.22 (s, 3 H).

EJEMPLO 268. N-(4-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENIL)ACETAMIDA



ETAPA 1: N-(4-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENIL)ACETAMIDA

Una solución de 4'-aminoacetanilida (0.097 g, 0.643 mmol) en THF (5 mL) se enfrió hasta 0°C bajo N_2. Bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1.0 M en tetrahidrofurano (Aldrich) (0.313 mL, 1.608 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min antes 4-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.200 g, 0.322 mmol) se agregó. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min, y luego el baño de hielo se removió y se continuó agitando durante 2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl sat. La mezcla resultante se dividió entre solución amortiguadora pH 7 (1 M TRIS-HCl) y $CHCl_3$. La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto

000545

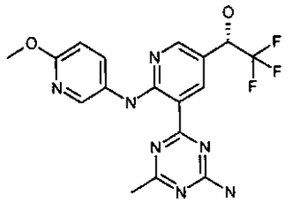
crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, MeOH al 3% y EtOAc al 12% en DCM) para dar el producto como un sólido amarillo (0.140 g). m/z (ESI, ión +vo) 752.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.82 (s, 1 H); 8.72 (s, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 7.54 (d, J=8.48 Hz, 2 H); 7.40 (d, J=8.62 Hz, 2 H); 7.22 (d, J=7.75 Hz, 4 H); 7.07 (br. s., 1 H); 6.87 (dd, J=8.18, 4.09 Hz, 4 H); 4.85 (d, J=4.68 Hz, 4 H); 3.81 (d, J=3.95 Hz, 6 H); 3.51 (s, 2 H); 3.19 (br. s., 4 H); 2.71 (s, 3 H); 2.60 (s, 3 H); 2.44 - 2.58 (m, 4 H); 2.18 (s, 3 H).

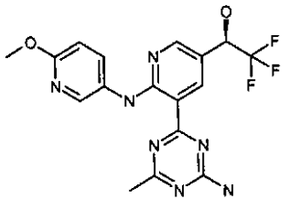
ETAPA 2: N-(4-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)FENIL)ACETAMIDA

Una solución de N-(4-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)fenil)acetamida (0.140 g, 0.186 mmol) en ácido trifluoroacético (Aldrich) (1.383 mL, 18.62 mmol) y ácido trifluorometan sulfónico (TCI) (0.494 mL, 5.59 mmol) se agitó a ta en un tubo sellado durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó primero con $NaHCO_3$ sat. luego se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (120 g, MeOH al 4% en DCM) para dar el producto como un sólido amarillo (0.070 g). m/z (ESI, ión +vo) 512.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.85 (s, 1 H); 8.72 (s, 1 H); 8.28 (d, J=0.73 Hz, 1 H); 7.68 (s, 2 H); 7.48 (d, J=8.48 Hz, 2 H); 7.12 (br. s., 1 H); 5.43 (br. s., 2 H); 3.53 (s, 2 H); 3.26 (br. s., 4 H); 2.78 (s, 3 H); 2.59 (s, 7 H); 2.19 (s, 3 H).

000546

EJEMPLO 269. (R,S)-1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2,2,2-TRIFLUOROETANOL



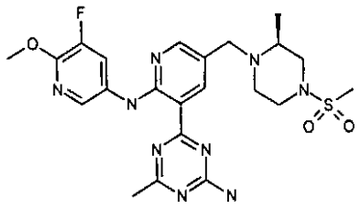


Una solución agitada de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (130 mg, 0.225 mmol) en DMF (2.00 mL, 25.8 mmol) se trató con CsF (34.2 mg, 0.225 mmol) seguido por trimetil(trifluorometil)silano (96 mg, 0.675 mmol) a 0°C durante 10 min y luego se permitió calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (ac) y agua (10 mL cada uno) y diluyó con acetato de etilo (5 mL). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron. El residuo se tomó en TFA (3 mL) y un par de gotas de TfOH se agregaron. La mezcla se calentó a 75°C durante 4 h y luego se enfrió hasta ta y concentró. El residuo se volvió a disolver en MeOH al 5% en DCM (p/NH_3), concentró con SiO_2, y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (DCM puro → MeOH al 5 % en DCM) para dar el producto (9.3 mg, 10%) como un sólido

000547

amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 408 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.87 (s, 1 H); 8.92 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.53 (d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.35 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.15 (dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.92 (br. s., 1 H); 7.76 (br. s., 1 H); 6.93 (d, J=5.48 Hz, 1 H); 6.84 (d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.09 - 5.35 (m, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H).

EJEMPLO 270. (S)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. (S)-((4-(TERT-BUTOXICARBONIL)-2-METILPIPERAZIN-1-IL)METIL)TRIFLUOROBORATO DE POTASIO

Una mezcla de (bromometil)trifluoroborato de potasio (Aldrich, 1.20 g, 5.38 mmol) y 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (Aldrich, 1.131 g, 5.65 mmol) en THF (7.00 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 24 h. La mezcla se permitió enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró in vacuo. El residuo se volvió a disolver en acetona (125 mL) y trató con K_2CO_3 (1 eq). La suspensión se agitó durante 30 min y luego filtró a través de un tapón pequeño de Celite® (tierra diatomácea). La torta filtro se lavó con acetona adicional, y los filtrados orgánicos combinados se concentraron para dar el producto crudo como una espuma incolora (1.51 g, 88%). El material puro se obtuvo como un polvo beige al agregar acetona-

000548

éter (2:1) a la espuma y luego lentamente agregar hexanos mientras que sonicó la mezscla. ^{19}F-RMN (377 MHz, d_6-acetona) δ -141.28.

ETAPA 2. 4-(5-CLORO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-3-ilborónico (Combi Blocks, 2.507 g, 14.30 mmol), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (5.24 g, 13.62 mmol), bis-(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (0.482 g, 0.681 mmol), y acetato de potasio (4.10 g, 41.8 mmol) en etanol (100 mL) y agua (10 mL) se desgasificó y agitó bajo N_2 a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, concentró in vacuo, y el residuo se dividió entre agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc / hexanos al 15 hasta 50%) da 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.62 g, 7.54 mmol, 55.4 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 480 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)METIL)-3-METILPIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (S)-TERT-BUTILO

Una mezcla de 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (8.99 g, 18.73 mmol), (S)-((4-(tert-Butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-

000549

il)metil)trifluoroborato de potasio (6.00 g, 18.73 mmol), diacetoxipaladio (0.210 g, 0.937 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.893 g, 1.873 mmol), y carbonato de cesio (18.31 g, 56.2 mmol) en THF (100 mL) y agua (10.0 mL) se calentó a 80°C durante la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de un tapón pequeño de Celite® (tierra diatomácea), lavado con EtOAc (3 x 30 mL). Los filtrados orgánicos combinados se concentraron y purificaron por cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo / hexanos al 5% hasta 50%) para dar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (10.39 g, 15.80 mmol, 84 % de rendimiento) como una espuma amarillo pálido. m/z (ESI, ión +vo) 658 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. (S)-4-(2-FLUORO-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución agitada de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (10.386 g, 15.79 mmol) en DCM (25.0 mL, 389 mmol) se enfrió en un baño de hielo y lentamente trató con TFA (25.0 mL, 324 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo pegajoso se tomó en DCM (100 mL) y enfrió hasta -45°C. TEA (22.0 mL, 158 mmol) luego se agregó por medio de embudo adicional, seguido por adición lenta de cloruro de metansulfonilo (6.15 mL, 79 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla heterogénea se agitó a -30°C durante 30 min y luego se apagó con

agua y NH_4Cl (ac) (50 mL cada uno). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar (S)-4-(2-fluoro-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (13.6 g crudo) como una espuma amarillo pálido, la cual se tomó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z (ESI, ión +vo) 636 $(M+H)^+$.

ETAPA 5. (S)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (3.34 g, 23.53 mmol) y (S)-4-(2-fluoro-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (13.6 g crudo de la etapa previa) en THF (150 mL) a -10°C se trató gota a gota con LiHMDS (1.0 M en THF, Aldrich; 64.2 mL, 64.2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se apagó con agua y NH_4Cl (ac) saturado (100 mL cada uno) y diluyó con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se separó, y los sólidos precipitados se recolectaron por filtración. La capa orgánica filtrada luego se concentró a volumen mínimo, y el sólido amarillo-tono café precipitado se recolectó por filtración y lavó con una cantidad mínima de EtOAc. Todos los sólidos recolectados luego se combinaron, se hicieron en mezcla espesa en isopropanol, se recolectaron por filtración, y secaron in vacuo para dar (S)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-

000551

il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (9.678 g, 81% durante 2 etapas) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 758 $(M+H)^+$.

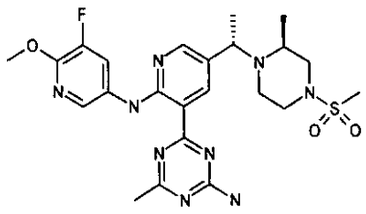
ETAPA 6. (S)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de (S)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (9.6775 g, 12.77 mmol) en TFA (65 mL) se trató gota a gota con ácido trifluorometansulfónico (5.67 mL, 63.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 70°C. El material volátil se removió in vacuo, y el aceite pegajoso residual se enfrió hasta 0°C (baño de hielo externo). Alrededor de 100g de hielo se agregó, y la mezcla se apagó cuidadosamente con NaOH 1 N (ac) hasta que se hizo básica ligeramente. La mezcla se agitó durante la noche, y el precipitado amarillo resultante se recolectó por filtración y lavó con isopropanol (100 mL). El sólido amarillo recolectado se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, (amoniaco 2.0 M en MeOH) / DCM al 0% hasta 5%, seguido por repurificación en gel de sílice, DCM hasta EtOAc / DCM al 40% hasta EtOAc) para proporcionar un sólido amarillo. Este sólido se lavó con tolueno caliente varias veces para dar (S)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.808 g, 58%) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 518 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 8.67 - 8.75 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d,

000552

J = 12.91 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 3.12 - 3.30 (m, 3H), 2.90 (d, J = 14.28 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.65 - 2.78 (m, 2H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.13 - 2.28 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.06 Hz, 3H).

EJEMPLO 271. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((S)-1-((S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANONA

Una mezcla agitada de 4-(5-cloro-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 313, Etapa 2; 0.6020 g, 1.000 mmol), mezcla X-Phos-Pd(OAc)$_2$ re-molida (1:1, 0.070 g, 0.100 mmol), y fluoruro de cesio (0.129 mL, 3.50 mmol) en 1,4-dioxano (5.00 mL, 58.5 mmol) se trató con tributil(1-etoxivinil)estaño (0.507 mL, 1.500 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se selló y calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y pasó a través de un tapón pequeño de Celite® (tierra diatomácea). La torta filtro se lavó con EtOAc (3 x 20 mL) y los filtrados combinados se concentraron in vacuo. El residuo se cargó en

000553

columna corta de gel de sílice, los subproductos delgados se eluyeron con DCM, y el producto deseado luego se eluyó con MeOH/DCM al 5% para dar una mezcla de producto deseado y una cantidad pequeña de producto desclorado. La purificación cromatográfica de este mezcla (gel de sílice, EtOAc / hexanos al 0% hasta 30%) da 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (0.482 g, 0.791 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. m/z (ESI, ión positivo) 610 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANOL

Una solución agitada de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (0.1350 g, 0.221 mmol) en THF (5.00 mL) se trató con borohidruro de sodio (0.042 g, 1.107 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min antes se permitió calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión resultante se apagó con NaOH acuoso 1 N, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanol, el cual se usó directamente sin purificación adicional.

ETAPA 3: METANSULFONATO DE 1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-

000551

ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETILO

Una solución de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanol (0.4361 g, 0.713 mmol) en DCM (10.00 mL) a 0°C se trató con Et_3N (0.298 mL, 2.139 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.139 mL, 1.782 mmol).

La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h y luego se apagó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl 1 N (ac), $NaHCO_3$ acuoso saturado, y salmuera. Las capas orgánicas combinadas luego se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron para dar metansulfonato de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etilo crudo como un residuo amarillo el cual se usó directamente sin purificación adicional.

ETAPA 4: 4-((S)-1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETIL)-3-METILPIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (S)-TERT-BUTILO Y 4-((R)-1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETIL)-3-METILPIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (S)-TERT-BUTILO

Una solución agitada de metansulfonato de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etilo crudo (0.492 g, 0.713 mmol) en CH_3CN (10.00 mL, 191 mmol) se trató con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0.182 mL, 1.070 mmol) y 3-metilpiperazin-1-

000555

carboxilato de (S)-tert-butilo (Aldrich, st. Louis, MO, 0.186 g, 0.927 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla luego se permitió enfriar hasta temperatura ambiente, y la suspensión resultante se diluyó con agua y DCM (20 mL cada uno). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Todas las capas orgánicas luego se combinaron, lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, acetato de etilo / DCM al 0% hasta 15%, seguido por elución con MeOH / DCM al 5%) para dar los dos diaestereómeros separados 4-((S)-1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (primer diaestereómero eluido; 101 mg, 17.8%) y 4-((R)-1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (segundo diaestereómero eluido; 101 mg, 17.8%). Las estereoquímicas absoloutas de los dos diaestereómeros se determinaron por estructura de co-cristal del Ejemplo 272 (derivada del segundo diaestereómero eluido) en complejo con PI3Kγ a 2.9 Å de resolución. m/z (ESI, ión +vo) 794 $(M+H)^+$.

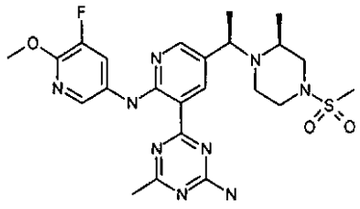
ETAPA 5: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((S)-1-((S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-((S)-1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-

tert-butilo (0.101 g, 0.127 mmol) (el primer diaestereómero eluido del Ejemplo 271, Etapa 4) en DCM (3.00 mL, 46.6 mmol) se trató con TFA (3.00 mL, 38.9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes se concentró para dar un aceite café. Este aceite se volvió a disolver en DCM (3.00 mL) y secuencial trató con Et_3N (0.089 mL, 0.636 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.030 mL, 0.382 mmol) (adición lenta) a -15°C, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción luego se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua. La capa acuosa separada se extrajo con DCM (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron. El producto crudo se trató con TFA (2.00 mL) y calentó a 80°C durante la noche. La mezcla resultante se permitió enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró in vacuo. El producto crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó de manera cromatográfica (gel de sílice, MeOH / DCM al 0% hasta 5%) para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((S)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (29 mg, 0.055 mmol, 42.9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 532 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) d 11.95 (s, 1 H); 8.74 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.27 - 8.46 (m, 3 H); 7.90 (br. s., 1 H); 7.77 (br. s., 1 H); 3.99 - 4.09 (m, 1 H); 3.93 (s, 3 H); 3.20 - 3.30 (m, 1 H); 2.94 - 3.11 (m, 2 H); 2.84 (s, 3 H); 2.75 - 2.84 (m, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 2.40 (dd, 1 H); 2.29 - 2.35 (m, 1 H); 1.28 (d, J=6.65 Hz, 3 H); 1.15 (d, J=6.26 Hz, 3 H).

000557

EJEMPLO 272. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((R)-1-((S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó de 4-((R)-1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (segundo diaestereómero eluido del Ejemplo 271, Etapa 4) en 59% de rendimiento como un sólido amarillo siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 271, Etapa 5. Las estereoquímicas absolutas en los centros quirales se confirmaron por estructura de co-cristal del Ejemplo 272 en complejo con PI3Kγ a 2.9 Å de resolución. m/z (ESI, ión +vo) 532 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) d 11.93 (s, 1 H); 8.72 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.35 - 8.45 (m, 2 H); 8.32 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.89 (br. s., 1 H); 7.76 (br. s., 1 H); 3.96 - 4.08 (m, 1 H); 3.93 (s, 3 H); 3.07 - 3.15 (m, 2 H); 3.05 (dd, J=10.86, 2.84 Hz, 1 H); 2.73 - 2.90 (m, 5 H); 2.51 - 2.55 (m, 2 H); 2.44 (s, 3 H); 1.37 (d, J=6.85 Hz, 3 H); 1.07 (d, J=6.06 Hz, 3 H).

El Ejemplo 272 también se preparó por las siguientes condiciones de secuencia de reacción:

ETAPA 1. (3S)-4-((1R)-1-(6-FLUORO-3-PIRIDINIL)ETIL)-3-METIL-1-PIPERAZINCARBOXILATO DE TERT-BUTILO

000555

Una mezcla de 5-(1-bromoetil)-2-fluoropiridina (Ejemplo 146, Etapa 2; 8.95 g, 43.9 mmol) y 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (9.22 g, 46.1 mmol) (CNH Technologies Inc.) en acetonitrilo (200 mL) se trató con K_2CO_3 (7.27 g, 52.6 mmol) y KI (1.456 g, 8.77 mmol). La mezcla se colocó en un baño de aceite pre-calentado (70°C) y permitió agitar bajo una atmósfera inerte durante la noche. El baño de calentamiento luego se removió y la mezcla de reacción se permitió enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 mL) y agua (300 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo (1 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con una solución de salmuera saturada, secaron sobre Na_2SO_4, filtraron, y concentraron. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía de columna (120 g de gel de sílice, EtOAc / hexanos al 0% hasta 40%) para proporcionar (3S)-4-((1R)-1-(6-fluoro-3-piridinil)etil)-3-metil-1-piperazincarboxilato de tert-butilo (5.02 g, 15.52 mmol, 35.4 % de rendimiento) (diaestereómero R_f inferior) como un aceite amarillo-anaranjado viscoso. m/z (ESI, +vo) 324.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 - 8.14 (m, 1 H); 7.75 (td, J = 8.0, 2.2 Hz, 1 H); 6.90 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1 H); 3.94 (br. s., 1 H,=); 3.55 (br. s., 1 H); 3.37 (br. s., 2 H); 3.20 (br. s., 1 H); 2.71 (ddd, J = 11.3, 7.6, 3.5 Hz, 1 H); 2.43 (dd, J = 9.6, 5.5 Hz, 2 H); 1.43 (s, 9 H); 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3 H).

ETAPA 2. ACIDO (5-((1R)-1-((2S)-4-(TERT-BUTOXICARBONIL)-2-METIL-1-PIPERAZINIL)ETIL)-2-FLUORO-3-PIRIDINIL)BORONICO

El n-Butilitio (2.5 M en hexanos; 7.23 mL, 18.07 mmol)

000556

agregó gota a gota a una solución de diisopropilamina (2.55 mL, 18.07 mmol) en 8 mL de THF a -40°C. La mezcla se agitó durante 1 h a -40°C. Esta solución se canuló en un matraz de fondo redondo de 250 mL de 3 cuellos que contienen una solución de (3S)-4-((1R)-1-(6-fluoro-3-piridinil)etil)-3-metil-1-piperazincarboxilato de tert-butilo (4.87 g, 15.06 mmol) en 60 mL de THF a -78°C. Después de 15 min a -78°C, borato de triisopropilo (Aldrich; 6.92 mL, 30.1 mmol) se agregó, y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 min y luego se permitió calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató posteriormente con NaOH 1 M (80 mL) y permitió agitar durante 20 min. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se descartó. La capa acuosa se trató con HCl al 10% (ac) hasta que se alcanzó un pH de alrededor de 5 hasta 6. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (20 mL) y la mezcla se extrajo con 8:2 EtOAc/MeOH (200 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y concentraron para dar ácido (5-((1R)-1-((2S)-4-(tert-Butoxicarbonil)-2-metil-1-piperazinil)etil)-2-fluoro-3-piridinil)borónico (5.01 g, 13.64 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. m/z (ESI, +vo) 368.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. (3S)-4-((1R)-1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUORO-3-PIRIDINIL)ETIL)-3-METIL-1-PIPERAZINCARBOXILATO DE TERT-BUTILO

Un matraz de fondo redonde de 1 L se cargó con ácido (5-((1R)-1-((2S)-4-(tert-Butoxicarbonil)-2-metil-1-piperazinil)etil)-2-fluoro-3-piridinil)borónico (11.90 g, 32.4 mmol), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-

amina (Ejemplo 51; 13.72 g, 35.6 mmol), KOAc (10.18 g, 104 mmol), Dioxano (180 mL), y agua (36.0 mL). Gas de nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla durante 10 min. Bis-(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (2.295 g, 3.24 mmol) se agregó y un condensador a reflujo se unió al matraz. La mezcla se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante la noche (17 h). Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, agua se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron, y concentraron. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía de columna (330 g de gel de sílice, EtOAc / hexanos al 5 % hasta 75 %) para dar (3S)-4-((1R)-1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoro-3-piridinil)etil)-3-metil-1-piperazincarboxilato de tert-butilo (13.35 g, 19.87 mmol, 61.3 % de rendimiento) como una espuma amarilla ligera. m/z (ESI, +vo) 672.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 - 8.46 (m, 1 H) 8.19 - 8.24 (m, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 4 H) 6.83 - 6.90 (m, 4 H) 4.82 (d, J = 11.93 Hz, 4 H) 3.97 - 4.07 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.80 (br s, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.31 - 3.44 (m, 2 H) 3.08 - 3.18 (m, 1 H) 2.69 - 2.77 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.42 - 2.48 (m, 2 H) 1.39 - 1.46 (m, 12 H) 1.00 (d, J = 6.26 Hz, 3 H).

ETAPA 4. 4-(2-FLUORO-5-((1R)-1-((2S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de (3S)-4-((1R)-1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoro-3-piridinil)etil)-3-metil-1-piperazincarboxilato de tert-butilo

(9.17 g, 13.65 mmol) en CH_2Cl_2 (136 mL) a 0°C se trató con TFA (52.6 mL, 682 mmol) (agregado durante 10 min). El baño de hielo luego se removió y la mezcla de reacción agitó a temperatura ambiente durante 90 min. El solvente se removió in vacuo con un baño de calentamiento a 25°C, proporcionando un aceite viscoso, el cual se enfrió hasta 0°C y diluyó con 150 mL de CH_2Cl_2. Hielo se agregó a la solución resultante, seguido por $NaHCO_3$ sólido con agitación rápida hasta que la efervescencia cesó. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL) y CH_2Cl_2 (150 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). Todas las capas orgánicas luego se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, y filtraron a través de un filtro ZAPCAP 0.45 µM (Whatman, Schleicher & Schuell). El filtrado luego se concentró hasta alrededor de 150 mL y enfrió hasta 0°C. NEt_3 (7.61 mL, 54.6 mmol) se agregó, seguido por cloruro de metansulfonilo (2.11 mL, 27.3 mmol). Después de 1 h a 0°C, $NaHCO_3$ acuoso saturado se agregó y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron, y concentraron. El material crudo se cargó eb una columna en gel de sílice (330 g) como una solución en CH_2Cl_2 y purificó por cromatografía de columna ((10% MeOH/EtOAc) / hexanos al 20% hasta 100%), la cual da 4-(2-fluoro-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (7.45 g, 11.47 mmol, 84 % de rendimiento) como una espuma blanca opaca. m/z (ESI, +vo) 650.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 - 8.47 (m, 1 H); 8.21 - 8.25 (m, 1 H); 7.20 - 7.25 (m, 4 H); 6.83 - 6.89 (m, 4 H); 4.81 (d, J = 8.61 Hz, 4 H); 4.02 (q, J = 6.78

Hz, 1 H); 3.81 (s, 3 H); 3.79 (s, 3 H); 3.28 - 3.35 (m, 1 H); 3.12 - 3.20 (m, 1 H); 3.05 - 3.10 (m, 1 H); 2.92 - 2.99 (m, 1 H); 2.87 (ddd, J = 11.44, 7.92, 3.33 Hz, 1 H); 2.70 (s, 3 H) 2.60 - 2.68 (m, 2 H) 2.55 (s, 3 H) 1.43 (d, J = 6.85 Hz, 3 H) 1.08 (d, J = 6.46 Hz, 3 H).

ETAPA 5. 4-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1R)-1-((2S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en THF, Aldrich; 9.23 mL, 9.23 mmol) se agregó gota a gota durante 5 min a una mezcla de 4-(2-fluoro-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (2.000 g, 3.08 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem, Inc., 0.656 g, 4.62 mmol) en THF (30.8 mL) a 0°C, y la solución café-rojiza resultante se agitó a 0°C durante 1 h. NH_4Cl saturado (ac., 50 mL) se agregó y la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (100 mL) y la mitad de NH_4Cl saturado (ac., 50 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, filtraron, y concentraron. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía de columna (80 g de gel de sílice, EtOAc al 0% hasta 100% / hexanos) da 4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.90 g, 2.461 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, +vo) 771.8 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz,

000563

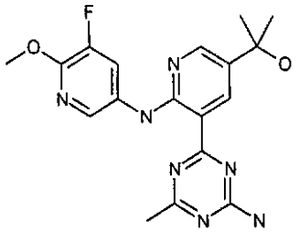
$CDCl_3$) δ 11.89 (s, 1 H); 8.69 - 8.73 (m, 1 H); 8.20 - 8.24 (m, 1 H); 8.08 (dt, J = 12.37, 1.05 Hz, 1 H); 7.95 - 7.98 (m, 1 H); 7.18 - 7.24 (m, 4 H); 6.82 - 6.90 (m, 4 H); 4.78 - 4.88 (m, 4 H); 4.01 (s, 3 H); 3.97 - 4.01 (m, 1 H); 3.81 (s, 3 H); 3.78 (s, 3 H); 3.18 - 3.20 (m, 1 H); 3.08 - 3.15 (m, 2 H); 2.75 - 2.87 (m, 2 H); 2.67 (s, 3 H); 2.56 - 2.63 (m, 1 H); 2.59 (s, 3H); 2.43 - 2.51 (m, 1 H); 1.40 (d, J = 6.85 Hz, 3 H); 1.07 (d, J = 6.26 Hz, 3 H).

ETAPA 6. 4-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1R)-1-((2S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (4.76 g, 6.17 mmol) en TFA (30.8 mL) se trató con ácido trifluorometansulfónico (3.12 mL, 35.1 mmol) por medio de una pipeta de vidrio. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla luego se permitió enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo café se enfrió en un baño de hielo, y hielo seguido por NaOH 1 M (ac., 60 mL) se agregaron para llevar el pH de la mezcla resultante hasta alrededor de 9. La mezcla espesa amarillo-café resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 75 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron. El producto crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía de columna (330 g de gel de sílice, (MeOH al 10% en EtOAc) / hexanos al 5% hasta 100%) para dar 2.87 g de un sólido amarillo oscuro. Este sólido se suspendió en 25 mL de EtOAc y agitó durante la noche a

temperatura ambiente. El sólido amarillo se filtró y lavó con EtOAc y luego secó bajo alto vacío mientras se calentó hasta 50°C para dar 4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (2.15 g, 4.19 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo brillantes. m/z (ESI, +vo) 532.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.93 (s, 1 H) 8.72 (dd, J = 2.05, 0.49 Hz, 1 H) 8.36 - 8.43 (m, 2 H) 8.32 (dd, J = 1.96, 0.59 Hz, 1 H) 7.88 (br. s, 1 H) 7.74 (br. s, 1 H) 3.96 - 4.01 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.12 (t, J = 5.09 Hz, 2 H) 3.04 (d, J = 0.39 Hz, 1 H) 2.77 - 2.89 (m, 5 H) 2.45 (s, 3 H) 1.37 (d, J = 6.85 Hz, 3 H) 1.07 (d, J = 6.26 Hz, 3 H).

EJEMPLO 273. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL



ETAPA 1: 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANONA

Una solución de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (Ejemplo 271; 332 mg, 0.54 mmol) en TFA (3 mL) se trató con TfOH (0.1 mL). La solución se calentó a 80°C en un baño de aceite durante 4 h, se permitió enfriar hasta temperatura ambiente, y concentró. El residuo oscuro se trató con unos pocos cubos de hielo seguido por $NaHCO_3$ sat. mientras se

000585

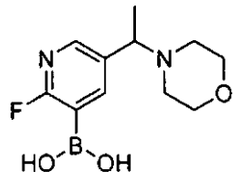
agitó rápidamente. El sólido amarillo precipitado se recolectó por filtración y enjuagó con agua (5 mL). El sólido amarillo se purificó por cromatografía instantánea eluido con MeOH al 1-15% en DCM para dar 1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (140 mg, 69%) como un sólido cristalino amarillo brillante. m/z (ESI, ión +vo) 460 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.38 (br., 1 H); 9.26 (d, J = 2.2 Hz, 1 H); 8.96 (d, J = 2.2 Hz, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 8.35 (dd, J = 12.3, 1.6 Hz, 1 H); 8.00 (s, 1 H); 7.83 (s, 1 H); 3.96 (s, 3 H); 2.57 (s, 3 H); 2.46 (s, 3 H).

ETAPA 2: 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL

Una suspensión de 1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (140 mg, 0.38 mmol) en THF (2 mL) a 0°C se trató con bromuro de metilmagnesio (1.9 mL de 1.4 M en tolueno/THF = 75/25, 2.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min seguido por TA durante 30 min y luego se apagó con solución NH_4Cl sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y purificó en una columna de gel de sílice eluido con 5-MeOH al 10% en DCM para dar 2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol (50 mg, 34%) como un sólido cristalino amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 386.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.91 (br., 1 H); 8.95 (d, J = 2.6 Hz, 1 H); 8.43-8.37 (m, 3 H); 7.89 (s, 1 H); 7.73 (s, 1 H); 5.15 (s, 1 H); 3.93 (s, 3 H); 2.45 (s, 3 H); 1.47 (s, 6 H).

000566

EJEMPLO 274: ACIDO 2-FLUORO-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-3-ILBORONICO



ETAPA 1: 1-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETANOL

Una solución de 6-fluoronicotinaldehído (1.12 g, 8.95 mmol, Frontier Scientific, Cat#: F1911, Lote#: RP09-2154) en THF (11.0 mL) se trató gota a gota con bromuro de metilmagnesio (solución 1.4 M en PhMe/THF (75:25), 7.03 mL, 9.85 mmol, Aldrich) y permitió agitar a ta durante 20 min. La mezcla de reacción se apagó por la adición de una solución saturada de NH_4Cl (ac.) y permitió agitar durante 10 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL), secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. La purificación en el ISCO (columna 12 g, EtOAc al 25-70% en hexanos) da el compuesto del título (1.05 g, 83 % de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7.85 (td, J=8.1, 2.5 Hz, 1 H); 6.93 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H); 4.98 (qd, J=6.5, 3.9 Hz, 1 H); 1.53 (d, J=6.5 Hz, 3 H). m/z (ESI, +vo) 142.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(1-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETIL)MORFOLINA

Una solución de 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanol (1.05 g, 7.44 mmol) en DCM (20.0 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con cloruro de metansulfonilo (0.863 mL, 11.16 mmol, Aldrich) y Et_3N (2.074 mL, 14.88 mmol, Aldrich, Cat#: 471283-100ML, Lote#: 29296KJ) a 0°C y agitó durante 30 min. La suspensión amarilla ligera resultante se apagó con agua y se

000567

extrajo con DCM (2 x 25 mL), secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró para dar el intermediario de alcohol mesilado como un aceite viscoso amarillo ligero. Este se trató con DCM (20.0 mL), THF (3 mL), morfolina (2.59 mL, 29.8 mmol, Aldrich) y Et_3N (4.0 mL) y permitió agitar a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con DCM (2 x 50 mL), secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. La purificación en el ISCO (columna 40 g, EtOAc al 5-100% en hexanos) da el compuesto del título (1.14 g, 73.0 % de rendimiento) como un aceite amarillo viscoso. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.79 (td, J=8.1, 2.3 Hz, 1 H); 6.90 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H); 3.63 - 3.74 (m, 4 H); 3.40 (q, J=6.7 Hz, 1 H); 2.49 (d, J=4.9 Hz, 2 H); 2.29 - 2.39 (m, 2 H); 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3 H). m/z (ESI, +vo) 211.1 $(M+H)^+$.

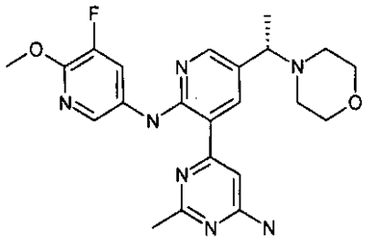
ETAPA 3: ACIDO 2-FLUORO-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-3-ILBORONICO

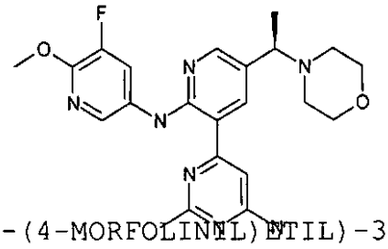
Una solución de LDA se preparó por adición de n-butilitio (1.6 M en hexanos, 9.60 mL, 15.35 mmol) a una solución de diisopropilamina (2.152 mL, 15.35 mmol) en THF (20 mL) a -40°C. La solución LDA se enfrió hasta -78°C y una solución de 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)morfolina (2.69 g, 12.79 mmol) en THF (15 mL) se agregó lentamente durante 20 min. La mezcla rojo oscuro se agitó a -78°C durante 1.5 h. Una solución de borato de triisopropilo (4.41 mL, 19.19 mmol) en THF (10 mL) se agregó lentamente. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 min y luego el baño de enfriamiento se removió. Después de que la mezcla de reacción se ha calentado hasta temperatura ambiente, la mezcla color canela se apagó con NaOH 1 N (ac) (15 mL). La capa acuosa separada se removió y el matraz se enjuagó con NaOH 1 N (ac) (2 x 20 mL) y la capa orgánica se extrajo con NaOH 1 N (2 x 10 mL). La

00155

capa acuosa se recolectó e hizo ácida cuidadosamente con HCl 5 N hasta que se hizo ácida (pH 5 hasta alrededor de 6). La capa acuosa se congeló y el agua se removió por liofilización. La mezcla se diluyó con 1:1 MeOH/DCM y colocó en un sonicador durante 5 min. La mezcla se filtró a través de un embudo poroso fino. El filtrado se concentró in vacuo para dar ácido 2-fluoro-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-ilborónico (3.120 g, 12.28 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d4-MeOH) δ 8.00 (dd, J=8.22, 2.54 Hz, 1 H); 7.88 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 3.68 (t, J=4.69 Hz, 4 H); 3.40 - 3.54 (m, 1 H); 2.56 (d, J=10.76 Hz, 2 H); 2.35 - 2.50 (m, 2 H); 1.41 (t, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, +vo) 255.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLOS 275 Y 276. 6-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1S)-1-(4-MORFOLINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA Y 6-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1R)-1-(4-MORFOLINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA





ETAPA 1: 6-(2-FLUORO-5-(1-(4-MORFOLINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

Una mezcla de ácido (2-fluoro-5-(1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)borónico (1.100 g, 4.33 mmol), 6-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (Ejemplo 117; 1.828 g, 4.76 mmol), bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (0.245 g, 0.346 mmol) y acetato de potasio (1.275 g, 12.99 mmol) en dioxano (3.2

mL) y agua (0.533 mL) se agitó y calentó en un reactor de microondas Initiator (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 120°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (120 g) eluyó con un gradiente de EtOAc al 0% hasta 100% en hexano para dar 6-(2-fluoro-5-(1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.570 g, 1.022 mmol, 23.61 % de rendimiento) como un aceite amarillo ligero. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 - 8.45 (m, 1 H); 8.14 - 8.19 (m, 1 H); 7.17 (d, J=8.61 Hz, 4 H); 6.82 - 6.88 (m, 5 H); 4.75 (br. s, 4 H); 3.79 (s, 6 H); 3.69 (ddd, J=5.62, 3.77, 1.76 Hz, 4 H); 3.48 (q, J=6.72 Hz, 1 H); 2.62 (s, 3 H); 2.46 - 2.56 (m, 2 H); 2.33 - 2.42 (m, 2 H); 1.39 (d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, +vo) 558.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 6-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-(1-(4-MORFOLINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

La bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en hexano, 0.592 mL, 0.592 mmol) se agregó a una solución de 6-(2-fluoro-5-(1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.110 g, 0.197 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0.042 g, 0.296 mmol, Anichem, North Brunswick, NJ) en THF (1.5 mL) a -10°C. Después de 1 h, más bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en hexano, 0.592

mL, 0.592 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0.042 g, 0.296 mmol) se agregaron. Después de una 1 h adicional, NH_4Cl saturado (ac.) se agregó. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (12 g), eluyó con un gradiente de EtOAc al 0% hasta 100% en hexano para dar 6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.104 g, 0.153 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite café. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.92 (s, 1 H); 8.26 (dd, J=12.72, 2.35 Hz, 1 H); 8.11 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.02 (d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.56 - 7.61 (m, 1 H); 7.18 (dd, J=8.61, 0.98 Hz, 4 H); 6.82 - 6.91 (m, 4 H); 6.53 (s, 1 H); 4.80 (br s, 4 H); 4.01 (s, 3 H); 3.79 (s, 6 H); 3.62 (t, J=4.69 Hz, 4 H); 3.30 (q, J=6.65 Hz, 1 H); 2.66 (s, 3 H); 2.39 - 2.47 (m, 2 H); 2.30 - 2.37 (m, 2 H); 1.31 (d, J=6.85 Hz, 3 H). m/z (ESI, +vo) 680.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 3: 6-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1S)-1-(4-MORFOLINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA Y 6-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1R)-1-(4-MORFOLINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

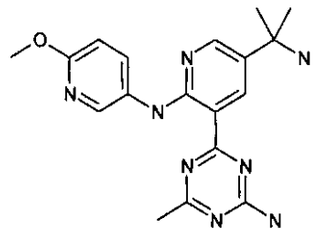
Una solución de 6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.272 g, 0.400 mmol) en TFA (3 mL) se trató con unas pocas gotas de ácido tríflico y calentó a 80°C durante 3 h. Después del enfriamiento a ta, la mezcla de reacción se concentró. Unos pocos cubos de hielo se agregaron y $NaHCO_3$

saturado (ac.) se agregó hasta que el pH de alrededor de 7. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2/n-BuOH (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron. El residuo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (12 g), eluyó con un gradiente de MeOH al 0% hasta 30% en CH_2Cl_2 para dar 120 mg de 6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina como una mezcla de enantiómeros como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.21 (s, 1 H); 8.33 (dd, J=13.01, 2.25 Hz, 1 H); 8.12 - 8.21 (m, 2 H); 7.96 (d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.04 (s, 2 H); 6.79 (s, 1 H); 3.92 (s, 3 H); 3.57 (t, J=4.79 Hz, 4 H); 3.43 (q, J=6.65 Hz, 1 H); 2.51 (s, 3 H); 2.38 - 2.47 (m, 2 H); 2.27 - 2.36 (m, 2 H); 1.34 (d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, +vo) 440.1 $(M+H)^+$.

Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC usando una columna Chiral pak AD-H (250 x 21 mm, 5 µm), temperatura de columna a 40°C, eluida con una fase móvil de 80/20 CO_2 líquido/ EtOH (DEA al 0.2 %) a una velocidad de flujo de 70 mL/ min y una presión de salida de 100 bar. Estas condiciones proporcionan cada enantiómero en >99% ee (con base en el área pico a 215 nm) usando las siguientes condiciones SFC: columna Chiral pak AD-H (150 x 4.6 mm, 5 µm), temperatura de columna a 40°C, eluida con una fase móvil de 80/20 CO_2 líquido/ EtOH (DEA al 0.2 %) a una velocidad de flujo de 4.0 mL/ min y una presión de salida de 100 bar. Las estereoquímicas absolutas de los dos enantiómeros se dedujeron por analogía al Ejemplo 146.

000572

EJEMPLO 277. 4-(5-(2-AMINOPROPAN-2-IL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(PROP-1-EN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de es´ter pinacol del ácido isopropenilborónico (0.119 mL, 0.633 mmol, Aldrich, St.Louis, MO), carbonato de potasio (0.175 g, 1.267 mmol), $(Amphos)_2PdCl_2$ (0.022 g, 0.032 mmol) y 4-(5-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 155, 0.185 g, 0.317 mmol) en 4:1 dioxano/agua (2.5 mL) se calentó en un tubo sellado durante 24 h. La reacción se enfrió y dividió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna 25 g) usando EtOAc/hexano al 0 - 30%. Las fracciones que contienen producto se concentraron para dar N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.171 g, 0.290 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 590 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.71 (br. s., 1 H); 8.94 (s, 1 H); 8.44 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.27 (d, J=2.3 Hz, 1 H); 7.91 (br. s., 1 H); 7.22 range (m, 4 H); 6.86 range (m, 4 H); 6.73 (d, J=9.0 Hz, 1 H);

000573

5.33 (s, 1 H); 5.01 (s, 1 H); 4.89 (s, 2 H); 4.82 (s, 2 H); 3.94 (s, 3 H); 3.82 (s, 3 H); 3.79 (s, 3 H); 2.59 (s, 3 H); 2.13 (s, 3 H).

ETAPA 2: 4-(5-(2-AZIDOPROPAN-2-IL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla espesa de azida de sodio (0.075 g, 1.160 mmol) y N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.171 g, 0.290 mmol) en $CHCl_3$ (1 mL) a -15°C se trató con una solución de ácido trifluoroacético (0.223 mL, 2.90 mmol) en $CHCl_3$ (1 mL) se agregó por medio de jeringa durante 10 min. La mezcla de reacción de enfriamiento se permitió calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y agitó durante la noche. La reacción se selló y calentó a 60°C. Después de 2 h, la reacción se vació en hielo e hizo básica con NaOH 10 N. La reacción se dividió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo para dar 4-(5-(2-azidopropan-2-il)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.184 g, 0.291 mmol, 100 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 633 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.67 (br. s., 1 H); 8.90 (d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.38 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.26 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 7.91 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 7.18 - 7.26 (m, 4 H); 6.81 - 6.94 (m, 4 H); 6.73 (d, J=8.8 Hz, 1 H); 4.90 (s, 2 H); 4.81 (s, 2 H); 3.94 (s, 3 H); 3.82 (s, 3 H); 3.78 (s, 3 H); 2.59 (s, 3 H); 1.64 (s, 6 H).

Etapa 3: 4-(5-(2-aminopropan-2-il)-2-(6-metoxipiridin-3-

ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina

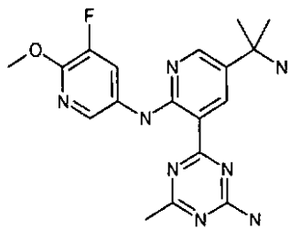
La 4-(5-(2-Azidopropan-2-il)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.184 g, 0.291 mmol) y paladio al 10% en carbono (0.186 g, 0.174 mmol) se combinaron en un matraz y mojaron con nitrógeno. THF (5 mL) se agregó y la reacción se agitó bajo una atmosfera de H_2 durante 1.5 h. La reacción se filtró a través de Celite® (tierra diatomácea) se enjuagó con DCM, y el filtrado se concentró in vacuo para dar 4-(5-(2-aminopropan-2-il)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.176 g, 0.290 mmol, 100% de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 607 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.55 (s, 1 H); 8.92 (d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.48 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.23 (d, J=2.5 Hz, 2 H); 7.91 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 7.15 - 7.25 (m, 4 H); 6.78 - 6.95 (m, 4 H); 6.69 (d, J=8.8 Hz, 1 H); 4.89 (s, 2 H); 4.81 (s, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 3.81 (s, 3 H); 3.77 (s, 3 H); 2.58 (s, 3 H); 1.53 (s, 6 H).

ETAPA 4: 4-(5-(2-AMINOPROPAN-2-IL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(5-(2-aminopropan-2-il)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.025 g, 0.041 mmol) en TFA (1 mL) se trató con ácido tríflico (0.029 mL, 0.330 mmol), selló, y calentó a 80°C durante 2 h. La reacción se enfrió y trató con hielo y NaOH 10 N hasta que se hizo básica. La reacción se dividió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de

sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. Este material se disolvió en DMSO y purificó por HPLC prep (MeCN/H_2O al 5 - 50% con TFA al 0.1%). Las fracciones que contienen producto se concentraron in vacuo para dar 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-(2-aminopropan-2-il)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (9 mg, 0.019 mmol, 45.5 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 367 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.76 (s, 1 H); 8.93 (d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.54 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.50 (d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.37 (br. s., 3 H); 8.13 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 7.90 (br. s., 1 H); 7.80 (br. s., 1 H); 6.84 (d, J=9.0 Hz, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 2.45 (s, 3 H); 1.68 (s, 6 H).

EJEMPLO 278. 4-(5-(2-AMINOPROPAN-2-IL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

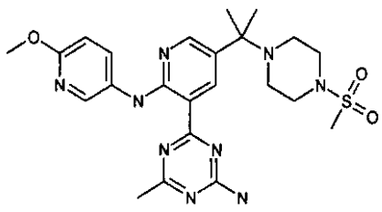


El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 277, usando 4-(5-cloro-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 313) en la Etapa 1, para dar 4-(5-(2-aminopropan-2-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina como un sólido amarillo (52%, 3 etapas). m/z (ESI, ión +vo) 385 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.90 (s, 1 H); 8.98 (d,

000576

J=2.5 Hz, 1 H); 8.53 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.40 (s, 2 H); 8.37 (d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.88 (br. s., 1 H); 7.73 (br. s., 1 H); 3.93 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H); 1.42 (s, 6 H).

EJEMPLO 279. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)PROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)PROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(5-(2-aminopropan-2-il)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 277, 0.176 g, 0.290 mmol) y dimetansulfonato de 2,2'-(metilsulfonilazandiil)bis(etan-2,1-diilo) (Tetrahedron 1985, 41, 1959-1964; 0.118 g, 0.348 mmol) se combinaron en DIPEA (2 mL) en un vial sellado y calentó a 130°C durante la noche. La reacción se dividió entre $NaHCO_3$ saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. El material se trató con DCM y purificó por cromatografía en gel de sílice (25 g column) usando EtOAc/hexano al 0 - 100% para dar N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-2-il)piridin-3-il)-6-metil-

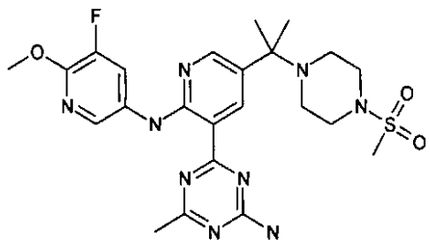
1,3,5-triazin-2-amina (0.034 g, 0.045 mmol, 15.55% de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 754 $(M+H)^+$.

ETAPA 2: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)PROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-2-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.034 g, 0.045 mmol) en ácido trifluoroacético (1 mL) se trató con ácido tríflico (0.032 mL, 0.361 mmol). La reacción amarilla ligera se selló y calentó a 80°C. Después de 30 min la reacción se enfrió con hielo e hizo básica con NaOH 10 N, luego dividió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. Este material se disolvió en DMSO y purificó por HPLC prep ($MeCN/H_2O$ al 5-70 % con TFA al 0.1%). Las fracciones que contienen producto se concentraron, luego se trataron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para dar 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-2-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.006 g, 0.012 mmol, 25.9% de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 514 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.70 (s, 1 H); 8.83 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.53 (d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.45 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.19 (dd, J=8.9, 2.8 Hz, 1 H); 7.61 - 7.93 (m, 2 H); 6.81 (d, J=9.0 Hz, 1 H); 3.84 (s, 3 H); 3.01 - 3.16 (m, 4 H); 2.86 (s, 3 H);

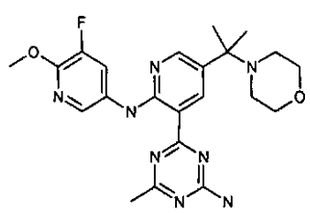
2.48 - 2.63 (m, 4 H); 2.44 (s, 3 H); 1.36 (s, 6 H).

EJEMPLO 280. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)PROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó como un sólido amarillo (29% de rendimiento, 2 etapas) en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 279 usando 4-(5-(2-aminopropan-2-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 279) en la Etapa 1. m/z (ESI, ión +vo) 532 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.91 (s, 1 H); 8.86 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.51 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.37 - 8.45 (m, 2 H); 7.88 (br. s., 1 H); 7.74 (br. s., 1 H); 3.93 (s, 3 H); 3.09 (m, 4 H); 2.86 (s, 3 H); 2.51 - 2.58 (m, 4 H); 2.44 (s, 3 H); 1.37 (s, 6 H).

EJEMPLO 281. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-MORFOLINOPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: 2-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2-MORFOLINOPROPANONITRILO

000579

Una solución de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (Ejemplo 271, 0.564 g, 0.925 mmol) y morfolina (0.201 mL, 2.313 mmol) en DCM (4.5 mL) se trató con tetraisopropoxititanio (0.678 mL, 2.313 mmol). La reacción se selló y se agitó rápidamente durante la noche. El cianodietilaluminio (1.0 M en tolueno; 2.313 mL, 2.313 mmol) se agregó y la reacción se liberó y agitó durante la noche. EtOAc se agregó seguido por $NaHCO_3$ saturado (cautelosamente). Una exotermia y efervescencia se observó, así la reacción se vació en hielo y trató con EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para dar 2-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-morfolinopropanonitrilo (0.650 g, 0.921 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 706 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.99 (br. s., 1 H); 9.00 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.50 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.03 (dd, J=12.1, 2.2 Hz, 1 H); 7.97 (d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.17 - 7.26 (m, 4 H); 6.82 - 6.93 (m, 4 H); 4.73 - 5.01 (m, 4 H); 4.03 (s, 3 H); 3.82 (s, 3 H); 3.79 (s, 3 H); 3.61 - 3.71 (m, 4 H); 2.64 - 2.76 (m, 2 H); 2.60 (s, 3 H); 2.44 - 2.54 (m, 2 H); 1.75 (s, 3 H).

ETAPA 2: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-MORFOLINOPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 2-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-

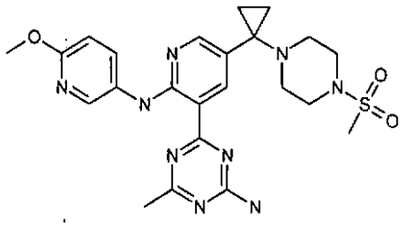
ilamino)piridin-3-il)-2-morfolinopropanonitrilo (0.500 g, 0.708 mmol) en THF (2 mL) a 0°C se trató con bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter de dietilo; 1.181 mL, 3.54 mmol). El baño de enfriamiento se removió después de 10 min, y la reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 h total, la reacción se enfrió hasta 0°C y apagó con EtOAc (1 mL) seguido por hielo y NH_4Cl acuosoi saturado. La reacción se dividió entre NH_4Cl saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. El material se trató con DCM y purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/hexano al 10 - 80%. Las fracciones que contienen producto se concentraron para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-morfolinopropan-2-il)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.363 g, 0.522 mmol, 73.7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 695 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.86 (s, 1 H); 8.96 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.47 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.13 (dd, J=12.5, 2.2 Hz, 1 H); 7.91 - 8.01 (m, 1 H); 7.17 - 7.26 (m, 4 H); 6.75 - 6.96 (m, 4 H); 4.89 (s, 2 H); 4.84 (s, 2 H); 4.02 (s, 3 H); 3.82 (s, 3 H); 3.79 (s, 3 H); 3.55 - 3.65 (m, 4 H); 2.59 (s, 3 H); 2.42 - 2.51 (m, 4 H); 1.35 (s, 6 H).

ETAPA 3: 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-MORFOLINOPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(2-(5-Fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-morfolinopropan-2-il)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.363 g, 0.522 mmol) en TFA (3 mL) se trató con ácido trifluorometansulfónico (0.232 mL, 2.61 mmol).

La reacción se selló y calentó a 80°C durante 30 min, enfrió, y vació en hielo. La mezcla se hizo básica con NaOH 10 N y la reacción se dividió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. Este material se disolvió en DMSO y purificó por HPLC prep (MeCN/H_2O al 10-55 % con TFA al 0.1%). Las fracciones que contienen producto se trataron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-morfolinopropan-2-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.069 g, 0.152 mmol, 29.1% de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 455 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.91 (s, 1 H); 8.90 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.48 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.33 - 8.44 (m, 2 H); 7.88 (br. s., 1 H); 7.73 (br. s., 1 H); 3.93 (s, 3 H); 3.57 (br. s., 4 H); 2.44 (s, 3 H); 2.36 - 2.43 (m, 4 H); 1.35 (s, 6 H).

EJEMPLO 282. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)CICLOPROPIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1: (5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)(4-

000592

(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METANONA

Una mezcla de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (Ejemplo 144, 1.00 g, 1.731 mmol), óxido de manganeso (IV) activado (<5 micron; 4.52 g, 51.9 mmol), cianida de sodio (0.053 mL, 1.731 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperazina (0.711 g, 4.33 mmol) en THF (15 mL) se agitó rápidamente bajo nitrógeno durante 72 h. La reacción se filtró a través de Celite® (tierra diatomácea) enjuagó con MeOH/DCM al 10% seguido por EtOAc. El filtrado se concentró y adsorbió en 5 g de gel de sílice y pasó a través de una columna de80 g usando EtOAc / hexanos al 20 - 100% para dar (5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metanona (0.352 g, 0.476 mmol, 27.5 % de rendimiento) como una espuma amarilla. m/z (ESI, ión +vo) 740 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.02 (s, 1 H); 8.91 (d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.42 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.29 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 7.90 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 7.11 - 7.24 (m, 4 H); 6.80 - 6.94 (m, 4 H); 6.75 (d, J=9.0 Hz, 1 H); 4.85 (s, 2 H); 4.82 (s, 2 H); 3.95 (s, 3 H); 3.82 (s, 3 H); 3.80 (s, 3 H); 3.71 - 3.78 (m, 4 H); 3.17 - 3.25 (m, 4 H); 2.70 (s, 3 H); 2.60 (s, 3 H).

ETAPA 2: 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)CICLOPROPIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

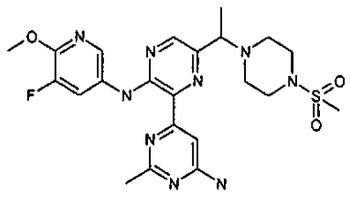
Una solución de (5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metanona (0.163 g, 0.220 mmol) y isopropóxido de titanio (IV) (0.194 mL, 0.661 mmol) en THF (2 mL)

DM:593

a 0°C bajo nitrógeno se trató gota a gota con bromuro de etilmagnesio (solución 1.0 M en éter de metilo de tert-butilo; 1.322 mL, 1.322 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y unos 3 equiv. adicionales de EtMgBr se agregaron. Después de 1 h, la reacción se apagó con hielo y DCM, y se filtró a través de Celite® (tierra diatomácea) se enjuagó con cantidades copiosas de DCM. La reacción se dividió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo para dar un sólido anaranjado. El sólido se tomó en TFA (1.5 mL) y 20 gotas de TfOH se agregó de una pipeta Pasteur. La mezcla resultante se selló y calentó a 80°C durante 1 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y trató con hielo y NaOH 10 N hasta que se hizobásica. La reacción se dividió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. Este material se disolvió en DMSO y purificó por HPLC prep (MeCN/H_2O al 5-50 % con TFA al 0.1%). Las fracciones que contienen producto se concentraron para dar 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)ciclopropil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.0063 g, 10.07 µmol, 4.57 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 512 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.80 (s, 1 H); 8.68 (d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.52 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.27 (d, J=2.2 Hz, 1 H); 8.16 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 7.90 (br. s., 1 H); 7.74 (br. s., 1 H); 6.83 (d, J=8.8 Hz, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 3.01 - 3.23 (m, 4 H); 2.84 (s, 3 H); 2.60 - 2.79

(m, 4 H); 2.44 (s, 3 H); 1.00 - 1.13 (m, 2 H); 0.84 - 0.97 (m, 2 H).

EJEMPLO 283. 6-(3-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRAZIN-2-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA



ETAPA 1. 3-BROMO-5-CLORO-N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 3-bromo-5-Cloropirazin-2-amina (780 mg, 3.74 mmol, Ark Phar. Inc., Libertyville, IL), ácido 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilborónico (1919 mg, 11.23 mmol, Anichem), N,N-diisopropiletilamina (1.953 mL, 11.23 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) y acetato de cobre (II) (1.12 g, 5.61 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) en diclorometano (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (20 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo ligero. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluido con EtOAc/hexanos al 20% para dar 3-bromo-5-cloro-N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-amina (218 mg, 0.654 mmol, 17.47 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 (s, 3 H) 7.00 (s, 1 H) 7.82 (dd, J=11.25, 1.75 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=9.06

000595

Hz, 2 H). m/z (ESI, ión +vo) 331.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 5-CLORO-N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 3-bromo-5-cloro-N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-amina (216 mg, 0.648 mmol), 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)pirimidina (334 mg, 0.777 mmol), yoduro de cobre (I) (25 mg, 0.130 mmol, Aldrich, St. Louis, MO), fluoruro de cesio (197 mg, 1.295 mmol, Alfa Aesar) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (74.8 mg, 0.065 mmol, Strem) en dioxano (3 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (5 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluido con $EtOAc/CH_2Cl_2$ al 5% para dar 5-cloro-N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-amina (176 mg, 0.448 mmol, 69.2% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.63 (s, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 8.01 - 8.29 (m, 4 H) 12.45 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 393.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 1-(5-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-(2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-IL)ETANONA

Una mezcla de 5-cloro-N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-amina (151 mg,

0.384 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (36.6 mg, 0.077 mmol, Aldrich, St. Louis, MO), diacetato de paladio (8.63 mg, 0.038 mmol, Aldrich, St. Louis, MO), yoduro de cobre (I) (15 mg, 0.077 mmol, Aldrich, St. Louis, MO), fluoruro de cesio (117 mg, 0.769 mmol, Alfa Aesar) y tributil(1-etoxivinil)estaño (0.195 mL, 0.577 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) en dioxano (3 mL) se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla se enfrió completamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (10 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluido con 10% EtOAc/CH_2Cl_2 para dar 1-(5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-il)etanona (102 mg, 0.255 mmol, 66.3 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.66 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 8.04 - 8.33 (m, 3 H) 8.92 (s, 1 H) 12.99 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 401.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 1-(5-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-(2-METIL-6-(METILSULFINIL)PIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-IL)ETANONA

Una mezcla de 1-(5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-il)etanona (52 mg, 0.130 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (44.8 mg, 0.260 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) en dioxano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se tomó directamente en la siguiente etapa sin trabajo.

ETAPA 5. 1-(6-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-5-(5-FLUORO-6-

METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-IL)ETANONA

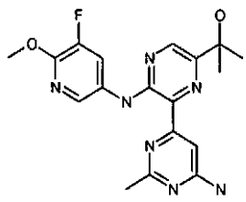
La mezcla de reacción de la etapa previa se trató con amoniaco (0.5 mL, 23.11 mmol, J. T. Baker) (30% en agua) y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 5% para dar 1-(6-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)etanona (18 mg, 0.049 mmol, 37.5 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.67 (s, 3 H) 2.70 (s, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 5.08 (s, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 8.16 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.25 (dd, J=11.91, 2.12 Hz, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 13.36 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 370.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 6. 6-(3-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRAZIN-2-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA

Una mezcla de 1-(metilsulfonil)piperazina (13.34 mg, 0.081 mmol, Apollo), 1-(6-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)etanona (15 mg, 0.041 mmol) y isopropóxido de titanio (iv) (0.048 mL, 0.162 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) en tetrahidrofurano (0.5 mL) se agitó a 75°C durante 25 h. La mezcla se enfrió completamente hasta 20°C y CH_2Cl_2 (1 mL) se agregó seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (34.4 mg, 0.162 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con amoniaco (3 mL, 30% en agua) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (5 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido

amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con MeOH/CH_2Cl_2 al 5% para dar 6-(3-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)pirazin-2-il)-2-metilpirimidin-4-amina (4.8 mg, 9.27 µmol, 23 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.46 - 2.69 (m, 7 H) 2.77 (s, 3 H) 3.23 (t, J=4.24 Hz, 4 H) 3.55 (q, J=6.77 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 5.42 (s, 2 H) 8.04 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.20 - 8.37 (m, 2 H) 8.70 (d, J=1.90 Hz, 1 H) 11.90 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 518.2 $(M+H)^+$.

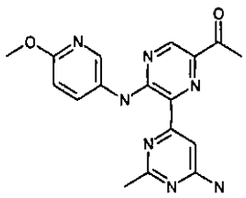
EJEMPLO 284. 2-(6-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-5-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-IL)PROPAN-2-OL



Una mezcla de 1-(6-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)etanona (11 mg, 0.030 mmol) y bromuro de metilmagnesio, solución 3.0 M en éter de dietilo (10.65 µL, 0.089 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) en tetrahidrofurano (1 mL) se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado 5 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con 5% MeOH/CH_2Cl_2 para dar 2-(6-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-

ilamino)pirazin-2-il)propan-2-ol (8.5 mg, 0.022 mmol, 74.1 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (s, 6 H) 2.66 (s, 3 H) 3.66 (s, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 5.01 (s, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 8.11 (d, J=1.90 Hz, 1 H) 8.22 (dd, J=12.13, 2.05 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 12.66 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 386.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 285. 1-(6-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-5-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-IL)ETANONA



ETAPA 1. 3-BROMO-5-CLORO-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)PIRAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 3-bromo-5-Cloropirazin-2-amina (624 mg, 2.99 mmol, Ark Phar. Inc), ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (1374 mg, 8.98 mmol, Combi. Blocks), acetato de cobre (II) (896 mg, 4.49 mmol, Aldrich, St. Louis, MO), y N,N-diisopropiletilamina (2.083 mL, 11.97 mmol, Aldrich, St. Louis, MO) en diclorometano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea) y lavó con EtOAc. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con 10% EtOAc/hexanos para dar 3-bromo-5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-amina (165 mg, 0.523 mmol, 17.47 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (s, 3 H) 6.79 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.77 (dd, J=8.84, 2.41 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.29 (d, J=2.05 Hz, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 316.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 5-CLORO-N-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-6-

000590

(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 3-bromo-5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)pirazin-2-amina (83 mg, 0.263 mmol), yoduro de cobre (I) (10 mg, 0.053 mmol, Aldrich), fluoruro de cesio (80 mg, 0.526 mmol, Alfa Aesar), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30.4 mg, 0.026 mmol) y 2-metil-4-(metiltio)-6-(tributilestaño)pirimidina (113 mg, 0.263 mmol) en dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (10 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con 10% EtOAc/hexanos para dar 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-amina (72 mg, 0.192 mmol, 73.0 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.63 (s, 3 H) 2.78 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 6.79 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J=8.70, 2.12 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=5.55 Hz, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 12.21 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 375.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 1-(5-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-(2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-IL)ETANONA

Una mezcla de 5-cloro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-amina (30 mg, 0.080 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6',-triisopropil-bifenilo (7.63 mg, 0.016 mmol, Aldrich), yoduro de cobre (I) (17 mg, 0.016 mmol,

Aldrich), diacetato de paladio (1.8 mg, 8.00 µmol, Aldrich), fluoruro de cesio (15 mg, 0.160 mmol, Alfa Aesar) y tributil(1-etoxivinil)estaño (0.041 mL, 0.120 mmol, Aldrich) en dioxano (2 mL) se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluido con 10% EtOAc/CH_2Cl_2 para dar 1-(5-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-il)etanona (19 mg, 0.050 mmol, 62.1 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.66 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.82 (d, J=8.92 Hz, 1 H) 8.14 (dd, J=8.92, 2.78 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.45 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 12.79 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 383.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 1-(5-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-(2-METIL-6-(METILSULFINIL)PIRIMIDIN-4-IL)PIRAZIN-2-IL)ETANONA

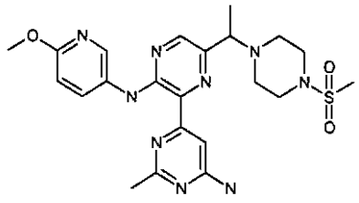
Una mezcla de 1-(5-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)pirazin-2-il)etanona (25 mg, 0.065 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (22.5 mg, 0.131 mmol, Aldrich) en dioxano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se tomó directamente para la siguiente etapa sin trabajo.

ETAPA 5. 1-(6-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-5-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-IL)ETANONA

La mezcla de reacción de la etapa previa se trató con amoniaco (0.5 mL, 30% en agua, J.T. Baker). La mezcla de reacción se agitó a

100°C durante 4 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con 5% $MeOH/CH_2Cl_2$ para dar 1-(6-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)etanona (16 mg, 0.046 mmol, 69.8 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$)δ2.66 (s, 3 H) 2.70 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 5.10 (s, 2 H) 6.81 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.15 (dd, J=8.62, 2.34 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.48 Hz, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 13.14 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 352.1 $(M+H)^+$.

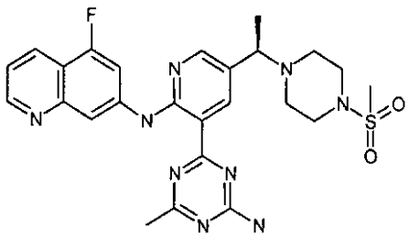
EJEMPLO 286. 6-(3-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-6-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRAZIN-2-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA



Una mezcla de 1-(metilsulfonil)piperazina (5.61 mg, 0.034 mmol, Apollo), 1-(6-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)etanona (6 mg, 0.017 mmol) y tetraisopropoxititanio (19.41 mg, 0.068 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (0.5 mL) se agitó a 75°C durante 48 h. La mezcla se enfrió completamente hasta 20°C y CH_2Cl_2 (1 mL) se agregó seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (14.48 mg, 0.068 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El amoniaco (1 mL, 30% en agua) se agregó y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (5 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo

para dar el material crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con 5% $MeOH/CH_2Cl_2$ para dar 6-(3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)pirazin-2-il)-2-metilpirimidin-4-amina (5.2 mg, 10.41 µmol, 61.0 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.78 (s, 4 H) 3.14 - 3.40 (m, 4 H) 3.81 (q, J=6.72 Hz, 1 H) 5.10 (s, 2 H) 6.78 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 8.08 (dd, J=8.84, 2.70 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.43 (d, J=2.63 Hz, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 500.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 287. (R)-N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)-5-FLUOROQUINOLIN-7-AMINA



ETAPA 1. (E)-2-(3,3-DIETOXIPROP-1-ENIL)-1-FLUORO-3-NITROBENCENO

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con éster de pinacol del ácido 3,3-dietoxi-1-propenilborónico (0.154 mL, 0.600 mmol, Frontier Scientific), 2-bromo-1-fluoro-3-nitrobenceno (110 mg, 0.500 mmol, Aldrich), dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (40.8 mg, 0.050 mmol, Strem) y carbonato de cesio (326 mg, 1.00 mmol, Aldrich) en dioxano (3 mL) y agua (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 120°C durante 20

min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (5 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el crudo material. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con 10% EtOAc/hexanos para dar (E)-2-(3,3-dietoxiprop-1-enil)-1-fluoro-3-nitrobenceno (82 mg, 0.305 mmol, 60.9 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (t, J=7.02 Hz, 6 H) 3.45 - 3.81 (m, 4 H) 5.09 (d, J=4.09 Hz, 1 H) 6.16 - 6.37 (m, 1 H) 6.76 (d, J=17.25 Hz, 1 H) 7.29 - 7.53 (m, 2 H) 7.57 - 7.75 (m, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 270 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. (E)-3-(4-BROMO-2-FLUORO-6-NITROFENIL)ACRILALDEHÍDO

Una mezcla de (E)-2-(3,3-dietoxiprop-1-enil)-1-fluoro-3-nitrobenceno (63.5 mg, 0.22 mmol), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (63.5 mg, 0.222 mmol, Aldrich) y ácido sulfúrico, 95% (0.5 mL, 7.14 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El hielo (5 g) se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (6 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con 20% EtOAc/hexanos para dar (E)-3-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)acrilaldehído (46 mg, 0.168 mmol, 39.3 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.58 (m,1 H) 7.58 - 7.71 (m,1 H) 8.10 (d, J=8.33 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 273 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 7-BROMO-5-FLUOROQUINOLINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó

000595

con (E)-3-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)acrilaldehído (35 mg, 0.128 mmol), polvo de fierro (0.018 mL, 2.55 mmol, Aldrich) y cloruro de amonio (6.83 mg, 0.128 mmol, Aldrich) en etanol (1 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 120°C durante 5 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), lavó con EtOAc. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con 20%EtOAc/hexanos para dar 7-bromo-5-fluoroquinolina (16 mg, 0.071 mmol, 55.4 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 - 7.34 (m, 1 H) 7.59 - 7.74 (m,1 H) 7.90 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 8.95 (d, J=2.34 Hz, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 227.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. N-(DIFENILMETILEN)-5-FLUOROQUINOLIN-7-AMINA

Una mezcla de 7-bromo-5-fluoroquinolina (128 mg, 0.566 mmol), benzofenona imina (0.143 mL, 0.849 mmol, Aldrich), $Pd(dba)_2$ (32.6 mg, 0.057 mmol, Strem), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (70.5 mg, 0.113 mmol, Aldrich) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (82 mg, 0.849 mmol, Aldrich) en tolueno (4 mL) se agitó a 110°C durante 5 h. La mezcla se enfrió completamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con NaCl saturado (10 mL) y secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo ligero, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación.

ETAPA 5. 5-FLUOROQUINOLIN-7-AMINA

000596

Una mezcla de N-(difenilmetilen)-5-fluoroquinolin-7-amina (185 mg, 0.566 mmol) y ácido clorhídrico (1.132 mL, 1.132 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (5 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un aceite amarillo ligero. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con EtOAc/hexanos al 80% para dar 5-fluoroquinolin-7-amina (82 mg, 0.506 mmol, 89 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (s, 2 H) 7.11 (dd, J=9.65, 8.18 Hz, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 1 H) 7.45 (d, J=2.48 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=2.78 Hz, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 163.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 6. (R)-N-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)-5-FLUOROQUINOLIN-7-AMINA

Una mezcla de (R)-4-(2-fluoro-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 146, Etapa 6) (140 mg, 0.220 mmol), 5-fluoroquinolin-7-amina (35.7 mg, 0.220 mmol) y bis(trimetilsilil)amida de litio (1.0 M en THF; 0.661 mL, 0.661 mmol, Aldrich) en THF (3 mL) se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel

000597

de sílice eluido con EtOAc para dar (R)-N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)-5-fluoroquinolin-7-amina (122 mg, 0.157 mmol, 71.2 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 2.57 (dd, J=11.91, 4.17 Hz, 4 H) 2.65 (s, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 3.07 - 3.24 (m, 4 H) 3.81 (s, 3 H) 4.76 - 4.98 (m, 4 H) 6.86 (dd, J=12.28, 8.62 Hz, 4 H) 7.11 - 7.25 (m, 9 H) 7.38 - 7.52 (m, 1 H) 7.82 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.77 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.91 (d, J=2.49 Hz, 1 H) 9.14 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 12.57 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 778.1 $(M+H)^+$.

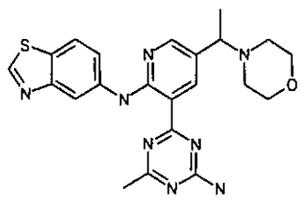
ETAPA 7. (R)-N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)-5-FLUOROQUINOLIN-7-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con (R)-N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)-5-fluoroquinolin-7-amina (82 mg, 0.105 mmol) y ácido trifluoroacético (1 mL, 13.46 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un baño de aceite at 75°C durante 14 h. El solvente se removió in vacuo. El residuo se trató con 10% $MeOH/CH_2Cl_2$ (40 mL). La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ sat. (10 mL), NaCl saturado (10 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con 5% $MeOH/CH_2Cl_2$ para dar (R)-N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)-5-

000598

fluoroquinolin-7-amina (33 mg, 0.061 mmol, 58.2 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 2.52 - 2.72 (m, 7 H) 2.78 (s, 3 H) 3.25 (t, J=4.17 Hz, 4 H) 3.60 (q, J=6.53 Hz, 1 H) 5.49 (s, 2 H) 7.12 - 7.24 (m, 1 H) 7.39 - 7.54 (m, 1 H) 7.83 (d, J=8.33 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.77 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 8.96 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 9.25 (d, J=1.90 Hz, 1 H) 12.51 (s, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 538.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 288. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA



ETAPA 1. ÁCIDO 2-FLUORO-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-3-ILBORÓNICO

Una solución agitada de diisopropilamina (2.152 mL, 15.35 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con n-butilitio 1.6M en hexanos (9.60 mL, 15.35 mmol) a -40°C. La solución amarrilla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y luego se enfrió hasta -78°C. Una solución de 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)morfolina (2.69 g, 12.79 mmol) en THF (15 mL) se agregó por medio de cánula durante 20 min. La mezcla rojo oscuro se agitó a la misma temperatura durante 1.5 h. Luego una solución de borato de triisopropilo (4.41 mL, 19.19 mmol) en THF (10 mL) se agregó lentamente en la mezcla. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min y luego el baño de enfriamiento se removió. Después de que la mezcla de reacción se ha calentado hasta temperatura ambiente, la mezcla color canela

000599

se apagó con NaOH 1 N (ac) (15 mL) y se agitó. La capa acuosa separada se removió y el matraz se enjuagó con NaOH 1 N (ac) (2 x 20 mL) y la capa orgánica se extrajo con NaOH 1 N (2 x 10 mL). La capa acuosa se recolectó e hizo ácida cuidadosamente con HCl 5 N hasta que se hizo ácida (pH 5 alrededor de 6) y la mezcla turbia resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto se mantiene en la capa acuosa. La capa acuosa se congeló y el agua se removió por liofilización. La mezcla se diluyó con 1:1 MeOH/DCM y colocó en un sonicador durante 5 min. La mezcla se filtró a través de un embudo poroso fino y el filtrado se concentró in vacuo para dar el ácido 2-fluoro-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-ilborónico (3.120 g, 12.28 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ 8.00 (dd, J=8.22, 2.54 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 3.68 (t, J=4.69 Hz, 4 H) 3.40-3.54 (m, 1 H) 2.56 (d, J=10.76 Hz, 2 H) 2.35-2.50 (m, 2 H) 1.41 (t, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 255.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-(2-FLUORO-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.433 g, 1.126 mmol), ácido 2-fluoro-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-ilborónico (0.260 g, 1.023 mmol), acetato de potasio (0.308 g, 3.14 mmol), Am-Phos (0.051 g, 0.082 mmol), Dioxano (3 mL) y agua (0.5 mL, 27.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó en una Unidad de Microondas CEM Explorer durante 10 min a 120°C, mientras que 100 vatios de energía se suministró por medio de

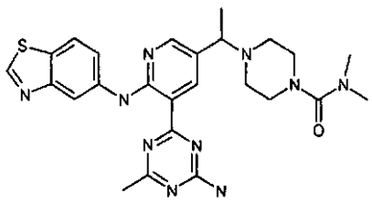
Powermax® (calentamiento simultáneo mientras que tiene tecnología de enfriamiento). La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio sat. (10 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (40 gramos), eluido con 50% acetato de etilo/hexanos para dar 4-(2-fluoro-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.300 g, 0.537 mmol, 52.5 % de rendimiento) como un aceite amarillo ligero. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.46 (d, J=9.59 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=1.57 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=7.63 Hz, 4 H) 6.90 (dd, J=10.27, 8.71 Hz, 4 H) 4.77 (d, J=13.30 Hz, 3 H) 3.66 - 3.79 (m, 6 H) 3.47 - 3.61 (m, 5 H) 3.36 (s, 4 H) 3.18 (d, J=5.09 Hz, 1 H) 2.49 - 2.53 (m, 3 H) 2.40 (s, 2 H) 2.14 - 2.34 (m, 2 H). m/z (ESI, ión +vo) 559.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA

Una mezcla de 4-(2-fluoro-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.300 g, 0.537 mmol) y benzo[d]tiazol-5-amina (0.202 g, 1.343 mmol) en THF (10 mL) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Luego la sodio bis(trimetilsilil)amida (solución 1.0 M en THF, Aldrich; 2.148 mL, 2.148 mmol) se agregó en la mezcla por medio de jeringa. Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla se permitió agitar bajo una atmósfera inerte durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y la capa orgánica se

extrajo con cloroformo (3 x 20 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. Esto da el producto protegido con bis-PMB crudo como un aceite color canela. Este material crudo se trató con ácido trifluoroacético (1.8 mL) y ácido trifluorometansulfónico (0.2 mL). La mezcla de reacción se colocó en un baño pre-calentado (70°C) y permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 10 min. La mezcla se removió de la fuente de calor y permitió enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo crudo se diluyó con DCM (10 mL), y luego carbonato de sodio (1.5 g) se agregó a la mezcla con agitación. La mezcla se filtró y concentró in vacuo. El crudo se purificó por HPLC de fase inversa (Varian, 5-70% acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético como aditivo 0.1% v/v en cada solvente) para dar N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (0.015 g, 0.033 mmol, 6.23 % de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.24 (s, 1 H) 9.36 (s, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.06 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.82 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 3.57 (s, 4 H) 3.29 - 3.46 (m, 1 H) 2.50 (d, J=7.82 Hz, 5 H) 2.34 (s, 2 H) 1.36 (d, J=6.46 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 449.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 289. 4-(1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(BENZO[D]TIAZOL-5-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETIL)-N,N-DIMETILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA



000602

ETAPA 1. 5-(1-BROMOETIL)-2-FLUOROPIRIDINA

Una mezcla de 6-fluoronicotinaldehído (10.000 g, 80 mmol) en THF (300 mL) se enfrió hasta -10°C en un baño de hielo seco/acetona, luego bromuro de metilmagnesio (3 M soln. en éter de dietilo, Aldrich; 27.4 mL, 82 mmol) se agregó en la mezcla de reacción por medio de un embudo de adición. Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se permitió agitar bajo atmósfera inerte 45 min. La mezcla se enfrió hasta -10°C en un baño de hielo seco/acetona, luego cloruro de metansulfonilo (6.50 mL, 84 mmol) se agregó lentamente en la mezcla de reacción por medio de jeringa. Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se permitió agitar bajo una atmósfera inerte durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó con agua (100 mL) y diluyó con cloroformo (300 mL). La capa orgánica se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para dar 5-(1-bromoetil)-2-fluoropiridina (16.31 g, 80 mmol, 100% de rendimiento) como un aceite color canela. Este material se llevó a la siguiente etapa de la síntesis inmediatamente para prevenir la descomposición. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.93 (td, J=8.02, 2.54 Hz, 1 H) 6.90 - 7.11 (m, 1 H) 5.21 (q, J=6.85 Hz, 1 H) 2.06 (d, J=7.04 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 205.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-(1-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

000603

Una mezcla de 5-(1-bromoetil)-2-fluoropiridina (17.65 g, 87 mmol) y piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (16.92 g, 91 mmol) en acetonitrilo (300 mL), se trató con carbonato de potasio (14.35 g, 104 mmol) y yoduro de potasio (2.87 g, 17.30 mmol). La mezcla se colocó en un baño previamente calentado (70°C) y permitió agitar bajo atmósfera inerte durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (330 g) eluido con 50% acetato de etilo / hexanos para dar 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (17.27 g, 55.8 mmol, 64.5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 310.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. ÁCIDO 5-(1-(4-(TERT-BUTOXICARBONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-ILBORÓNICO

Una solución de 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (8.41 g, 27.2 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Luego n-butilitio (1.6 M en hexanos; Aldrich; 18.69 mL, 29.9 mmol) se agregó por medio de cánula en la mezcla. La solución rojo profundo se agitó a la misma temperatura durante 1 h, luego el borato de triisopropilo (7.50 mL, 32.6 mmol) se agregó en la mezcla. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura (-78°C) durante 30 min, luego el baño de hielo se removió. Después de que la mezcla de reacción se calienta hasta

temperatura ambiente, la mezcla color canela se apagó con NaOH (ac) 1 N (50 mL) y se agitó 10 min. La capa acuosa separada se recolectó y el matraz de fondo redondo se enjuagó con NaOH (ac) 1 N (2 x 10 mL). La capa acuosa se hizo ácida cuidadosamente con HCl al 10% hasta que se hizo ácida (alrededor de pH 5 hasta 6) y la mezcla turbia resultante se extrajo con 3:1 diclorometano/metanol (3 x 20 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. Esto da ácido 5-(1-(4-(tert-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (5.507 g, 15.59 mmol, 57.4 % de rendimiento) como sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 7.79-8.70 (m, 2 H) 3.66 (t, J=6.36 Hz, 1 H) 3.34 (s, 4 H) 2.56 (s, 3 H) 2.39 (s, 4 H) 1.26 - 1.51 (m, 12 H). m/z (ESI, ión +vo) 354.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 4-(1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (2.140 g, 5.56 mmol) y ácido 5-(1-(4-(tert-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (4.12 g, 11.68 mmol) en dioxano (25 mL). Luego el A-Phos (0.394 g, 0.556 mmol), acetato de potasio (1.637 g, 16.68 mmol) y agua (3 mL) se agregaron en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó y calentó en un Microondas CEM Voyager (Unidad de Escala Grande) a 120°C durante 20 min (160 vatios, Powermax caracterizado). La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL), agua (20 mL) y solución de salmuera (10 mL). La capa orgánica

000605

se recolectó al extraer con diclorometano (3 x 15 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. Esto da el producto crudo como un aceite color canela. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de columna de gel de sílice (220 g), eluido con 100% acetato de etilo para dar 4-(1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (3.65 g, 5.55 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.47 (dd, J=9.39, 2.35 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=1.57 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=8.61, 3.33 Hz, 4 H) 6.90 (dd, J=12.42, 8.71 Hz, 4 H) 4.78 (d, J=12.91 Hz, 4 H) 3.74 (d, J=8.02 Hz, 6 H) 3.70 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 3.28 (d, J=6.06 Hz, 4 H) 2.50 - 2.53 (m, 3 H) 2.21 - 2.39 (m, 4 H) 1.37 (d, J=1.76 Hz, 15 H). m/z (ESI, ión +vo) 658.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 5. N-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-(PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio (80 mL) se cargó con 4-(1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (3.65 g, 5.55 mmol) y ácido trifluoroacético (6.41 mL, 83 mmol) en dicloroetano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un Microondas Modelo CEM Voyager (Unidad a Gran Escala) a 80°C durante 5 min (100 vatios, Powermax caracterizado). La mezcla se agregó a un matraz de fondo redondo y concentraron in vacuo. El residuo crudo se diluyó con THF (10

000606

mL), luego benzo[d]tiazol-5-amina (0.539 g, 3.59 mmol) se agregó a la mezcla de reacción con agitación. La mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, luego sodio bis(trimetilsilil)amida (1.0 M en THF, Aldrich; 5.74 mL, 5.74 mmol) se agregó lentamente por medio de jeringa en la mezcla. Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio sat. (10 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 15 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para dar un aceite color canela. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (80g) eluido con una mezcla al 20% de 10:1 metanol e hidróxido de amonio/diclorometano para dar N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (0.651 g, 0.946 mmol, 66.0 % de rendimiento) como un aceite color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.06 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 8.74 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.78 (td, J=8.12, 2.35 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=8.61, 1.96 Hz, 1 H) 7.14 - 7.28 (m, 4 H) 6.80 - 6.91 (m, 4 H) 4.76 - 4.91 (m, 4 H) 3.72 - 3.82 (m, 6 H) 3.37 - 3.51 (m, 1 H) 2.86 (dt, J=12.67, 4.72 Hz, 4 H) 2.40 - 2.55 (m, 4 H) 2.62 (s, 3 H) 2.32 - 2.40 (m, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 688.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 6. 4-(1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(BENZO[D]TIAZOL-5-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETIL)-N,N-DIMETILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA

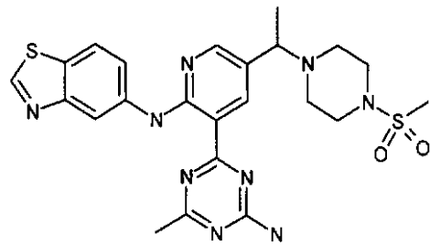
000607

Una mezcla de N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (0.300 g, 0.436 mmol) en diclorometano (10 mL) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, luego trietilamina (0.304 mL, 2.181 mmol) se agregó a la mezcla. Después de 10 min, cloruro dimetilcarbámico (Aldrich; 0.141 g, 1.308 mmol) se agregó en la mezcla gota a gota por medio de jeringa. Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla se permitió agitar bajo atmósfera inerte durante la noche. La mezcla se diluyó con cloroformo (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice pre-empacada SiliCycle SiliaSep (40 g), eluido con MeOH al 20% en CH_2Cl_2 para dar la urea como un aceite color canela. Este material se diluyó con ácido trifluoroacético (1.803 mL, 23.40 mmol) y se agitó 5 min. Luego el ácido trifluorometansulfónico (0.214 mL, 2.406 mmol) se agregó a la mezcla. La mezcla de reacción se colocó en un baño previamente calentado (70°C) y permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 10 min. El baño de calentamiento se removió y la mezcla se permitió enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con diclorometano (10 mL), luego carbonato de sodio (2.0 g) se agregó en la mezcla con agitación. Después de 5 min, metanol (5 mL) se agregó en la mezcla y permitió agitar 20 min. La mezcla se filtró y concentró in vacuo. La mezcla se recristalizó de acetato de etilo / éter

00505

de etilo. Esto da 4-(1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)piridin-3-il)etil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida (0.070 g, 0.135 mmol, 61.7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.24 (s, 1 H) 9.36 (s, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.83 (s, 2 H) 3.53 (m, 1 H) 3.10 (s, 4 H) 2.70 (s, 6 H) 2.43 - 2.55 (m, 3 H) 2.36 (d, J=4.50 Hz, 4 H) 1.38 (d, J=6.06 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 519.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 290. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA



ETAPA 1. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA

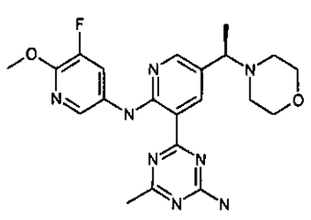
Una mezcla agitada de N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (0.350 g, 0.509 mmol) en diclorometano (10 mL) se trató con trietilamina (0.355 mL, 2.54 mmol). Después de 10 min, cloruro de metansulfonilo (Aldrich; 0.119 mL, 1.526 mmol) se agregó en la mezcla lentamente por medio de jeringa. Después de la adición, la mezcla de reacción se colocó en un baño previamente calentado (70°C) y permitió agitar bajo atmósfera

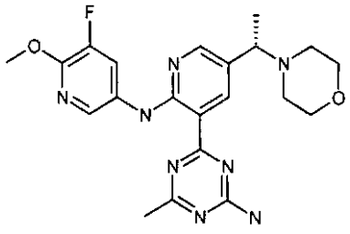
000599

inerte durante 1.5 h. El baño de calentamiento se removió y la mezcla se permitió enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con cloroformo (20 mL) y agua (10 mL) y la capa orgánica se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), filtraron y concentraron in vacuo. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (40 g) eluido con 20% metanol/diclorometano para dar el material protegido por bis-PMB como un aceite color canela. Este material se diluyó con ácido trifluoroacético (1.8 mL, 23.36 mmol) y permitió agitar 5 min. Luego el ácido trifluorometansulfónico (0.2 mL, 2.252 mmol) se agregó en la mezcla. La mezcla se colocó en un baño previamente calentado (70°C) y permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 10 min. El baño de calentamiento se removió y la mezcla se permitió enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró in vacuo. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 mL) y carbonato de sodio (1.00 g) se agregó en la mezcla, luego permitió agitar durante 5 min. Luego el metanol (3 mL) se agregó en la mezcla y permitió agitar 20 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El producto crudo se recristalizó de acetato de etilo/éter de dietilo para dar N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (0.035 g, 0.067 mmol, 17.71 % de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.23 (s, 1 H) 9.36 (s, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.79 (m, 2 H) 3.59 (m, 1 H) 3.10 (s, 4 H) 2.86

(s, 3 H) 2.50 (d, J=8.80 Hz, 4 H) 1.99 (s, 3 H) 1.38 (d, J=6.06 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 526.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLOS 291 Y 292. (R)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA Y (S)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA





Una mezcla de isómeros de 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina se preparó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 288, sustituyendo 2-metoxi-3-fluoro-5-aminopiridina en lugar de benzo[d]tiazol-5-amina en la Etapa 2. Los isómeros se separaron usando cromatografía preparativa SFC quiral. Las siguientes condiciones se usaron:

Columna: Chiralcel OJ-H (3 x 15 cm)

A: CO_2 líquido

B: 25% 1:1 heptano:etanol (DEA al 0.2%), isocrático

Velocidad de flujo: 80 mL/min, 220 nm.

Los dos picos separados que contienen los dos enantiómeros se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío para dar los dos enantiómeros. Las estereoquímicas absolutas no se determinaron.

Primer pico eluido: (Isómero 1; Ejemplo 291)

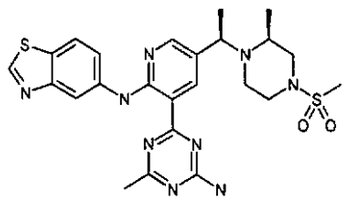
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.90 (s, 1 H) 8.73 (d, J=2.35 Hz, 1 H)

8.29 (td, J=6.16, 2.15 Hz, 2 H) 8.04 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 3.71 (t, J=4.60 Hz, 4 H) 3.40 (q, J=6.72 Hz, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 2.51 (s, 2 H) 2.39 - 2.45 (m, 2 H) 1.41 (d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 441.1 $(M+H)^+$.

Segundo pico eluido: (Isómero 2; Ejemplo 292)

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.91 (s, 1 H) 8.72 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.26 - 8.31 (m, 2 H) 8.04 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 5.65 (s, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 3.69 - 3.76 (m, 4 H) 3.39 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 2.49 - 2.60 (m, 5 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 1.42 (d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 441.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 293. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((R)-1-((S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA



ETAPA 1. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((R)-1-((S)-2-METILPIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA

Una mezcla de 4-((R)-1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0.300 g, 0.447 mmol) y benzo[d]tiazol-5-amina (0.101 g, 0.670 mmol) en THF (10 mL se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, luego sodio bis(trimetilsilil)amida (1.0 M en THF, Aldrich; 1.563 mL, 1.563 mmol) se agregó lentamente por medio de jeringa en la mezcla.

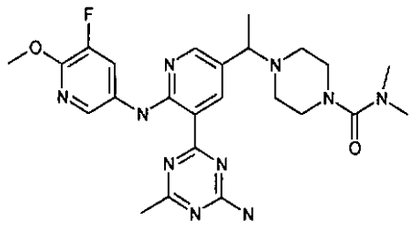
Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla se permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio sat. (10 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 15 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para dar el material crudo como un aceite color canela. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (40 g) eluido con 100% acetato de etilo para dar el material protegido por bis-PMB (0.056 g) como un aceite color canela. El residuo crudo se diluyó con ácido trifluoroacético (0.9 mL) y ácido trifluorometansulfónico (0.1 mL). La mezcla se colocó en un baño previamente calentado (70°C) y permitió agitar bajo atmósfera inerte 10 min. La mezcla se removió del baño de calentamiento y permitió enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró in vacuo. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL) y se agitó, mientras que carbonato de sodio (1.0 g) se agregó lentamente en la mezcla. Después de 2 min, metanol (3 mL) se agregó en la mezcla y permitió agitar 20 min adicionales. La mezcla se filtró a través de un embudo poroso fino. La capa orgánica se concentró in vacuo. Esto da N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((R)-1-((S)-2-metilpiperazin-1-il)etil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (0.206 g, 0.446 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.06 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 8.74 (d, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.31 (d, 1 H) 7.36 intervalo (m, 1 H) 5.44 (s, 2 H) 2.61 (s, 9 H) 1.52 (s, 3 H) 1.25 (s, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 462.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((R)-1-

((S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)BENZO[D]TIAZOL-5-AMINA

Una mezcla de N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((R)-1-((S)-2-metilpiperazin-1-il)etil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (0.100 g, 0.217 mmol) en THF (5 mL) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, luego carbonato de sodio (0.115 g, 1.083 mmol) se agregó a la mezcla mientras que se agita. Después de 10 min, cloruro de metansulfonilo (0.051 mL, 0.650 mmol) se agregó en la mezcla lentamente por medio de jeringa. Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla se permitió agitar bajo atmósfera inerte durante la noche. La mezcla se diluyó con cloroformo (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), filtraron y concentraron in vacuo. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (25 g), eluido con una mezcla al 20% de 10:1 metanol/hidróxido de amonio en diclorometano para dar N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina (0.012 g, 0.022 mmol, 10.26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.02 (s, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.26 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.79 - 7.83 (m, 1 H) 7.72 (dd, J=8.61, 1.56 Hz, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 4.05 (q, J=7.04 Hz, 1 H) 3.21 (s, 2 H) 3.11 (s, 1 H) 2.87 (s, 2 H) 2.61 - 2.73 (m, 4 H) 2.47 - 2.60 (m, 4 H) 1.34 - 1.46 (m, 3 H) 1.02 - 1.22 (m, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 540.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 294. 4-(1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETIL)-N,N-DIMETILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA



ETAPA 1. 4-(1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.300 g, 0.780 mmol) y ácido 5-(1-(4-(tert-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (0.385 g, 1.091 mmol) en dioxano (3 mL). Luego A-Phos (0.055 g, 0.078 mmol), acetato de potasio (0.230 g, 2.339 mmol) y agua (0.5 mL) se agregaron en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó y calentó en un Microondas CEM Explorer a 120°C durante 10 min (120 vatios, Powermax caracterizado). La mezcla se diluyó con diclorometano (10 mL), agua (10 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se recolectó al extraer con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), filtraron y concentraron in vacuo para dar el material crudo como aceite color canela. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (40 g) eluido con 100% acetato de etilo para dar 4-(1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato

de tert-butilo (0.513 g, 0.780 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 - 8.32 (m, 1 H) 7.91 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.61, 2.93 Hz, 4 H) 6.83 - 6.97 (m, 4 H) 4.82 (d, J=9.39 Hz, 4 H) 3.76 - 3.83 (m, 6 H) 3.67 - 3.71 (m, 3 H) 3.40 (s, 4 H) 3.01 (s, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.45 (s, 2 H) 2.37 (s, 2 H) 2.04 - 2.07 (m, 3 H) 1.38 - 1.53 (m, 9 H). m/z (ESI, ión +vo) 658.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-(1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.518 g, 0.788 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0.280 g, 1.969 mmol) en THF (10 mL) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, luego sodio bis(trimetilsilil)amida (1.0 M en THF, Aldrich; 3.15 mL, 3.15 mmol) se agregó lentamente por medio de jeringa en la mezcla. Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla se permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio sat. (10 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 15 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para dar el material crudo como aceite color canela. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (80 g) eluido con una mezcla al 20% de 10:1 metanol / hidróxido de amonio en diclorometano para dar el intermediario como un aceite color canela. El residuo se diluyó con ácido trifluoroacético (5 mL, 64.9 mmol) y ácido

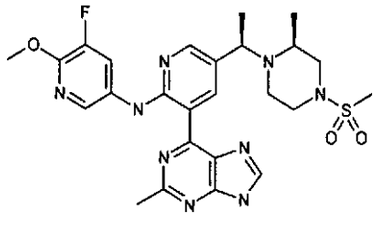
trifluorometansulfónico (0.5 mL, 5.63 mmol) con agitación. El matraz se colocó en un baño previamente calentado (70°C) y permitió agitar 10 min. El baño de calentamiento se removió y la mezcla permitió enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo crudo se diluyó con DCM (10 mL), luego carbonato de sodio (0.500 g) se agregó en la mezcla con agitación. Después de 2 min, metanol (2 mL) se agregó en la mezcla y permitió agitar 20 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (40 g), eluido con una mezcla al 20% de 10:1 metanol / hidróxido de amonio en diclorometano para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.141 g, 0.321 mmol, 31.3 % de rendimiento) como un sólido color canela. m/z (ESI, ión +vo) 440.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 4-(1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETIL)-N,N-DIMETILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA

Una mezcla de 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.141 g, 0.321 mmol) en diclorometano (5 mL) se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, luego trietilamina (0.224 mL, 1.604 mmol) se agregó a la mezcla mientras que se agita. Después de 10 min, cloruro dimetilcarbámico (Aldrich; 0.104 g, 0.962 mmol) se agregó en la mezcla lentamente por medio de jeringa. Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla se permitió agitar bajo atmósfera inerte durante la noche. La

mezcla se diluyó con cloroformo (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), filtraron y concentraron in vacuo. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (25 g) eluido con una mezcla al 20% de 10:1 metanol/hidróxido de amonio en diclorometano para dar 4-(1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida (0.070 g, 0.137 mmol, 42.7 % de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.34 (s, 1 H) 9.40 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.17-8.23 (dd, 1 H) 8.12 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 3.10-3.98 (m, 9 H) 2.85 (s, 6 H) 2.56 (s, 3 H) 1.88 (d, J=6.85 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 533 $(M+Na)^+$.

EJEMPLO 295. N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-((R)-1-((S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1. 4-((1R)-1-(6-FLUORO-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)ETIL)-3-METILPIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (3S)-TERT-BUTILO

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (0.200

g, 0.791 mmol) y ácido 5-((R)-1-((S)-4-(tert-Butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)etil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (0.407 g, 1.108 mmol) en dioxano (3 mL). Luego A-Phos (0.056 g, 0.079 mmol), acetato de potasio (0.233 g, 2.374 mmol) y agua (0.5 mL) se agregó en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó y calentó en un Microondas CEM Explorer a 120°C durante 10 min (120 vatios, Powermax caracterizado). La mezcla se diluyó con diclorometano (10 mL), agua (10 mL) y solución de salmuera (5 mL). La capa orgánica se recolectó al extraer con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para dar el material crudo como aceite color canela. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (40 g) eluido con 100% acetato de etilo, luego con 10% metanol en diclorometano para dar 4-((1R)-1-(6-fluoro-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (3S)-tert-butilo (0.342 g, 0.634 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 - 8.35 (m, 3 H) 5.86 (dd, J=10.37, 2.35 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=11.74 Hz, 2 H) 3.83 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 2.54 (d, J=2.93 Hz, 2 H) 2.16 (s, 1 H) 2.11 (s, 1 H) 2.07 (d, J=17.80 Hz, 1 H) 1.81 (d, J=11.54 Hz, 2 H) 1.59 - 1.75 (m, 3 H) 1.39 - 1.49 (m, 15 H) 1.02 (d, J=5.67 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 540.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-((1R)-1-(6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)ETIL)-3-METILPIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (3S)-TERT-BUTILO

Una mezcla de 4-((1R)-1-(6-fluoro-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (3S)-tert-butilo (0.323 g, 0.599 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0.170 g, 1.197 mmol) en THF (15 mL) se enfrió hasta -20°C en un baño de hielo seco/acetona diluido, luego bis(trimetilsilil)amida de litio (1.0 M en THF, Aldrich; 1.796 mL, 1.796 mmol) se agregó lentamente por medio de jeringa en la mezcla de reacción. Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla se permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 1 h. La mezcla se diluyó con cloroformo (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El material crudo se adsorbió en gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (80 g) eluido con 100% EtOAc para dar 4-((1R)-1-(6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (3S)-tert-butilo (0.155 g, 0.234 mmol, 39.1 % de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.63 (s, 1 H) 9.71 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.32 (dd, J=12.52, 2.15 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.17 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=10.56, 2.15 Hz, 1 H) 4.12 (s, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.76 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 3.53 (m, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 2.84 (s, 5 H) 2.41 (m, 1 H) 2.08 (s, 1 H) 2.03 (s, 1 H) 1.97 (s, 1 H) 1.64 (s, 3 H) 1.58 (s, 2 H) 1.45 (d, J=6.85 Hz, 3 H) 1.32 (s, 9 H) 1.07 (d, J=5.87 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 662.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-((R)-1-((S)-2-

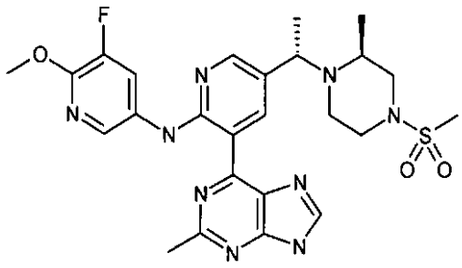
METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-((1R)-1-(6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (3S)-tert-butilo (0.180 g, 0.272 mmol) y ácido trifluoroacético (0.314 mL, 4.08 mmol) en DCM (10 mL) se trató con ácido trifluorometansulfónico (0.01 mL) y permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 1 h. La mezcla se concentró in vacuo, luego THF (10 mL) se agregó al residuo y se agitó 5 min. Luego carbonato de sodio (0.500 g) se agregó a la mezcla y permitió agitar bajo atmósfera inerte 5 min adicionales. Luego el cloruro de metansulfonilo (0.064 mL, 0.816 mmol) se agregó lentamente por medio de jeringa en la mezcla. La mezcla se permitió agitar bajo atmósfera inerte durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), agua (20 mL) y solución de salmuera (10 mL). La capa orgánica se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El material crudo se recristalizó de metanol y diclorometano para dar N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina (0.007 g, 0.013 mmol, 4.63 % de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.69 (s, 1 H) 9.84 (s, 1 H) 8.38 (dd, J=12.42, 2.05 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.11 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.26 (s, 8 H) 4.16 (dq, J=14.18, 6.94 Hz, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 3.30 (s, 2 H) 3.14 - 3.21 (m, 1 H) 2.93 - 3.06 (m, 4 H) 2.85 (dd, J=10.76, 7.24 Hz, 1 H) 2.69 - 2.78 (m, 4 H) 2.55 - 2.64 (m,

000521

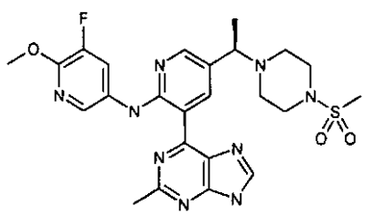
1 H) 1.54 (d, J=6.85 Hz, 3 H) 1.13 - 1.32 (m, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 556.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 296. N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-5-((S)-1-((S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 295 usando ácido 5-((S)-1-((S)-4-(tert-Butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)etil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico, 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina, y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina, y se aisló como un sólido color canela (38%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1 H) 8.24 (d, J=1.37 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 4.01 (s, 5 H) 3.76 (s, 4 H) 2.89 (s, 5 H) 2.61 (s, 4 H) 1.88 (s, 3 H) 1.70 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 556.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 297. (R)-N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-AMINA



ETAPA 1. 4-((1R)-1-(6-FLUORO-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-

00522

2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)ETIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (0.250 g, 0.989 mmol) y ácido (R)-5-(1-(4-(tert-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (0.489 g, 1.385 mmol) en dioxano (3 mL). Luego A-Phos (0.070 g, 0.099 mmol), acetato de potasio (0.291 g, 2.97 mmol) y agua (0.5 mL) se agregaron en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó y calentó en un Microondas CEM Explorer a 120°C durante 10 min (120 vatios, Powermax caracterizado). La mezcla se diluyó con diclorometano (10 mL), agua (10 mL) y solución de salmuera (5 mL). La capa orgánica se recolectó al extraer con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para dar el material crudo como un aceite color canela. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (40 g) eluido con 100% acetato de etilo para dar 4-((1R)-1-(6-fluoro-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.400 g, 0.761 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 - 8.29 (m, 3 H) 5.78 (dd, J=10.37, 2.35 Hz, 1 H) 3.76 (s, 1 H) 3.55 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 3.34 (s, 5 H) 2.82 (s, 3 H) 2.33 (d, J=5.09 Hz, 5 H) 1.95 - 2.13 (m, 3 H) 1.56 - 1.81 (m, 5 H) 1.33 - 1.40 (m, 9 H). m/z (ESI, ión +vo) 526.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-((1R)-1-(6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-

000523

METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)ETIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO

Una mezcla de 4-((1R)-1-(6-fluoro-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.673 g, 1.280 mmol) en THF (15 mL) bajo atmósfera inerte se trató con una solución de 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0.364 g, 2.56 mmol) en THF (10 mL) por medio de jeringa. La mezcla se enfrió hasta -20°C en un baño de hielo seco/acetona diluido, luego sodio bis(trimetilsilil)amida (1.0 M en THF, Aldrich; 3.84 mL, 3.84 mmol) se agregó lentamente por medio de jeringa en la mezcla de reacción. Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla se permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 1 h. La mezcla se diluyó con cloroformo (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (80 g) eluido con 100% acetato de etilo para dar 4-((1R)-1-(6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.459 g, 0.709 mmol, 55.3 % de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.61 (s, 1 H) 9.65 (t, J=1.96 Hz, 1 H) 8.31 (dd, J=12.52, 2.35 Hz, 1 H) 8.18 - 8.23 (m, 2 H) 8.03 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=10.47, 2.05 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.76 (s, 1 H) 3.55 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 3.36 (s, 4 H) 2.85 (s, 3 H) 2.40 (d, J=3.33 Hz, 4 H) 2.07 (s, 1 H) 2.02 (s, 1 H) 1.97 (s, 1 H)

DOM524

1.54 - 1.81 (m, 2 H) 1.41 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.36 (s, 9 H) 1.19 (s, 1 H) 0.90 (d, J=6.65 Hz, 1 H). m/z (ESI, ión +vo) 648.2 $(M+H)^+$.

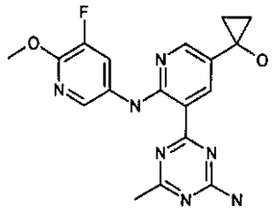
ETAPA 3. (R)-N-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-((1R)-1-(6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (0.450 g, 0.695 mmol) y ácido trifluoroacético (0.803 mL, 10.42 mmol) en DCM (25 mL) se trató con ácido trifluorometansulfónico (0.01 mL) y permitió agitar bajo atmósfera inerte durante 1 h. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con DCM (10 mL), luego carbonato de sodio (2.50 g) se agregó a la mezcla y permitió agitar 10 min. Luego cloruro de metansulfonilo (0.271 mL, 3.47 mmol) se agregó lentamente por medio de jeringa en la mezcla. La mezcla se permitió agitar bajo atmósfera inerte durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL), agua (20 mL) y solución de salmuera (10 mL). La capa orgánica se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El material crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Phenomenex Luna, 10 micrones, C18(2), 100 Å, 250 x 50 mm, (Varian, 5-70% acetonitrilo en aditivo de agua con ácido trifluoroacético 0.1% v/v en cada solvente) y luego se purificó además por cromatografía en gel de sílice de fase normal en una columna Interchim puriflash (25 g) eluida con 10% metanol en

000525

diclorometano para dar N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((R)-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-amina (0.010 g, 0.018 mmol, 2.66 % de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.69 (s, 1 H) 9.77 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.39 (dd, J=12.52, 2.15 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.11 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.26 (t, J=4.69 Hz, 4 H) 2.94 (s, 3 H) 2.77 (s, 3 H) 2.62 - 2.71 (m, 4 H) 1.51 (d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 542.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 298. 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)CICLOPROPANOL



ETAPA 1. 5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)NICOTINATO DE METILO

Una mezcla espesa de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (Ejemplo 143, 0.200 g, 0.336 mmol), dióxido de manganeso (0.584 g, 6.72 mmol), metanol (0.068 mL, 1.679 mmol), ácido acético (0.029 mL, 0.504 mmol), y cianida de sodio (0.082 g, 1.679 mmol) en 4 mL THF se agitó rápidamente durante la noche. El dióxido de manganeso (0.584 g, 6.72 mmol) se agregó, la reacción se selló, y se agitó rápidamente por 3 días. La reacción se filtró a través de Celite® (tierra diatomácea), enjuagó con 10% MeOH/DCM. El residuo se adsorbió en

2 g de gel de sílice, secó, y purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g columna) usando 0 - 100% EtOAc/hexano. Las fracciones que contienen producto se concentraron para proporcionar 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinato de metilo (0.107 g, 0.171 mmol, 50.9 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 626 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.33 (br. s., 1 H), 9.41 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.92 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=2.3 Hz, 1 H,) 7.90 - 7.97 (m, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 4 H), 6.82 - 6.92 (m, 4 H), 4.90 (s, 2 H), 4.84 (s, 2 H,) 4.04 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H).

ETAPA 2. 5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)NICOTINATO DE METILO

Una solución de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinato de metilo (0.965 g, 1.542 mmol) y ácido tríflico (0.685 mL, 7.71 mmol), en 6 mL de TFA se calentó en un matraz ajustado con un condensador de reflujo y tubo de secado a 80°C durante 30 min. La reacción roja oscura se enfrió y ácido tríflico (0.685 mL, 7.71 mmol) se agregó, y la reacción se volvió a calentar hasta 80°C. Después de 30 min, la reacción se juzgó completa. La reacción se enfrió hasta 0°C, y hielo se agregó, junto con bicarbonato de sodio sólido, en porciones, con agitación rápida. El DCM se agregó. Una vez completado el apagado del ácido, la mezcla gruesa se extrajo con 3 x 10% iPrOH/DCM, 2 x 10% iPrOH/EtOAc (las capas de EtOAc se lavaron 1 x salmuera). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de

DMS27

sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. El sólido se suspendió en éter de dietilo, sonicó, y filtró, enjuagó con 3 x éter de dietilo para dar el 5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinato de metilo (0.400 g, 1.038 mmol, 67.3 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 386 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.37 (s, 1 H), 9.26 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=12.4, 2.2 Hz, 1 H), 8.01 (br. s., 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H).

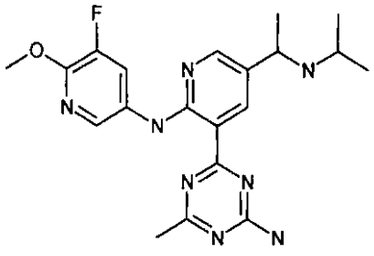
ETAPA 3. 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)CICLOPROPANOL

A una mezcla espesa de 5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinato de metilo (0.400 g, 1.038 mmol) e isopropóxido de titanio (iv) (0.365 mL, 1.246 mmol) en 8 mL de THF a temperatura ambiente se agregó solución de bromuro de etilmagnesio 1.0 M en THF (5.61 mL, 5.61 mmol) durante 2-3 min. La reacción se vuelve café oscura y caliente, con burbujeo. La reacción se enfrió brevemente con un baño de hielo y luego permitió agitar a temperatura ambiente. Después de 1 h, 2.4 equiv adicionales de bromuro de etilmagnesio 1.0 M en THF se agregó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la reacción se enfrió hasta 0°C y apagó con hielo y NH_4Cl acuoso saturado. La reacción se dividió entre NH_4Cl acuoso saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM 3 veces, y acetato de etilo una vez, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. La purificación por RPHPLC (Gradient, Acetonitrilo + TFA

000528

al 0.1%/agua + TFA al 0.1%) proporciona 0.070 g de una película anaranjada pegajosa. El material se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado y 10% iPrOH/DCM. La capa acuosa se extrajo 3 x 10% iPrOH/DCM y orgánicos combinados secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para dar 1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)ciclopropanol (0.027 g, 0.070 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 384 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.90 (s, 1 H), 8.82 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.29 - 8.48 (m, 2 H), 8.20 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.91 (br. s., 1 H), 7.75 (br. s., 1 H), 6.03 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.04 - 1.13 (m, 2 H), 0.86 - 0.98 (m, 2 H).

EJEMPLO 299. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(ISOPROPILAMINO)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

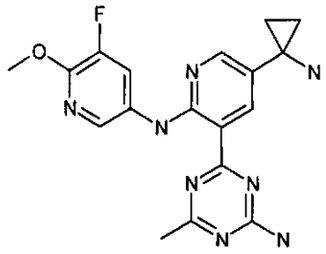


Una mezcla de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (Ejemplo 271, 0.270 g, 0.443 mmol), isopropóxido de titanio (iv) (0.519 mL, 1.772 mmol) e isopropilamina (0.152 mL, 1.772 mmol) en 3 mL THF se selló y calentó hasta 60°C durante la noche. La reacción se enfrió, diluyó con 3 mL DCM y trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0.375 g, 1.772 mmol). Después de 1 h, cianoborohidruro de so

086529

(0.111 g, 1.772 mmol) se agregó. Después de 3 h, la reacción se completó. La reacción se trató con hielo, agua, NH_4OH concentrado, y DCM. La capa orgánica se removió. Una vez que se intenta la extracción, sólo fue posible una emulsión, así el material se filtró a través de celite. La capa acuosa se extrajo 1 x DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para dar 0.331 g de un aceite anaranjado que contiene 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(isopropilamino)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina impura. m/z (ESI, ión +vo) 653 $(M+H)^+$. El material impuro se trató con 2 mL TFA y ácido tríflico (0.197 mL, 2.214 mmol) en un recipiente sellado, y se calentó hasta 80°C durante 30 min. La reacción se enfrió y vacía en hielo, y se hizo básico con NaOH 10 N. El material se extrajo con DCM, tres veces, y 10% iPrOH/DCM una vez. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. El sólido resultante se suspendió en MeOH y filtró, enjuagó con MeOH. El sólido se secó in vacuo para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(isopropilamino)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.145 g, 0.352 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 413 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.91 (s, 1 H), 8.77 (br. s., 1 H), 8.28 - 8.49 (m, 3 H), 7.89 (br. s., 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.76 - 3.91 (m, 1 H), 3.26 - 3.32 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 1.27 (br. s., 3 H), 0.84 - 1.08 (m, 6 H).

EJEMPLO 300. 4-(5-(1-AMINOCICLOPROPIL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)NICOTINONITRILO

Una solución café oscuro de cloruro de hidroxiamonio (0.700 g, 10.07 mmol), 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (Ejemplo 143, 2.00 g, 3.36 mmol) y piridina (0.815 mL, 10.07 mmol) en 15 mL DMF se permitió agitar 2 h. La reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua 2 veces, NaCl acuoso saturado una vez, y los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo para dar un sólido anaranjado, 2.0 g. Este se trató con anhídrido acético (15.84 mL, 168 mmol), y el matraz se equipa con un condensador de reflujo enfriado con agua, y colocó en un baño de aceite. La reacción se calentó hasta reflujo por 5 h, y luego la reacción se enfrió y agitó durante la noche. La mezcla espesa se trató con 80 mL MeOH, filtró y secó in vacuo para dar 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinonitrilo (1.50 g, 2.53 mmol, 75 % de rendimiento)

000531

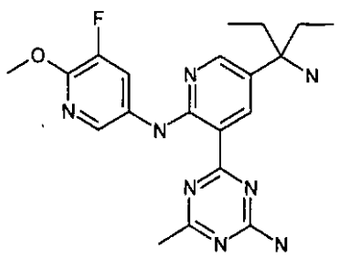
como un sólido verde-café. m/z (ESI, ión +vo) 593 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.46 (s, 1 H), 8.99 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=11.7, 2.2 Hz, 1 H), 7.12 - 7.25 (m, 4 H), 6.82 - 6.94 (m, 4 H), 4.88 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H).

ETAPA 2. 2,2,2-TRIFLUOROACETATO 4-(5-(1-AMINOCICLOPROPIL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A una mezcla espesa café oscura de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinonitrilo (0.210 g, 0.354 mmol) en 7 mL de THF se agregó isopropóxido de titanio (iv) (0.125 mL, 0.425 mmol), y la reacción se enfrió hasta -78°C. Una solución de bromuro de etilmagnesio 1.0 M en THF (2.268 mL, 2.268 mmol) se agregó lentamente gota a gota y la reacción permitió agitar 1 h a -78°C. La reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 h, eterato de dietil trifluoruro de boro (0.108 mL, 0.850 mmol) se agregó. Después de 1 h, eterato de dietil trifluoruro de boro (0.108 mL, 0.850 mmol) se agregó de nuevo. Después de 1 h, la reacción se apagó por la adición de NaOH 1 N, y trató con EtOAc. La capa acuosa se extrajo 3 x EtOAc, y 1 x DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La mezcla impura resultante se combinó con material impuro adicional para la siguiente reacción. 0.334 g de una mezcla impura que contiene 4-(5-(1-aminociclopropil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-

triazin-2-amina se disolvió en 2 mL TFA y trató con ácido tríflico (0.238 mL, 2.68 mmol), y la reacción se selló y calentó hasta 80°C durante 0.5 h. La reacción se enfrió, vacía en hielo, trató con NaOH 10 N hastaque se hizo básica. La acuosa se extrajo 3 x DCM, 1 x 10% iPrOH/DCM, secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. Este material se disolvió en DMSO/TFA y purificó por HPLC de fase inversa, 10-60 % ACN/H_2O (+TFA al 0.1%); las fracciones que contienen producto se concentraron in vacuo para dar 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-(1-aminociclopropil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.010 g, 0.020 mmol, 3.76 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. m/z (ESI, ión +vo) 383 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.03 (s, 1 H), 8.94 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.53 (br. s., 3 H), 8.38 - 8.49 (m, 2 H), 8.30 (dd, J=12.7, 2.2 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H) ,1.26 - 1.35 (m, 2 H), 1.14 - 1.23 (m, 2 H).

EJEMPLO 301. 4-(5-(3-AMINOPENTAN-3-IL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

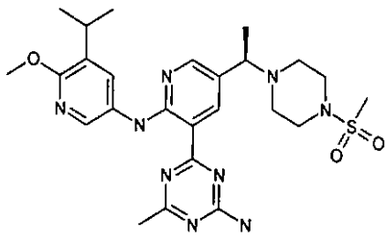


A una mezcla espesa de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinonitrilo (Ejemplo 143, 0.205 g, 0.346 mmol) en 7

006633

mL THF a 0°C se agregó tetraisopropoxititanio (0.122 mL, 0.415 mmol) seguido por bromuro de etilmagnesio 1.0 M en THF (2.214 mL, 2.214 mmol). La reacción se vuelve café oscuro. Después de 30 min, el eterato de dietil trifluoruro de boro (0.210 mL, 1.660 mmol) se agregó. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y después de 15 min, se apaga con NaOH 10 N. La acuosa se extrajo 3 x EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para dar 0.234 g. Este material se trató con 2 mL TFA y ácido tríflico (0.154 mL, 1.730 mmol). La reacción se selló, y calentó hasta 80°C durante 30 min. La reacción se enfrió y vacío en hielo, se hizo básico con NaOH 10 N y extrajo 3 x DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron. El material resultante se trató con DMSO y TFA, purificó por RPHPLC, 10-60 % ACN/H_2O (+TFA al 0.1%); Las fracciones que contienen producto se concentraron y trataron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo 3 x 10% IPA/DCM y orgánicos combinados secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para dar 4-(5-(3-aminopentan-3-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.018 g, 0.044 mmol, 12.62 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 413 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.92 (s, 1 H), 8.88 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.35 - 8.46 (m, 3 H), 7.88 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.53 - 1.84 (m, 4 H), 0.69 (t, J=7.3 Hz, 6 H).

EJEMPLO 302. (R)-4-(2-(5-ISOPROPIL-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 3-BROMO-2-METOXI-5-NITROPIRIDINA

A una mezcla turbia de 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (Atlantic Scitech, Linden, NJ, 5.10 g, 21.48 mmol) en 50 mL metanol anhidro a 0°C (baño de hielo/agua) se agregó metóxido de sodio 5.4 M en metanol (7.96 mL, 43.0 mmol) gota a gota por embudo de adición. La reacción se vuelve limpia luego que se forma un precipitado espeso. El baño de agua/hielo se removió y la reacción se calienta hasta temperatura ambiente, se apaga con agua y NH_4Cl acuoso saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM 2 veces, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo para dar 3-bromo-2-metoxi-5-nitropiridina (5.07 g, 21.76 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo ligero. m/z (ESI, ión +vo) 233 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 4.15 (s, 3 H).

ETAPA 2. 5-ISOPROPIL-6-METOXIPIRIDIN-3-AMINA

Se burbujeó argón a través de una mezcla espesa de carbonato de potasio (4.45 g, 32.2 mmol), isopropeniltrifluoroborato de potasio (3.18 g, 21.46 mmol), dicloruro bis(4-(di-tert-butilfosfino)-N,N-dimetilbenzenamina) paladio (Aldrich, St. Louis, MO, 0.152 g, 0.215 mmol), y 3-bromo-2-metoxi-5-

000635

nitropiridina (2.50 g, 10.73 mmol) en 50 mL Dioxano y 20 mL agua durante 5 min. La reacción se selló y calentó hasta 80°C durante 1 h. La reacción roja oscura se enfrió y dividió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM 3 veces, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo, para dar un sólido rojo, el cual se usó sin purificación adicional. El sólido se trató 10% paladio en carbono (húmedo al 50% en agua) (2.62 g, 2.464 mmol) y 75 mL MeOH y se ajustó con globo de hidrógeno y se agitó rápidamente durante 3 h. La reacción se mojó con nitrógeno, filtró a través de Celite® (tierra diatomácea), enjuagó con 400 mL MeOH, y concentró in vacuo para dar 5-isopropil-6-metoxipiridin-3-amina (1.81 g, 10.89 mmol, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 167 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.13 (m, 1 H), 1.14 - 1.22 (m, 6 H).

ETAPA 3. (R)-4-(2-(5-ISOPROPIL-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A una solución de (R)-4-(2-fluoro-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplos 145 y 146) 0.380 g, 0.598 mmol) y 5-isopropil-6-metoxipiridin-3-amina (0.149 g, 0.897 mmol) en 3 mL THF a 0°C se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio 1.0 M en THF (2.69 mL, 2.69 mmol) gota a gota por medio de jeringa durante 1 min. La reacción roja oscura se permitió agitar 30 min y se apagó por la adición de NH_4Cl acuoso saturado. La reacción se dividió entre

000636

agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM 3 veces, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. El material se trató con DCM y purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g columna) usando 20 - 100% EtOAc/hexano seguido por MeOH/EtOAc al 10% para eluir el producto deseado. Las fracciones que contienen producto se concentraron para proporcionar (R)-4-(2-(5-isopropil-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.097 g, 0.124 mmol, 21 % de rendimiento) como un aceite rojo. m/z (ESI, ión +vo) 782 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.59 (s, 1 H), 8.70 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.15 - 8.29 (m, 2 H), 7.77 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 4 H), 6.77 - 6.96 (m, 4 H), 4.71 - 4.97 (m, 4 H), 3.95 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.53 (q, J=6.8 Hz, 1 H), 3.11 - 3.20 (m, 5 H), 2.69 (s, 3 H), 2.47 - 2.63 (m, 7 H), 1.38 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 6 H).

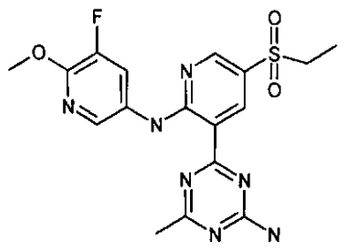
ETAPA 4. (R)-4-(2-(5-ISOPROPIL-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución rojo oscuro de (R)-4-(2-(5-isopropil-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.097 g, 0.124 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.055 mL, 0.620 mmol) en 1 mL TFA se selló y calentó hasta 80°C durante 30 min. La reacción se enfrió con hielo, luego se apagó con NaOH 10 N hasta que se hizo básica, y dividió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM 2

000637

veces, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. Este material se disolvió en DMSO (más algunas gotas de TFA) y purificó por RPHPLC, 10-80 % ACN/H_2O (más TFA al 0.1%); las fracciones que contienen producto se concentraron hasta la sequedad, luego se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo 3 x DCM y orgánicos combinados secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para dar (R)-4-(2-(5-isopropil-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina como un sólido amarillo (0.021 g, 0.039 mmol, 31 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 542 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.58 (br. s., 1 H), 8.69 (br. s., 1 H), 8.17 - 8.34 (m, 2 H), 7.92 (br. s., 1 H), 5.38 (br. s., 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.47 - 3.62 (m, 1 H), 3.11 - 3.31 (m, 5 H), 2.77 (br. s., 3 H), 2.49 - 2.68 (m, 7 H), 1.44 (d, J=6.1 Hz, 3 H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 6 H).

EJEMPLO 303. 4-(5-(ETILSULFONIL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 4-(5-(ETILSULFINIL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El argón se burbujeó a través de una mezcla espesa de 4-(5-

000638

cloro-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 313, Etapa 2) 0.318 g, 0.528 mmol) (R)-1-[(S)-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-tert-butilfosfina (Aldrich, St. Louis, MO, 0.029 g, 0.053 mmol) diacetoxipaladio (0.012 g, 0.053 mmol), y etantiolato de sodio (0.156 g, 1.849 mmol) en 3 mL DME por 1 min. La reacción se selló y calentó hasta 110°C durante la noche. La reacción se refrescó con (R)-1-[(S)-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-tert-butilfosfina (0.029 g, 0.053 mmol), diacetoxipaladio (0.012 g, 0.053 mmol), y etantiolato de sodio (0.156 g, 1.849 mmol), mojó con argón, selló, y volvió a calentar durante la noche. La reacción se enfrió y adsorbió en 2 g de gel de sílice de DCM, y purificó por cromatografía en gel de sílice, 40g, 0-50% EA/hexanos. Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron para dar 0.249 g de sólido amarillo. El material se adsorbió en 1.5 g de gel de sílice de DCM, y purificó por cromatografía en gel de sílice, 40g, 0 hasta 5% EtOAc/DCM para dar 4-(5-(etilsulfinil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.090 g, 0.140 mmol, 27 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 644 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.75 (br. s., 1 H), 8.76 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 1 H), 8.02 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.88 - 7.98 (m, 1 H), 7.12 - 7.24 (m, 4 H), 6.81 - 6.94 (m, 4 H), 4.87 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.91 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 1.37 (t, J=7.3 Hz, 3 H).

ETAPA 2. 4-(5-(ETILSULFONIL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-

000639

ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

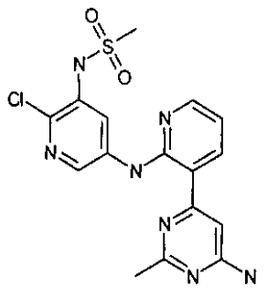
A una mezcla espesa de 4-(5-(etilsulfinil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.090 g, 0.140 mmol) en 2 mL de MeOH, 2 mL de dioxano, y 1 mL de agua se agregó sulfato peroximonosulfato de potasio (0.172 g, 0.280 mmol). La mezcla espesa amarillo brillante se agitó rápidamente durante la noche. La reacción se dividió entre $NaHCO_3$ saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM 3 veces, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. El material se trató con DCM y purificó por cromatografía en gel de sílice (25 g columna) usando 20 hasta 100% EtOAc/hexano. Las fracciones que contienen producto se concentraron para proporcionar 4-(5-(etilsulfonil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.066 g, 0.100 mmol, 71.6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 660 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.91 (s, 1 H), 8.80 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.15 - 8.33 (m, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 4 H), 6.80 - 6.93 (m, 4 H), 4.87 (s, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.07 - 3.22 (m, 1 H), 2.82 - 2.94 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 1.28 (t, J=7.4 Hz, 3 H).

ETAPA 3. 4-(5-(ETILSULFONIL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(5-(etilsulfonil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.066 g, 0.100 mmol) en ácido

trifluorometansulfónico (0.089 mL, 1.000 mmol) y 1.5 mL TFA se selló y calentó hasta 70°C durante 30 min, enfrió, y trató con hielo y NaOH 10 N hasta que se hizo básica. La reacción se dividió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM 5 veces, y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron in vacuo. El sólido amarillo resultante se suspendió en 1 mL EtOAc, filtró, enjuagó 2 x éter de dietilo, y secó in vacuo para dar 4-(5-(etilsulfonil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.029 g, 0.069 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 420 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.87 (s, 1 H), 8.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.06 - 3.21 (m, 1 H), 2.73 - 2.89 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 1.09 (t, J=7.3 Hz, 3 H).

EJEMPLO 304. N-(5-((3-(6-AMINO-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)-2-PIRIDINIL)AMINO)-2-CLORO-3-PIRIDINIL)METANSULFONAMIDA



ETAPA 1: 6-(2-FLUORO-3-PIRIDINIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

Una mezcla de 6-cloro-2-metil-4-pirimidinamina (SynChem, Inc., Des Plaines, IL) (0.500 g, 3.48 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0.589 g, 4.18 mmol), $PdCl_2$(dppf)

000641

complejo con diclorometano (0.199 g, 0.244 mmol) y Na_2CO_3 2 M (ac., 5.22 mL, 10.45 mmol) en dioxano (17 mL) se agitó a 110°C durante la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, agua se agregó y la mezcla se filtró a través de Celite® (tierra diatomácea). La mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice (40 g), eluido con un gradiente de 0 % hasta 5 % MeOH en CH_2Cl_2, para proporcionar 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.173 g, 0.85 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco. m/z (ESI, +vo) 205.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.52 - 8.62 (m, 1 H); 8.27 - 8.34 (m, 1 H); 7.44 - 7.61 (m, 2 H); 7.00 (br. s., 1 H); 6.75 - 6.83 (m, 1 H); 2.39 (s, 3 H).

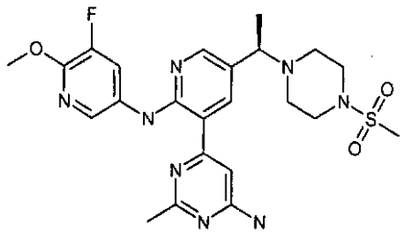
ETAPA 2: N-(5-((3-(6-AMINO-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)-2-PIRIDINIL)AMINO)-2-CLORO-3-PIRIDINIL)METANSULFONAMIDA

A una solución de N-(5-amino-2-cloro-3-piridinil)metansulfonamida (Ejemplo 330, Etapa 2) (0.085 g, 0.384 mmol) en THF (5.0 mL) a 0°C se agregó NaHMDS (solución 2 M en THF) (0.959 mL, 1.918 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se continuó agitando a 0°C bajo N_2 durante 30 minutos. La 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.094 g, 0.460 mmol) se agregó en la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se continuó agitando a 0°C durante 10 minutos y luego lentamente se calienta a ta. Después de 1 hora a ta, más NaHMDS (solución 2 M en THF) (0.50 mL, 1.0 mmol) se agregó. Después de 1 hora más, la mezcla de reacción se dividió entre solución

006642

amortiguadora pH 7 (TRIS-HCl 1 M) y CH_2Cl_2. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC para proporcionar N-(5-((3-(6-amino-2-metil-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)metansulfonamida (0.0190 g, 0.047 mmol, 12.20 % de rendimiento). m/z (ESI, +vo) 406.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.68 (s, 1 H); 9.66 (s, 1 H); 8.61 (d, J = 2.74 Hz, 1 H); 8.41 (d, J = 2.54 Hz, 1 H); 8.32 (dd, J = 4.89, 1.76 Hz, 1 H); 8.10 - 8.14 (m, 1 H); 7.09 (s, 2 H); 7.02 (dd, J = 7.82, 4.69 Hz, 1 H); 6.78 (s, 1 H); 3.13 (s, 3 H); 2.52 (s, 3 H).

EJEMPLO 305. 6-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1R)-1-(4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA



ETAPA 1: 4-((1R)-1-(5-(6-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)-6-FLUORO-3-PIRIDINIL)ETIL)-1-PIPERAZINACARBOXILATO DE TERT-BUTILO

La 6-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-amina (Ejemplo 177) (0.766 g, 1.996 mmol), ácido (5-((1R)-1-(4-(tert-Butoxicarbonil)-1-piperazinil)etil)-2-fluoro-3-piridinil)borónico (Ejemplo 146, Etapa 4)(0.705 g, 1.996 mmol), $PdCl_2$AmPhos (0.071 g, 0.100 mmol), y KOAc (0.588 g, 5.99 mmol) en una mezcla de

000543

Dioxano (16.6 mL) y agua (3.3 mL) se burbujeó con nitrógeno y luego calentó a 100°C durante 2.5 h. La mezcla de reacción amarilla se dividió posteriormente entre CH_2Cl_2 (60 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Los extractos combinados orgánicos luego se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice (80 g), eluido con un gradiente de 0 % hasta 100 % EtOAc en hexano, para proporcionar 4-((1R)-1-(5-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-4-pirimidinil)-6-fluoro-3-piridinil)etil)-1-piperazinacarboxilato de tert-butilo (0.570 g, 0.868 mmol, 43.5 % de rendimiento) como una espuma amarillo ligera. m/z (ESI, +vo) 657.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, J = 8.22 Hz, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 7.18 (d, J = 7.24 Hz, 4 H); 6.82 - 6.89 (m, 5 H); 4.75 (br. s., 4 H); 3.79 (s, 6 H); 3.60 (d, J = 7.04 Hz, 1 H); 3.43 (br. s., 4 H); 2.63 (s, 3 H); 2.30 - 2.53 (m, 4 H); 1.44 (s, 12 H).

ETAPA 2: 6-(2-FLUORO-5-((1R)-1-(1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

Una mezcla de 4-((1R)-1-(5-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-4-pirimidinil)-6-fluoro-3-piridinil)etil)-1-piperazinacarboxilato de tert-butilo (0.57 g, 0.87 mmol) en CH_2Cl_2 (4.3 mL) a 0°C se trató con TFA (1.29 mL, 17.36 mmol). La mezcla de reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente. Después de 90 minutos la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado (ac.). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron para dar 6-(2-fluoro-5-((1R)-1-(1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.41 g, 0.74 mmol, 85 % de rendimiento). m/z (ESI, +vo) 557.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (dd, J = 9.29, 2.45 Hz, 1 H); 8.14 - 8.18 (m, 1 H); 7.18 (d, J = 7.43 Hz, 4 H); 6.86 (d, J = 8.61 Hz, 4 H); 6.83 (br. s, 1 H); 4.74 (br. s., 4 H); 3.79 (s, 6 H); 3.57 (q, J = 6.78 Hz, 1 H); 2.96 (m, 4 H); 2.62 (s, 3 H); 2.57 (br. s., 2 H); 2.44 - 2.51 (m, 2 H); 1.40 (d, J = 6.85 Hz, 3 H).

ETAPA 3: 6-(2-FLUORO-5-((1R)-1-(4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

Una solución de 6-(2-fluoro-5-((1R)-1-(1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.448 g, 0.805 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a -20°C se trató con NEt_3 (1.122 mL, 8.05 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (0.190 mL, 2.414 mmol). La mezcla se agitó a - 20°C durante 30 minutos y luego NaOH 1 M (ac.) y CH_2Cl_2 se agregaron. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X). El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice (12 g), eluido con un gradiente de 75 % hasta 100 % EtOAc en hexano, para proporcionar 6-(2-fluoro-5-((1R)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.317 g, 0.499 mmol, 62.1 % de rendimiento) como una espuma blanca. m/z (ESI, +vo) 635.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 9.00 Hz, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 7.17 (d, J = 7.63 Hz, 4 H); 6.83 - 6.89 (m, 5 H); 4.74

(br. s., 4 H); 3.80 (s, 6 H); 3.65 (m, 1 H); 3.18 - 3.30 (m, 4 H); 2.77 (s, 3 H); 2.64 (s, 5 H); 2.50 - 2.58 (m, 2 H); 1.44 (d, J = 6.65 Hz, 3 H).

ETAPA 4: 6-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1R)-1-(4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

La bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en THF) (1.42 mL, 1.42 mmol) se agregó a una solución de 6-(2-fluoro-5-((1R)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.300 g, 0.47 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem, Inc. North Brunswick, NJ) (0.101 g, 0.71 mmol) en THF (1.5 mL) a -10°C. Más bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en THF) (1.42 mL, 1.42 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0.101 g, 0.71 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. El NH_4Cl saturado (ac.) se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice Redi-Sep pre-empacada (40 g), eluido con un gradiente de 0 % hasta 100 % EtOAc en hexano, para proporcionar 6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.200 g, 0.264 mmol, 55.9 % de rendimiento) como una espuma café. m/z (ESI, +vo) 757.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.92 (br. s., 1 H) 8.24 (dd, J = 12.52, 2.15 Hz, 1 H) 8.13 (d, J = 1.57 Hz, 1 H) 8.03 (d, J = 2.15 Hz, 1 H) 7.50 (br.

200546

s., 1 H) 7.19 (d, J = 6.46 Hz, 4 H) 6.87 (d, J = 8.61 Hz, 5 H) 6.52 (br. s., 1 H) 4.79 (br. s., 4 H) 4.01 (s, 3 H) 3.79 (s, 6 H) 3.44 (br. s., 1 H) 3.17 (br. s., 4 H) 2.75 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 2.40 - 2.59 (m, 4 H) 1.34 (br. s., 3 H)

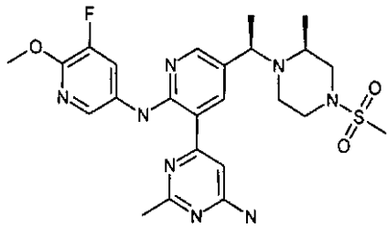
ETAPA 5: 6-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1R)-1-(4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

Una solución de 6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.200 g, 0.264 mmol) en TFA (2 mL) a ta se trató con unas pocas gotas de ácido tríflico. La solución se calentó hasta 80°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se permitió enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentraron. Algunos cubos de hielo se agregaron y luego $NaHCO_3$ saturado (ac.) se agregó seguido por CH_2Cl_2. La mezcla se filtró y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, anhidro filtraron y concentraron. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice (12 g), eluido con un gradiente de 0 % hasta 3 % MeOH en CH_2Cl_2, para proporcionar 6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.110 g, 0.213 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, +vo) 517.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.17 (br. s, 1 H); 8.35 (dd, J = 13.01, 2.25 Hz, 1 H); 8.22 (d, J = 2.15 Hz, 1 H); 8.17 (d, J = 2.35 Hz, 1 H); 7.95 - 7.98 (m, 1 H); 7.04 (s, 2

000547

H); 6.80 (s, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 3.61 (q, J = 6.78 Hz, 1 H); 3.11 (t, J = 4.99 Hz, 4 H); 2.87 (s, 3 H); 2.53 - 2.58 (m, 5 H); 2.43 - 2.50 (m, 2 H); 1.38 (d, J = 6.85 Hz, 3 H).

EJEMPLO 306. 6-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1R)-1-((2S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA



ETAPA 1: (3S)-4-((1R)-1-(5-(6-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)-6-FLUORO-3-PIRIDINIL)ETIL)-3-METIL-1-PIPERAZINACARBOXILATO DE TERT-BUTILO

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con ácido (5-((1R)-1-((2S)-4-(tert-Butoxicarbonil)-2-metil-1-piperazinil)etil)-2-fluoro-3-piridinil)borónico (Ejemplo 272, Etapa 2) (0.530 g, 1.443 mmol), 6-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-amina (Ejemplo 177) (0.554 g, 1.443 mmol), $PdCl_2(AmPhos)_2$ (0.102 g, 0.144 mmol) y KOAc (0.425 g, 4.33 mmol). El tubo se selló y evacuó bajo vacío y volvió a llenar con nitrógeno. Dioxano (3.75 mL) y agua (0.375 mL) se agregó y Ar (g) se burbujeó a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas Initiator (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 120°C durante 20 minutos. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice (40 g), eluido con un gradiente de 0 %

000648

hasta 100 % Et©Ac en hexano, para proporcionar (3S)-4-((1R)-1-(5-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-4-pirimidinil)-6-fluoro-3-piridinil)etil)-3-metil-1-piperazinacarboxilato de tert-butilo (0.240 g, 0.358 mmol, 24.79 % de rendimiento) como un aceite amarillo. m/z (ESI, +vo) 671.3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (dd, J = 9.39, 2.54 Hz, 1 H); 8.13 (d, J = 1.37 Hz, 1 H); 7.18 (d, J = 8.02 Hz, 4 H); 6.80 - 6.90 (m, 5 H); 4.50 - 5.03 (m, 4 H); 4.03 (d, J = 5.28 Hz, 1 H); 3.73 - 3.84 (m, 6 H); 3.24 - 3.57 (m, 3 H); 3.08 - 3.22 (m, 1 H); 2.69 - 2.81 (m, 1 H); 2.61 (s, 3 H); 2.29 - 2.51 (m, 2 H); 1.37 - 1.48 (m, 12 H); 1.02 (d, J = 6.26 Hz, 3 H).

ETAPA 2: 6-(2-FLUORO-5-((1R)-1-((2S)-2-METIL-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

Una solución de (3S)-4-((1R)-1-(5-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-4-pirimidinil)-6-fluoro-3-piridinil)etil)-3-metil-1-piperazinacarboxilato de tert-butilo (0.240 g, 0.358 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a 0°C se trató con TFA (0.53 mL, 7.16 mmol). La reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, volvió a suspender en CH_2Cl_2 y trató con $NaHCO_3$ acuoso (sat.). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron para dar 6-(2-fluoro-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.200 g, 0.350 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo ligero. m/z (ESI, +vo) 571.3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (dd, J = 9.39, 2.35 Hz, 1 H); 8.12 (s, 1 H); 7.18 (d,

000649

J = 7.82 Hz, 4 H); 6.79 - 6.89 (m, 5 H); 4.74 (br. s., 4 H); 4.16 (q, J = 6.98 Hz, 1 H); 3.79 (s, 6 H); 2.80 - 2.99 (m, 4 H); 2.53 - 2.63 (m, 4 H); 2.23 - 2.41 (m, 2 H); 1.47 (s, 3 H); 1.08 (d, J = 6.26 Hz, 3 H).

ETAPA 3: 6-(2-FLUORO-5-((1R)-1-((2S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

Una solución de 6-(2-fluoro-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.200 g, 0.350 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a -20°C se trató con NEt_3 (0.488 mL, 3.50 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (0.083 mL, 1.051 mmol). La mezcla se agitó a -20°C durante 30 minutos. El NaOH 1 M (ac.) y CH_2Cl_2 luego se agregaron. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice (12 g), eluido con un gradiente de 60 % hasta 100 % EtOAc en hexano, para proporcionar 6-(2-fluoro-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.130 g, 0.200 mmol, 57.2 % de rendimiento) como una espuma blanca. m/z (ESI, +vo) 649.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (dd, J = 9.29, 2.45 Hz, 1 H); 8.14 (d, J = 1.17 Hz, 1 H); 7.18 (d, J = 7.82 Hz, 4 H); 6.81 - 6.89 (m, 5 H); 4.74 (br. s., 4 H); 4.04 (q, J = 6.78 Hz, 1 H); 3.79 (s, 6 H); 3.28 - 3.37 (m, 1 H); 3.16 - 3.24 (m, 1 H); 3.12 (dd, J = 10.95, 2.93 Hz, 1 H); 2.85 - 3.01 (m, 2 H); 2.77 (s, 3

H); 2.63 - 2.70 (m, 2 H); 2.62 (s, 3 H); 1.44 (d, J = 6.85 Hz, 3 H); 1.10 (d, J = 6.26 Hz, 3 H).

ETAPA 4: 6-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1R)-1-((2S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

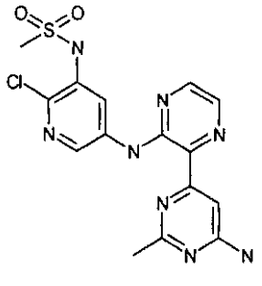
Una solución de 6-(2-fluoro-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.130 g, 0.200 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0.043 g, 0.301 mmol) en THF (2.00 mL) a -10°C se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1.0 M en THF) (0.60 mL, 0.60 mmol). Después de 30 minutos, más litio bis(trimetilsilil)amida, (solución 1.0 M en THF) (0.60 mL, 0.60 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó por otros 30 minutos a -10°C. El NH_4Cl saturado (ac.) se agregó y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice (4 g), eluido con un gradiente de 0 % hasta 100 % EtOAc en hexano, para proporcionar 6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.050 g, 0.065 mmol, 32.4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. m/z (ESI, +vo) 771.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 5: 6-(2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-5-((1R)-1-((2S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-3-PIRIDINIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

Una mezcla de 6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-

((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.050 g, 0.065 mmol) en TFA (1 mL) se trató con ácido tríflico (5.76 µL, 0.065 mmol) y calentó hasta 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y luego se agregaron cubos de hielo al residuo café. El $NaHCO_3$ saturado (ac.) se agregó seguido por CH_2Cl_2. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice (4 g), eluido con un gradiente de 0 % hasta 5 % MeOH en CH_2Cl_2, para proporcionar 6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.010 g, 0.019 mmol, 29.1 % de rendimiento) como un sólido café. m/z (ESI, +vo) 531.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.14 (s, 1 H); 8.36 (dd, J = 12.91, 2.35 Hz, 1 H); 8.22 - 8.25 (m, 1 H); 8.16 (d, J = 2.35 Hz, 1 H); 7.95 (dd, J =1.96, 0.39 Hz, 1 H); 7.04 (s, 2 H); 6.79 (s, 1 H); 4.02 (q, J = 6.65 Hz, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 3.05 - 3.20 (m, 2 H); 2.77 - 2.95 (m, 5 H); 2.53 (br. s., 3 H); 2.45 (dd, J = 11.35, 5.28 Hz, 1 H); 1.40 (d, J = 6.65 Hz, 3 H); 1.10 (d, J = 6.26 Hz, 3 H).

EJEMPLO 307. N-(5-((3-(6-AMINO-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)-2-PIRAZINIL)AMINO)-2-CLORO-3-PIRIDINIL)METANSULFONAMIDA



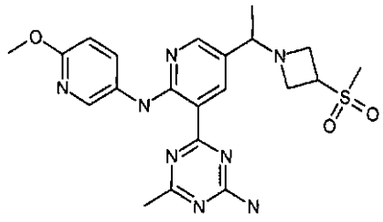
ETAPA 1: 6-(3-FLUORO-2-PIRAZINIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINAMINA

Un tubo de microondas se cargó con 6-cloro-2-metil-4-pirimidinamina (SynChem, Inc., Des Plaines, IL) (0.223 g, 1.550 mmol), $PdCl_2$ (10.99 mg, 0.062 mmol), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (0.036 g, 0.124 mmol), CuI (0.024 g, 0.124 mmol) y CsF (0.471 g, 3.10 mmol). El tubo se selló y evacuó bajo vacío y volvió a llenar con N_2 (g) 5 veces. El argón se burbujeó a través del tubo y 2-fluoro-3-(tributilestaño)pirazina (F. Toudic et al. Tetrahedron, 2003, 29, 6375-6384; 1.80 g, 4.65 mmol) en DMF (4 mL) se agregó y Ar (g) se burbujeó a través de la solución durante 5 minutos. La mezcla se calentó hasta 60°C y agitó durante 18 h. El agua y EtOAc se agregó y la mezcla se filtró a través de Celite® (tierra diatomácea). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se sécaron sobre anhidro Na_2SO_4, filtraron y concentraron. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice (40 g), eluido con un gradiente de 0 % hasta 3 % MeOH en CH_2Cl_2. El producto se purificó además por HPLC (10 hasta 90% CH_3CN y H_2O con 0.1 % NH_4OH, velocidad de flujo igual a alrededor de 45 mL/min) para proporcionar 6-(3-fluoro-2-pirazinil)-2-metil-4-pirimidinamina (0.077 g, 0.375 mmol, 24.21 % de rendimiento) como un sólido blanco. m/z (ESI, +vo) 206.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.54 (d, J = 4.50 Hz, 1 H); 8.53 (d, J = 8.22 Hz, 1 H); 7.26 (s, 1 H); 5.58 (br. s., 2 H); 2.63 (s, 3 H).

ETAPA 2: N-(5-((3-(6-AMINO-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)-2-PIRAZINIL)AMINO)-2-CLORO-3-PIRIDINIL)METANSULFONAMIDA

A una solución de N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 330, Etapa 2) (0.091 g, 0.413 mmol) en THF (2.5 mL) a 0°C se agregó NaHMDS (solución 1.0 M en THF) (1.876 mL, 1.876 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se continuó agitando a 0°C bajo N_2 durante 30 min. 6-(3-fluoropirazin-2-il)-2-metilpirimidin-4-amina (0.077 g, 0.375 mmol) se agregó en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se continuó agitando a 0°C durante 10 min y luego lentamente se calienta hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se dividió entre solución amortiguadora de pH 7 (TRIS-HCl 1M) y CH_2Cl_2. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC (10-90% CH_3CN y H_2O con 0.1 % NH_4OH, velocidad de flujo igual a alrededor de 5 mL/min). Las fracciones que contiene el producto deseado se concentraron bajo un vacío. El material se purificó además por cromatografía a través de una columna en gel de sílice (4 g), eluido con un gradiente de 0 % hasta 10 % MeOH en CH_2Cl_2, para proporcionar N-(5-((3-(6-amino-2-metil-4-pirimidinil)-2-pirazinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)metansulfonamida (0.0080 g, 0.020 mmol, 5.24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, +vo) 407.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 10.12 (s, 1 H); 8.85 (s, 2 H); 8.35 (s, 1 H); 8.23 - 8.30 (m, 1 H); 7.22 (s, 1 H); 6.87 (br. s., 1 H); 3.14 (s, 3 H); 2.42 (s, 3 H).

EJEMPLO 308. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(3-(METILSULFONIL)AZETIDIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANOL

El bromuro de metilmagnesio (1.4 M en 3:1 tolueno/THF) (Aldrich, St. Louis, MO; 1.787 mL, 2.502 mmol) se agregó (gota a gota, durante 10 min) a una solución amarillo-café de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (Ejemplo 144, Etapa 1; 451.7 mg, 0.782 mmol) en THF (5.0 mL) a 0°C, y la solución café resultante se agitó a 0°C durante 1 h. El cloruro de amonio saturado (10 ml) y agua (10 ml) luego se agregaron, THF se removió in vacuo, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 × 60 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La trituración del residuo con hexanos (10 mL) proporciona 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanol (331.1 mg, 0.558 mmol, 71.3 % de rendimiento) como un sólido amarillo-café. m/z (ESI, +vo) 594.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETIL METANSULFONATO

El cloruro de metansulfonilo (0.164 mL, 2.119 mmol) se agregó a una solución de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-

il)etanol (331.1 mg, 0.558 mmol) y trietilamina (0.350 mL, 2.510 mmol) en CH_2Cl_2 (7.5 mL) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió luego entre CH_2Cl_2 (40 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para proporcionar metansulfonato de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etilo (356.1 mg, 0.530 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo-café, el cual se usó directamente en la Etapa 3.

ETAPA 3. N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(3-(METILSULFONIL)AZETIDIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

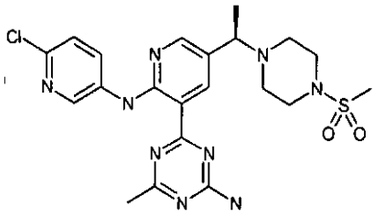
La trietilamina (0.327 mL, 2.345 mmol) y 3-(metilsulfonil)azetidina (PharmaBlock, Carrboro, NC; 241 mg, 1.786 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil metansulfonato (375 mg, 0.558 mmol) en CH_2Cl_2 (5.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 21 h. La mezcla de reacción luego se concentró in vacuo y purifica cromatográficamente (gel de sílice, 0 hasta 100% (10% MeOH-EtOAc)/hexanos) para proporcionar N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (141.0 mg, 0.198 mmol, 35.5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. m/z (ESI, +vo) 711.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(3-

(METILSULFONIL)AZETIDIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA 2,2,2-TRIFLUOROACETATO

Una solución anaranjada de N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (70.0 mg, 0.098 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.030 mL, 0.338 mmol) en TFA (1.5 mL) se agitó a 75°C durante 18 h. La mezcla resultante se enfrió posteriormente hasta 25°C y concentraron in vacuo. El residuo se tomó en DMSO (2.0 mL) y purificó por rpHPLC (Phenomenex Luna 5µm C18 30×150 mm, 35 mL/min, 5 hasta 100% CH_3CN/H_2O (más TFA al 0.1%, ambos solventes) para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato 4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (43.6 mg, 0.075 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ 9.10 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 4.65 (q, J=6.7 Hz, 1 H), 4.54 - 4.61 (m, 1 H), 4.38 - 4.53 (m, 4 H), 4.02 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 1.67 (d, J=6.8 Hz, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, d_4-MeOH) δ -79.11 (s, 3 F). m/z (ESI, +vo) 471.3 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 309. (R)-4-(2-(6-CLOROPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. (R)-4-(2-(6-CLOROPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La sodio bis(trimetilsilil)amida (1.0M en THF) (Aldrich, St. Louis, MO; 0.777 mL, 0.777 mmol) se agregó a una mezcla de (R)-4-(2-fluoro-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 146, Etapa 6) 141.2 mg, 0.222 mmol) y 6-Cloropiridin-3-amina (Aldrich, St. Louis, MO; 57.1 mg, 0.444 mmol) en THF (2.5 mL) a 0°C, y la solución café oscuro resultante se agitó a 0°C durante 30 min. El exceso de sodio bis(trimetilsilil)amida luego se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL), y la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (50 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron secuencialmente con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 hasta 100% EtOAc/hexanos) proporciona (R)-4-(2-(6-Cloropiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (125.0 mg, 0.168 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo-café. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.12 (s, 1 H), 8.74 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 1 H), 7.21 (td, J=5.7, 2.4 Hz, 5 H), 6.89 (s, 2 H), 6.85 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 4.74 - 4.93 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.52 - 3.59 (m, 1 H), 3.15 (br. s., 4 H), 2.67 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.47 - 2.

990656

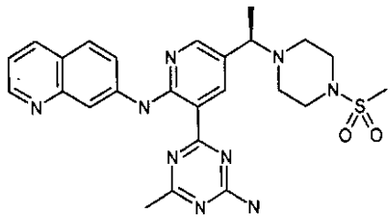
4 H), 1.38 (d, J=6.7 Hz, 3 H). m/z (ESI, +vo) 744.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. (R)-4-(2-(6-CLOROPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución café de (R)-4-(2-(6-Cloropiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (125.0 mg, 0.168 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.15 mL, 1.689 mmol) en TFA (1.5 mL) se agitó a 75°C durante 1.5 h. La mezcla se enfrió posteriormente hasta 25°C y concentra in vacuo. El residuo se tomó en CH_2Cl_2 (50 mL), y la solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 30 mL). Todas las capas orgánicas luego se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 hasta 10% $MeOH/CH_2Cl_2$) proporciona (R)-4-(2-(6-Cloropiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (52.8 mg, 0.105 mmol, 62.4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.16 (s, 1 H), 8.88 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.74 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.59 (q, J=6.8 Hz, 1 H), 3.09 (t, J=4.5 Hz, 4 H), 2.86 (s, 3 H), 2.56 (br. s., 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.41 - 2.45 (m, 2 H), 1.36 (d, J=6.7 Hz, 3 H). m/z (ESI, +vo) 504.1 $(M+H)^+$.

000556

EJEMPLO 310. 2,2,2-TRIFLUOROACETATO DE (R)-N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)QUINOLIN-7-AMINA



ETAPA 1. (R)-N-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)QUINOLIN-7-AMINA

La sodio bis(trimetilsilil)amida (1.0 M en THF) (Aldrich, St. Louis, MO; 0.863 mL, 0.863 mmol) se agregó a una mezcla de (R)-4-(2-fluoro-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 146, Etapa 6; 156.7 mg, 0.246 mmol) y quinolin-7-amina (Ark Pharm, Libertyville, IL; 71.1 mg, 0.493 mmol) en THF (2.5 mL) a 0°C, y la solución café oscuro resultante se agitó a 0°C durante 2 h. El exceso de sodio bis(trimetilsilil)amida luego se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL), y la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (50 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron secuencialmente con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 hasta 6% $MeOH/CH_2Cl_2$) proporciona (R)-N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)quinolin-7-amina

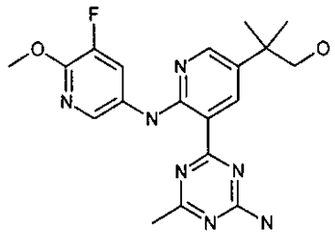
(189 mg, 0.249 mmol, 101 % de rendimiento) como una espuma amarillo-anaranjado, el cual se usó directamente en la Etapa 2. m/z (ESI, +vo) 760.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 2,2,2-TRIFLUOROACETATO DE (R)-N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-2-IL)QUINOLIN-7-AMINA

Una solución café de (R)-N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)quinolin-7-amina (170.8 mg, 0.225 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.2 mL, 2.252 mmol) (10% v/v con TFA) en TFA (2.0 mL) se agitó a 75°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente hasta 25°C y concentra in vacuo. El residuo se tomó en CH_2Cl_2 (50 mL), y la solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2×30 mL). Todas las capas orgánicas luego se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. El residuo se tomó en DMSO (2.0 mL) y purificó por rpHPLC (Phenomenex Luna 5□m C18, 30×150 mm, 45 mL/min, 10 hasta 100% CH_3CN/H_2O (más TFA al 0.1%, ambos solventes)) para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)quinolin-7-amina (52.0 mg, 0.082 mmol, 36.5 % de rendimiento) como un sólido amarillo-anaranjado. ^1H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ 9.52 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 9.18 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.99 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.96 (dd, J=5.6, 1.3 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J=8.0, 5.7 Hz, 1 H), 4.70 (q, J=7.0 Hz, 1 H),

3.55 (br. s., 4 H), 2.94 (s, 3 H), 2.65 (s, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 1.89 (d, J=6.8 Hz, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, d_4-MeOH) δ -77.36 (s, 3 F). m/z (ESI, +vo) 520.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 311. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2-METILPROPAN-1-OL



ETAPA 1. 2-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ACETATO DE TERT-BUTILO

El cloruro de (2-tert-Butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (0.5M en éter de etilo) (Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE; 73.9 mL, 36.9 mmol) se agregó a una mezcla de 5-bromo-2-fluoropiridina (Acros, Morris Plains, NJ; 2.92 mL, 28.4 mmol) y bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (Aldrich, St. Louis, MO; 0.201 g, 0.284 mmol) en THF (150 mL) y la solución amarilla resultante se agitó a 65°C durante 1.5 h en un matraz ajustado con un condensador de reflujo enfriado por aire. El agua (200 □L) se agregó a la reacción, y la mezcla resultante se concentró en gel de sílice y purifica cromatográficamente (gel de sílice, 0 hasta 30% EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-(6-fluoropiridin-3-il)acetato de tert-butilo (2.43 g, 11.50 mmol, 40.5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1 H), 7.74 (td, J=8.0, 2.5 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 1.44 (s, 9 H). m/z (ESI, +vo) 212.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 2-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-METILPROPANOATIO DE TERT-

BUTILO

El tert-butóxido de potasio (2.71 g, 24.16 mmol) se agregó a una mezcla de 2-(6-fluoropiridin-3-il)acetato de tert-butilo (2.43 g, 11.50 mmol) y yodometano (1.511 mL, 24.16 mmol) en THF (100 mL) a -78°C, y la mezcla amarillo-anaranjado resultante se agitó a -78°C durante 7 h, luego se permite calentar hasta 25°C y agitar por 20 h. La suspensión blanca opaca resultante se concentró posteriormente en gel de sílice y purifica cromatográficamente (gel de sílice, 0 hasta 20% EtOAc/Hexanos) para proporcionar 2-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpropanoato de tert-butilo (2.07 g, 8.65 mmol, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.73 - 7.79 (m, 1 H), 6.88 (dd, J=8.6, 3.1 Hz, 1 H), 1.56 (s, 6 H), 1.38 (s, 9 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -71.44 (d, J=4.8 Hz, 1 F). m/z (ESI, +vo) 240.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 2-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-METILPROPAN-1-OL

El hidruro de litio aluminio (1.0M en THF) (Aldrich, St. Louis, MO; 12.98 mL, 12.98 mmol) se agregó a una solución de 2-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpropanoato de tert-butilo (2.07 g, 8.65 mmol) en THF (34 mL) a 0°C (evolución de gas), y la solución resultante se agitó a 0°C durante 5 min. EtOAc (15 mL) luego se agregó a 0°C para apagar el exceso hidruro de litio aluminio, seguido por 10% acuoso Na/tartrato K (150 mL). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 10 min y luego dividió entre EtOAc (200 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera (150 mL), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para

000563

proporcionar 2-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol (1.46 g, 8.63 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (br. s., 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 6.89 (dd, J=8.6, 3.1 Hz, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 1.36 (s, 6 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -72.21 (br. s., 1 F). m/z (ESI, +vo) 170.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 5-(1-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)-2-METILPROPAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDINA

El trifluorometansulfonato de tert-butildimetilsililo (2.180 mL, 9.49 mmol) se agregó a una solución de 2-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol (1.46 g, 8.63 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3.31 mL, 18.98 mmol) en CH_2Cl_2 (43.1 mL) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró posteriormente en gel de sílice y purifica cromatográficamente (gel de sílice, 0 hasta 15% EtOAc/hexanos) para proporcionar 5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-2-fluoropiridina (2.22 g, 7.83 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (td, J=8.2, 2.7 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=8.6, 2.9 Hz, 1 H), 3.51 (s, 2 H), 1.31 (s, 6 H), 0.83 (s, 9 H), -0.06 (s, 6 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -73.08 (d, J=6.0 Hz, 1 F). m/z (ESI, +vo) 284.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 5. ÁCIDO 5-(1-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)-2-METILPROPAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-ILBORÓNICO

El n-butilitio (1.66 M en hexano) (Aldrich, St. Louis, MO; 0.429 mL, 0.712 mmol) se agregó (gota a gota durante 1 min) a una solución de 5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-2-fluoropiridina (183.5 mg, 0.647 mmol) en THF (3.3 mL) a -78°C,

000664

y la solución amarilla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. El borato de tri-isopropilo (Aldrich, St. Louis, MO; 0.179 mL, 0.777 mmol) luego se agregó, y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió posteriormente entre EtOAc (50 mL) y agua (30 mL) (HCl 1N (alrededor de 200 µL) se agregó para llevar el pH de la capa acuosa hasta 6.5). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para proporcionar ácido 5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (228.0 mg, 0.697 mmol, 108 % de rendimiento) como un aceite incoloro. m/z (ESI, +vo) 328.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 6. 4-(5-(1-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)-2-METILPROPAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución amarilla de ácido 5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (177 mg, 0.541 mmol), 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 9; 78 mg, 0.541 mmol), bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (Aldrich, St. Louis, MO; 19.15 mg, 0.027 mmol), y acetato de potasio (159 mg, 1.622 mmol) en una mezcla de Dioxano (4.0 mL) y agua (1.0 mL) se agitó bajo argón a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción amarilla se dividió posteriormente entre CH_2Cl_2 (80 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2×30 mL). Los extractos combinados orgánicos luego se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron en gel de sílice. La purificación cromatográfica (gel de sílice, 0 hasta

60% EtOAc/hexanos) proporciona 4-(5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (73.0 mg, 0.186 mmol, 34.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (dd, J=9.2, 2.5 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 5.65 (br. s., 2 H), 3.57 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.37 (s, 6 H), 0.84 (s, 9 H), -0.03 (s, 6 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -70.17 (d, J=9.2 Hz, 1 F). m/z (ESI, +vo) 392.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 7. 4-(5-(1-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)-2-METILPROPAN-2-IL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La sodio bis(trimetilsilil)amida (1.0M en THF) (Aldrich, St. Louis, MO; 0.447 mL, 0.447 mmol) se agregó a una solución anaranjado-café de 4-(5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (73.0 mg, 0.186 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem, North Brunswick, NJ; 31.8 mg, 0.224 mmol) en THF (2.0 mL) a 0°C, y la solución café resultante se agitó a 0°C durante 1 h. El exceso de sodio bis(trimetilsilil)amida se apagó cuidadosamente con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL), y la mezcla resultante se dividió entre CH_2Cl_2 (50 mL) y NH_4Cl medio acuoso saturado (30 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 hasta 70% EtOAc/hexanos) proporciona 4-(5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (88.8 mg, 0.173 mmol, 93 % de

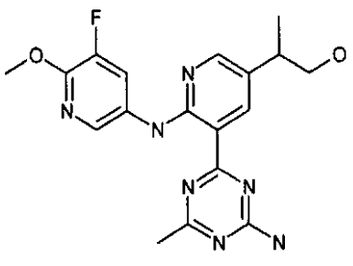
000656

rendimiento) como un sólido amarillo-anaranjado. m/z (ESI, +vo) 514.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 8. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2-METILPROPAN-1-OL

El fluoruro de tetra(N-butil)amonio (1.0M en THF) (Fluka, St. Louis, MO; 0.432 mL, 0.432 mmol) se agregó a una solución anaranjada de 4-(5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (88.8 mg, 0.173 mmol) en THF (2.0 mL) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min, luego a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró posteriormente en gel de sílice y purifica cromatográficamente (gel de sílice, 0 hasta 100% EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol (44.0 mg, 0.110 mmol, 63.7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.87 (s, 1 H), 8.81 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.37 - 8.43 (m, 3 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 4.75 (br. s., 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.43 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.27 (s, 6 H). ^{19}F RMN (377 MHz, d_6-DMSO) δ -139.89 hasta -139.79 (m, 1 F). m/z (ESI, +vo) 400.3 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 312. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-1-OL



000677

ETAPA 1. 2-FLUORO-5-(PROP-1-EN-2-IL)PIRIDINA

Una solución de color borgoña de 5-bromo-2-fluoropiridina (Acros, Morris Plains, NJ; 1.737 mL, 16.88 mmol), trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio (Aldrich, St. Louis, MO; 3.75 g, 25.3 mmol), bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (Aldrich, St. Louis, MO; 0.239 g, 0.338 mmol), y carbonato de potasio (7.00 g, 50.6 mmol) en una mezcla de dioxano (40 mL) y agua (10.00 mL) se agitó a 80°C durante 2.5 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 25°C y dividió entre CH_2Cl_2 (300 mL) y agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 100 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron en gel de sílice. La purificación cromatográfica (gel de sílice, 0 hasta 20% EtOAc/hexanos) proporciona 2-fluoro-5-(prop-1-en-2-il)piridina (2.06 g, 15.02 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8.29 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 6.89 (dd, J=8.5, 3.0 Hz, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 2.15 (s, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -70.28 (br. s., 1 F). m/z (ESI, +vo) 138.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 2-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)PROPAN-1-OL

El complejo de tetrahidrofurano de borano (1.0M en THF) (Aldrich, St. Louis, MO; 15.75 mL, 15.75 mmol) se agregó a una solución de 2-fluoro-5-(prop-1-en-2-il)piridina (1.44 g, 10.50 mmol) en THF (70 mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó bajo argón a 25°C durante 1.5 h. La mezcla resultante luego se enfrió hasta 0°C, e hidróxido de sodio (2.5N, acuoso; 5.25 mL, 13.12 mmol) y peróxido de hidrógeno (30%, ac.) (Columbus Chemical

000588

Industries, Columbus, WI; 1.877 mL, 18.37 mmol) se agregaron secuencialmente (evolución de gas), y la solución amarillo ligero resultante se agitó a 60°C durante 1.25 h. La mezcla de reacción se concentró luego parcialmente in vacuo (para remover THF) y dividió entre EtOAc (300 mL) y $NaHCO_3$ medio acuoso saturado (100 mL). La capa orgánica separada, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2×100 mL). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera (200 mL), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 hasta 100% EtOAc/hexanos) proporciona 2-(6-fluoropiridin-3-il)propan-1-ol (0.951 g, 6.13 mmol, 58.4 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.68 (td, J=8.0, 2.5 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H), 3.67 - 3.79 (m, 2 H), 3.00 (sxt, J=6.8 Hz, 1 H), 1.31 (d, J=7.0 Hz, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl3) δ ppm -71.31 (br. s., 1 F). m/z (ESI, +vo) 156.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 5-(1-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)PROPAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDINA

El trifluorometansulfonato de tert-butildimetilsililo (2.160 mL, 9.41 mmol) se agregó a una solución de 2-(6-fluoropiridin-3-il)propan-1-ol (1.39 g, 8.96 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3.35 mL, 19.26 mmol) en CH_2Cl_2 (45 mL) a 0°C, y la mezcla resultante agitó a 0°C durante 2.5 h. La mezcla de reacción se concentró posteriormente en gel de sílice y purifica cromatográficamente (gel de sílice, 0 hasta 20% EtOAc/hexanos) para proporcionar 5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-2-fluoropiridina (1.89 g, 7.01 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J=2.2 Hz, 1

000569

H), 7.65 (td, J=8.1, 2.5 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H), 3.58 - 3.69 (m, 2 H), 2.93 (sxt, J=6.7 Hz, 1 H), 1.28 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.84 (s, 9 H), -0.04 (s, 3 H), -0.05 (s, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -72.06 (d, J=6.0 Hz, 1 F). m/z (ESI, +vo) 270.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. ÁCIDO 5-(1-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)PROPAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-ILBORÓNICO

El n-butilitio (1.55M en hexano) (Aldrich, St. Louis, MO; 4.98 mL, 7.72 mmol) se agregó (gota a gota durante 5 min) a una solución de 5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-2-fluoropiridina (1.89 g, 7.01 mmol) en THF (35 mL) a -78°C, y la solución amarilla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. El borato de triisopropilo (Aldrich, St. Louis, MO; 1.935 mL, 8.42 mmol) luego se agregó, y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió posteriormente entre EtOAc (250 mL) y agua (90 mL) (HCl 1N ac. (12.0 mL) se agregó para llevar el pH hasta alrededor de 6.5). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo para proporcionar ácido 5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (2.25 g, 7.18 mmol, 102 % de rendimiento) como un aceite incoloro, el cual se usó directamente en la siguiente etapa. m/z (ESI, +vo) 314.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 5. 4-(5-(1-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)PROPAN-2-IL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución amarilla de ácido 5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-2-fluoropiridin-3-ilborónico

000670

(1.79 g, 5.71 mmol), 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 9; 0.826 g, 5.71 mmol), bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (Aldrich, St. Louis, MO; 0.202 g, 0.286 mmol), y acetato de potasio (1.682 g, 17.14 mmol) en una mezcla de Dioxano (50 mL) y agua (12.50 mL) se agitó bajo argón a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción amarilla se dividió posteriormente entre CH_2Cl_2 (200 mL) y salmuera medio saturada (100 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 100 mL). Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron en gel de sílice. La purificación cromatográfica (gel de sílice, 0 hasta 70% EtOAc/hexanos) proporciona 4-(5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.11 g, 2.94 mmol, 51.5 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (dd, J=9.3, 2.4 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 5.49 (br. s., 2 H), 3.63 - 3.76 (m, 2 H), 2.96 - 3.07 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.85 (s, 9 H), -0.02 (s, 3 H), -0.03 (s, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -68.99 (d, J=6.0 Hz, 1 F). m/z (ESI, +vo) 378.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 6. 4-(5-(1-(TERT-BUTILDIMETILSILILOXI)PROPAN-2-IL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La sodio bis(trimetilsilil)amida (1.0M en THF) (Aldrich, St. Louis, MO; 1.279 mL, 1.279 mmol) se agregó a una solución anaranjado-café de 4-(5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (201.2 mg, 0.533 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem,

000571

North Brunswick, NJ; 91 mg, 0.640 mmol) en THF (5.0 mL) a 0°C, y la solución café resultante se agitó a 0°C durante 1.5 h. El sodio bis(trimetilsilil)amida adicional (1.0M en THF) (Aldrich, St. Louis, MO; 0.300 mL, 0.300 mmol) luego se agregó, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. El exceso de sodio bis(trimetilsilil)amida se apagó cuidadosamente con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL), y la mezcla resultante se dividió entre CH_2Cl_2 (50 mL) y NH_4Cl medio acuoso saturado (30 mL). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 hasta 70% EtOAc/hexanos) proporciona 4-(5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (241.0 mg, 0.482 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo-anaranjado. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.82 (s, 1 H), 8.73 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J=12.3, 2.2 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 5.40 (br. s., 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.67 (dd, J=6.2, 2.8 Hz, 2 H), 2.91 (q, J=6.5 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 1.32 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.00 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -139.42 (s, 1 F). m/z (ESI, +vo) 500.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 7. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-1-OL

El fluoruro de tetra(N-butil)amonio (1.0M en THF) (Fluka, St. Louis, MO; 1.206 mL, 1.206 mmol) se agregó a una solución anaranjada de 4-(5-(1-(tert-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-

triazin-2-amina (241.0 mg, 0.482 mmol) en THF (5.0 mL) a 25°C, y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró posteriormente en gel de sílice y purifica cromatográficamente (gel de sílice, 0 hasta 100% EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-1-ol (139.0 mg, 0.361 mmol, 74.8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.88 (s, 1 H), 8.66 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.35 - 8.40 (m, 1 H), 8.25 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 4.70 (br. s., 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.49 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 2.83 (sxt, J=6.9 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 1.22 (d, J=7.0 Hz, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, d_6-DMSO) δ -139.83 (d, J=13.0 Hz, 1 F). m/z (ESI, +vo) 386.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 8. (R)-2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-1-OL Y (S)-2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-1-OL

Una mezcla de isómeros de 2-(5-(4-Amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-1-ol se separó en sus enantiómeros constituyentes por cromatografía de fluido super crítica (SFC) usando las siguientes condiciones:

Columna: Chiralpak ® IC (21×250 mm, 5μm)

Fase Móvil: 78:22 (A:B)

A: CO_2 líquido

B: Metanol (0.2% dietilamina)

Velocidad de flujo: 50 mL/min

Temperatura del horno/columna: 40°C

1.1 mg/inyección (inyección repetida)

Los dos picos separados que contienen los dos enantiómeros se recolectaron, concentraron in vacuo, y secaron bajo alto vacío para proporcionar los dos enantiómeros. No se determinó estereoquímica absoluta.

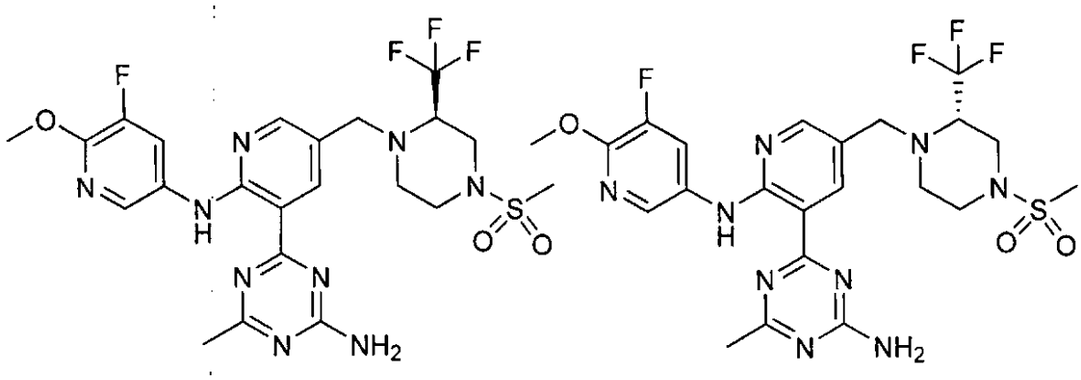
Primer pico eluido:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.84 (s, 1 H), 8.72 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.22 - 8.30 (m, 2 H), 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.38 (br. s., 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.75 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 2.93 - 3.01 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 1.33 (d, J=6.8 Hz, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -138.86 (d, J=12.6 Hz, 1 F). m/z (ESI, +vo) 386.2 $(M+H)^+$.

Segundo pico eluido:

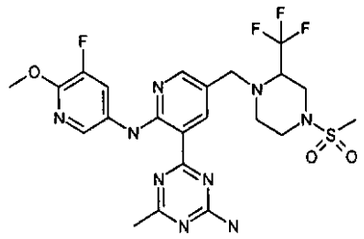
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.85 (br. s., 1 H), 8.81 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J=13.1, 2.2 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.61 (br. s., 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.69 - 3.82 (m, 2 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3 H). m/z (ESI, +vo) 386.2 $(M+H)^+$.

El análisis SFC quiral revela que ambos de los enantiómeros separados tienen ee de >98%.



EJEMPLO 313. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-

(METILSULFONIL)-2-(TRIFLUOROMETIL)PIPERAZIN-1-il)METIL)PIRIDIN-3-il)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 4-(5-CLORO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-3-ilborónico (Combi Blocks, 2.507 g, 14.30 mmol), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 51; 5.24 g, 13.62 mmol), bis-(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (Aldrich; 0.482 g, 0.681 mmol) y acetato de potasio (4.10 g, 41.8 mmol) en etanol (100 mL) y agua (10 mL) se desgasificó y agitó bajo N_2 a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, concentra, y el residuo se dividió entre agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtra y concentra. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 15% hasta EtOAc / hexanos al 50%) proporciona 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.62 g, 7.54 mmol, 55.4 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 480 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-(5-CLORO-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

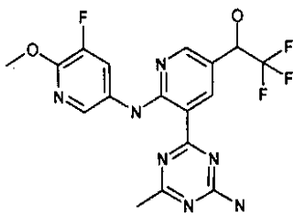
Una mezcla agitada de 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Anichem, North Brunswick, NJ; 0.834 g, 5.87 mmol) y 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.8776 g, 3.91 mmol) en THF (50.0 mL, 610 mmol) se trató gota a gota con LiHMDS (1.0 M en THF, 16.74 mL, 16.74 mmol) a -15°C (baño de hielo-sal) y agitó durante 40 min. La reacción luego se apagó con agua y NH_4Cl saturado (ac) (25 mL cada uno) y diluyó con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0% hasta 1% MeOH / DCM) seguido por lavado del producto purificado con isopropanol da 4-(5-cloro-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (2.07 g, 3.44 mmol, 88 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.23 (d, J=2.54 Hz, 1 H); 7.95 (d, J=1.96 Hz, 1 H); 7.90 (d, J=12.13 Hz, 1 H); 7.18 (dd, J=17.41, 8.41 Hz, 4 H); 6.86 (t, J=8.12 Hz, 4 H); 4.86 (s, 2 H); 4.82 (s, 2 H); 4.01 (s, 3 H); 3.81 (s, 3 H); 3.79 (s, 3 H); 2.60 (s, 3 H).

ETAPA 3. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((4-(METILSULFONIL)-2-(TRIFLUOROMETIL)PIPERAZIN-1-il)METIL)PIRIDIN-3-il)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó de 4-(5-cloro-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y 3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (Anichem, Inc.) por medio de etapas similares como se describe previamente

en el Ejemplo 270, Etapa 1, y Etapa 4 hasta Etapa 5 y aisló como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 572 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 11.93 (s, 1 H) 8.74 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.25 (dd, J=12.23, 2.25 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 5.45 (br. s., 2 H) 4.03 (s, 3 H) 3.85 - 3.97 (m, 2 H) 3.80 (dd, J=12.42, 2.25 Hz, 1 H) 3.44 - 3.54 (m, 1 H) 3.33 - 3.40 (m, 1 H) 3.27 (dd, J=12.32, 1.76 Hz, 1 H) 2.97 - 3.16 (m, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 2.63 - 2.73 (m, 1 H) 2.58 (s, 3 H).

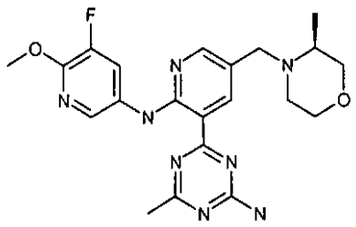
EJEMPLO 314. 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-il)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-il)-2,2,2-TRIFLUOROETANOL



El compuesto del título se preparó y aisló como un sólido amarillo de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 269. m/z (ESI, ión +vo) 426 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) d 12.06 (s, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 8.41 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 8.35 (d, J=12.52 Hz, 1 H) 7.97 (br. s., 1 H) 7.81 (br. s., 1 H) 6.97 (d, J=5.48 Hz, 1 H) 4.97 - 5.51 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H).

EJEMPLO 315. (S)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((3-METILMORFOLINO)METIL)PIRIDIN-3-il)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

000677

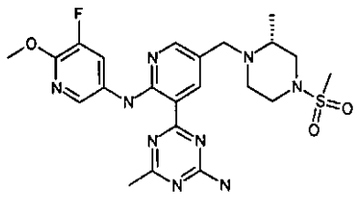


La (S)-3-metilmorfolina (Aldrich, 0.105 g, 1.041 mmol) y 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (Ejemplo 143, Etapa 2; 0.310 g, 0.520 mmol) se suspendieron en THF (3 mL) y etóxido de titanio (IV) (0.60 mL, 2.90 mmol) se agregó. La mezcla se selló y calentó a 70°C durante la noche. La solución café ligera se enfrió hasta 0°C y exceso de cianoborohidruro de sodio (0.327 g, 5.20 mmol) se agregó, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La solución resultante se apagó con algunas gotas de MeOH seguido por agua. El DCM se agregó a la masa completa y vigorosamente agitó durante 10 min. La mezcla se filtró y pasa a través de una almohadilla pequeña de Celite® (tierra diatomácea). La torta filtro se lavó con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar un residuo crudo. La purificación cromatográfica de columna instantánea (columna corta, SiO_2, 100% DCM hasta MeOH al 5% en DCM) proporciona (S)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((3-metilmorfolino)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (375 mg) como un sólido amarillo, que se desprotegió bajo condiciones similares de acuerdo al procedimiento previamente reportado (Ejemplo 178, Etapa 4) para proporcionar el compuesto del título (199 mg, 82%) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 441 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d (mezclas de rotámero) 12.09 (br. s., 1 H) 9.01 (br. s.,

00578

8.15 - 8.56 (m, 2 H) 8.05 (br. s., 1 H) 7.26 (br. s., 1 H) 4.88 - 6.53 (m, 1 H) 4.32 (br. s., 1 H) 4.03 (br. s., 3 H) 3.84 (br. s., 4 H) 3.57 (br. s., 2 H) 2.91 (br. s., 2 H) 2.55 (br. s., 3 H) 1.21 (d, J=5.28 Hz, 3 H).

EJEMPLO 316. (R)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-il)-6-FLUOROPIRIDIN-3-il)METIL)-3-METILPIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (R)-TERT-BUTILO.

En un tubo de microondas de 5 mL se pesó 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.00 g, 2.084 mmol; Ejemplo 313, Etapa 1), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6',-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (0.099 g, 0.208 mmol), carbonato de cesio (2.037 g, 6.25 mmol), (R)-((4-(tert-Butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)metil)trifluoroborato de potasio (preparado similarmente de acuerdo con el Ejemplo 270, Etapa 1, de (R)-4-N-boc-2-metil-piperazina (Sigma Adrich, Inc.), 0.701 g, 2.188 mmol), acetato de paladio (0.023 g, 0.104 mmol) seguido por vaciado con argón. Los sólidos luego se trataron con THF (10.00 mL), agua (1.0 mL) y calentó bajo radiación de microondas a 85°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite® (tierra diatomácea), lavó

con acetato de etilo (3x), y concentra. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (100% DCM hasta MeOH al 5% en DCM) para obtener el producto deseado 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (1.01 g, 1.535 mmol, 73.7 % de rendimiento) como una espuma amarilla. m/z (ESI, ión +vo) 658 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. (R)-4-(2-FLUORO-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-il)METIL)PIRIDIN-3-il)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A una solución agitada ligeramente enfriada de 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (1.01 g, 1.535 mmol) en DCM (5.0 mL, 78 mmol) se agregó lentamente TFA (4.00 mL, 51.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo pegajoso se tomó en una solución de DCM (10.0 mL) al cual TEA (2.140 mL, 15.35 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.598 mL, 7.68 mmol) se agregó lentamente posteriormente a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, concentra, y el producto crudo se dividió entre NaOH (ac) 1 N y DCM (20 mL cada uno). La capa acuosa separada se extrajo con DCM (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar un residuo crudo el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (Sistema ISCO Combiflash, 10% acetato de etilo/hexanos hasta 70% acetato de etilo en hexanos) para obtener el producto deseado (R)-4-(2-

fluoro-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.4779 g, 0.752 mmol, 49.0 % de rendimiento) como una espuma amarilla pálida. m/z (ESI, ión +vo) 636 $(M+H)^+$.

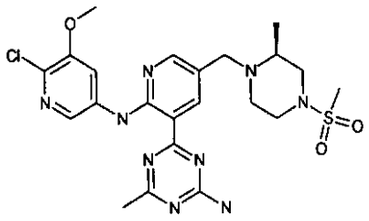
ETAPA 3. (R)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A una mezcla agitada de 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0.118 g, 0.827 mmol) y (R)-4-(2-fluoro-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.4779 g, 0.752 mmol) en THF (10.00 mL) se agregó LiHMDS, 1.0 M en THF (Aldrich; 2.255 mL, 2.255 mmol) gota a gota a -10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La reacción se apagó con agua y NH_4Cl(ac) saturado (25 mL cada uno) y diluyó con EtOAc (25 mL). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron para dar un residuo crudo el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (Sistema ISCO Combiflash , 0% hasta 1% DCM en MeOH) seguido por lavado con IPA para obtener el producto deseado (R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.377 g, 0.497 mmol, 66.2 % de rendimiento).

ETAPA 4. (R)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó de (R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina por medio de una etapa de desprotección similar como se describe previamente en el Ejemplo 178, Etapa 4, usando ácido trifluoroacético y ácido trifluorometansulfónico, y aisló como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 518 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) d 11.95 (s, 1 H) 8.71 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.33 - 8.40 (m, 1 H) 8.27 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 7.76 (br. s., 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.91 (s, 1 H) 3.13 - 3.30 (m, 3 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 2.53 - 2.79 (m, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 1.16 (d, J=6.26 Hz, 3 H).

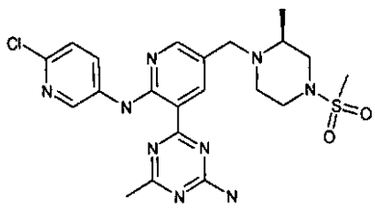
EJEMPLO 317. (S)-4-(2-(6-CLORO-5-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó de 6-cloro-5-metoxipiridin-3-amina (Small Molecules, Inc.) y (S)-4-(2-fluoro-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (preparación similar como se reporta en el Ejemplo 316, Etapas 1 hasta 2; de 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (Sigma Aldrich, Inc.)) por medio de etapas similares como se

describe previamente en el Ejemplo 316 y aisló como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 534 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.99 - 12.52 (m, 1 H) 8.76 - 9.96 (m, 1 H) 8.15 - 8.63 (m, 3 H) 6.57 - 8.07 (m, 2 H) 4.09 - 5.06 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.59 - 3.86 (m, 2 H) 2.86 - 3.35 (m, 7 H) 2.46 (s, 3 H) 0.96 - 1.58 (m, 4 H).

EJEMPLO 318. (S)-4-(2-(6-CLOROPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

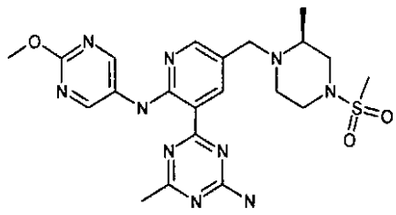


El compuesto del título se preparó de 6-cloropiridin-3-amina (Sigma Aldrich, Inc.) y (S)-4-(2-fluoro-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (preparación similar como se reporta en el Ejemplo 316, Etapas 1 hasta 2; de 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (Sigma Aldrich, Inc.)) por medio de etapas similares como se describe previamente en el Ejemplo 316 y aisló como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 504 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.16 (s, 1 H) 8.88 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.47 (dd, J=8.71, 2.84 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.93 (br. s., 1 H) 7.78 (br. s., 1 H) 7.45 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 3.94 (d, J=13.11 Hz, 1 H) 3.07 - 3.29 (m, 3 H) 2.86 - 2.97 (m, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 2.64 - 2.79 (m, 2 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.14 - 2.29 (m,

000683

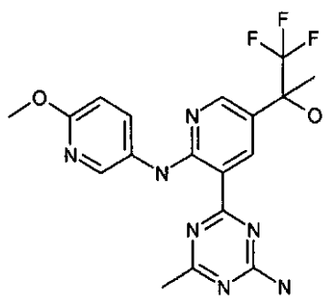
1 H) 1.16 (d, J=6.06 Hz, 3 H).

EJEMPLO 319. (S)-4-(2-(2-METOXIPIRIMIDIN-5-ILAMINO)-5-((2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó de 2-metoxipirimidin-5-amina (Aces Pharma, Inc.) y (S)-4-(2-fluoro-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (preparación similar como se reporta en el Ejemplo 316, Etapas 1 hasta 2; de 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (Sigma Aldrich, Inc.)) por medio de etapas similares como se describe previamente en el Ejemplo 316 y aisló como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 501 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.77 (s, 1 H) 9.03 (s, 2 H) 8.71 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 7.74 (br. s., 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.24 (d, J=13.50 Hz, 2 H) 2.86 - 2.96 (m, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 2.55 - 2.79 (m, 4 H) 2.44 (s, 3 H) 2.11 - 2.37 (m, 2 H) 1.16 (d, J=6.26 Hz, 3 H).

EJEMPLO 320. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL



ETAPA 1. 1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2,2,2-TRIFLUOROETANONA

A una solución agitada de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (preparación descrita previamente en el Ejemplo 269) (104 mg, 0.161 mmol) y tamices moleculares 4Å en diclorometano (3.00 mL) se agregó TPAP (Sigma Aldrich, Inc., 5.64 mg, 0.016 mmol), NMO (Sigma Aldrich, Inc.), 24.45 mg, 0.209 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y luego se concentró. El residuo oscuro se volvió a diluir con acetato de etilo y filtra a través de una almohadilla pequeña de Celite® (tierra diatomácea)/SiO_2. El sólido filtrado se lavó con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar un residuo crudo amarillo 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona el cual se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

ETAPA 2. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-OL

A una mezcla agitada de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona cruda (71 mg, 0.110 mmol) en TFA (1.5 mL, 19.47 mmol) se agregó ácido trifluorometansulfónico

000695

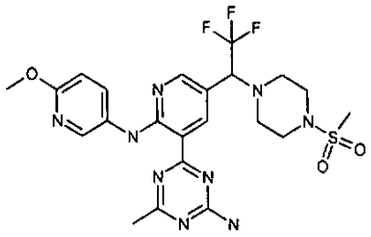
(0.15 mL, 1.689 mmol) y la solución café oscuro se agitó a 70°C durante 2 h. Después del enfriamiento, la solución café rojizo profundo resultante se concentró con SiO_2 y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (Sistema ISCO Combiflash, DCM hasta 5% $MeOH/NH_3$ en DCM) para dar cetona semi pura, la cual se secó bajo vacío y usó directamente en la siguiente etapa.

La cetona semi pura aislada de arriba se disolvió en THF (2.00 mL, 24.41 mmol), enfriada hasta 0°C y una cantidad en exceso de bromuro de metilmagnesio, 3.0 M en éter (2.00 mL, 6.00 mmol) se agregó lentamente. La mezcla se agitó a 0°C durante otra 1 h y apagó cuidadosamente con HCl 1 N, agua y acetato de etilo (0.5, 2.0, 5.0 mL cada uno). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar el residuo crudo el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (DCM hasta 5% $MeOH/NH_3$ en DCM) seguido por lavado con una cantidad mínima de iPrOH para proporcionar 2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (8.4 mg, 0.020 mmol, 18% de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 422 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.84 (m, 1 H) 9.01 (br. s., 1 H) 8.52 (br. s., 1 H) 8.43 (br. s., 1 H) 8.16 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 7.89 (br. s., 1 H) 7.72 (br. s., 1 H) 6.83 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 1.72 (br. s., 3 H).

EJEMPLO 321. 4-(2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2,2,2-TRIFLUORO-

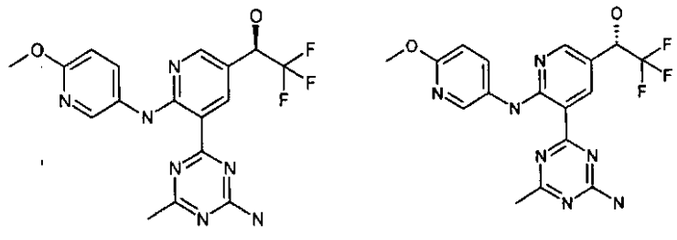
000686

1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



El compuesto del título se preparó similarmente como se describe en el Ejemplo 325 de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol y 6-metoxipiridin-3-amina y aisló como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 554 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.92 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.29 - 8.43 (m, 2 H) 7.39 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 4.64 (q, J=9.00 Hz, 1 H) 4.15 (s, 3 H) 3.25 (t, J=4.79 Hz, 4 H) 2.84 - 2.90 (m, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 2.72 - 2.81 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H), 3 protones intercambiables no observados.

EJEMPLOS 322 Y 323. (R)-1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2,2,2-TRIFLUOROETANOL Y (S)-1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2,2,2-TRIFLUOROETANOL

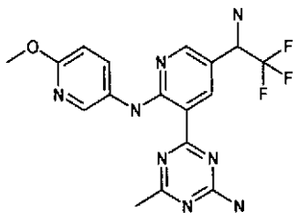


La preparación de una mezcla de isómeros se ha descrito previamente (Ejemplo 269). Los enantiómeros individuales (R)-1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-

000697

ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol y (S)-1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol se separaron y proporcionan por cromatografía de columna quiral (SFC preparativa, columna ODH (21x250mm, 5um), 20% metanol con 0.2%DEA en CO_2 supercrítico) como sólidos amarillo.

EJEMPLO 324. 4-(5-(1-AMINO-2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 4-(5-(1-CLORO-2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A una solución de 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (0.172 g, 0.266 mmol) en diclorometano (3.00 mL, 0.266 mmol) se agregó trietilamina (0.093 mL, 0.664 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.042 mL, 0.531 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1.5 h. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado y agua a 0°C, y la capa acuosa separada se extrajo con DCM (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron y secaron bajo vacío para dar la 4-(5-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-

000698

bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina cruda (0.177 g, 0.0266 mmol), la cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ETAPA 2. 4-(5-(1-AMINO-2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(5-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.177 g, 0.266 mmol) se disolvió en MeCN (6.00 mL) y solución de hidróxido de amonio acuoso saturado (0.6 mL, 4.31 mmol) se agregó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se adsorbió en gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (100% DCM hasta 5% MeOH (p/ NH_3 en DCM) para obtener 4-(5-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina 4-(5-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.165 g, 96%) como una espuma café.

ETAPA 3. 4-(5-(1-AMINO-2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

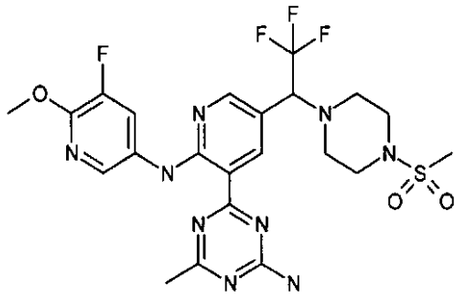
El compuesto del título se preparó similarmente como se describe previamente en el Ejemplo 178, Etapa 4 usando ácido trifluoroacético y ácido trifluorometansulfónico; por desprotección de 4-(5-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.165 g, 0.255 mmol) y aisló (69 mg

000689

66%) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 407 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) d 9.22 (br. s., 1 H) 8.89 (br. s., 1 H) 8.47 (br. s., 1 H) 8.40 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=9.39 Hz, 1 H) 5.47 (q, J=7.37 Hz, 1 H) 4.10 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H); 5 protones intercambiables no observados.

Los enantiómeros individuales (R)-4-(5-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina y (S)-4-(5-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina se separaron y proporcionan por cromatografía de columna quiral (SFC preparativa, columna OJH (21x250mm, 5um), 15% metanol con 0.2%DEA en CO_2 supercrítico) como sólidos amarillos.

EJEMPLO 325. COMPUESTO DE 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2,2,2-TRIFLUORO-1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2,2,2-TRIFLUOROETANOL

A una solución agitada de 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoronicotinaldehído (3.7810 g, 7.99 mmol; Ejemplo 143, Etapa 1-2) en THF (50.00 mL) se agregó trimetil(trifluorometil)silano (TCI America, Inc.; 1.703 g, 11.98

mmol) seguido por CsF (0.243 g, 1.597 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min antes de calentar hasta temperatura ambiente y agitación por 3.5 h. La reacción se apagó con HCl 1 N y agitó durante otros 30 min, y luego EtOAc (10 mL) se agregó. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar un residuo de espuma café como el producto deseado 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (4.69 g, 8.63 mmol, 108 % de rendimiento) el cual se usó directamente para la siguiente etapa.

ETAPA 2. 1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2,2,2-TRIFLUOROETANOL

A una mezcla agitada de 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (2.427 g, 17.07 mmol) y 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (4.64 g, 8.54 mmol) en THF (50.00 mL, 610 mmol) se agregó LiHMDS (1.0 M en THF, Aldrich; 42.7 mL, 42.7 mmol) gota a gota a -10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La reacción se apagó con agua y NH_4Cl saturado (ac) (25 mL cada uno) y diluyó con EtOAc (25 mL). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron para dar un residuo crudo el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (Sistema ISCO Combiflash, 0% hasta 50% acetato de etilo en hexanos) para

obtener el producto deseado 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (5.1428 g, 7.73 mmol, 91 % de rendimiento) como una espuma café.

ETAPA 3. 4-(5-(1-CLORO-2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A una solución de (5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (1.03 g, 1.547 mmol) en diclorometano (20 mL, 1.547 mmol) se agregó trietilamina (0.539 mL, 3.87 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.244 mL, 3.09 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h, y se calienta hasta temperatura ambiente y agitó durante otras 2 h. La reacción se apagó con solución de NH_4Cl acuoso saturado y agua a temperatura ambiente, y la capa acuosa separada se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron y secaron bajo vacío para dar el producto crudo. m/z (ESI, ión +vo) 684 $(M+H)^+$. El material se usó directamente sin purificación adicional.

ETAPA 4. 4-(1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL)PIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE TERT-BUTILO.

Una solución de 4-(5-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.059 g, 1.548 mmol) en CH_3CN (10.00 mL) se trató con 1-N-Boc-piperazina (Aldrich, 0.577 g, 3.10 mmol) y trietilamina (1.079 mL, 7.74 mmol) y la

mezcla se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (100% DCM hasta 5% MeOH (p/ NH_3 en DCM) para dar 4-(1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (1.24 g, 1.487 mmol, 96 % de rendimiento) como una espuma café. m/z (ESI, ión +vo) 834 $(M+H)^+$.

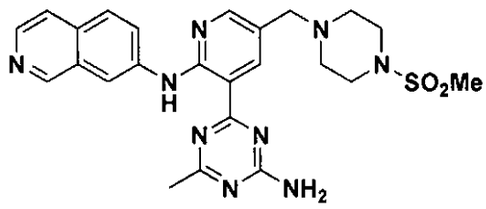
ETAPA 5. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2,2,2-TRIFLUORO-1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó de 4-(1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo por medio de la etapa de desprotección similar como se describe previamente en el Ejemplo 178, Etapa 4 usando ácido trifluoroacético y ácido trifluorometansulfónico y aisló (cuantitativa) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 572 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) d 11.96 (s, 1 H) 8.84 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.29 - 8.39 (m, 2 H) 8.03 (br. s., 1 H) 7.88 (br. s., 1 H) 4.86 (q, J=9.45 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.13 (t, J=4.60 Hz, 4 H) 2.86 (s, 3 H) 2.69 - 2.78 (m, 2 H) 2.58 - 2.69 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H).

Los enantiómeros individuales (R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-

triazin-2-amina y (S)- (2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina se separaron y proporcionan por cromatografía de columna quiral (SFC preparativa, columna AD (21x250mm, 10um), eluyente: 30% iPOH con DEA al 0.2% como aditivo es fluido CO_2 supercrítico) como sólidos amarillos.

EJEMPLO 326: N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)ISOQUINOLIN-7-AMINA



ETAPA 1. N-(3-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)ISOQUINOLIN-7-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 4-(2-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (400 mg, 0.643 mmol) e isoquinolin-7-amina (139 mg, 0.965 mmol) (Ark Pharm, Inc, Libertyville, IL) en dioxano (2 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. A esta solución, la sodio bis(trimetilsilil)amida (1.0N en THF, 2 mL, 2 mmol) se mezcló. La solución roja se agitó a 0°C durante 1h y 25°C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto orgánico se lavó con NaCl

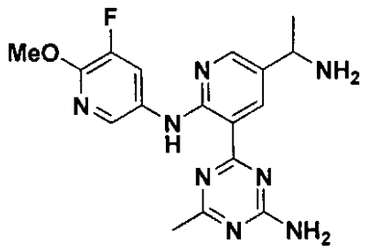
saturado y secó sobre $MgSO_4$. La solución se filtra y concentra bajo un vacío. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y purificó por cromatografía a través de una columna en gel de sílice (40 g), eluido con un gradiente de 0 % hasta 5 % NH_3·MeOH 2M en DCM, para proporcionar N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)isoquinolin-7-amina (150 mg, 31.3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión positivo): 746 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): d ppm 2.63 (s, 3 H) 2.82 (s, 3 H) 3.06-3.10 (m, 4 H) 3.57 (s, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.86 (s, 4 H) 6.84 - 6.97 (m, 4 H) 7.30 (t, J=6.85 Hz, 4 H) 7.72 (d, J=5.48 Hz, 1 H) 7.74 - 7.79 (m, 1 H) 7.82 - 7.88 (m, 1 H) 8.35 (d, J=5.67 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.75 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 12.19 (s, 1 H).

ETAPA 2. N-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-((4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-2-IL)ISOQUINOLIN-7-AMINA

A un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregó N-(3-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)isoquinolin-7-amina (150 mg, 0.201 mmol) y 5 % TfOH-TFA (5 mL).La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 30 minutos y enfrió hasta temperatura ambiente. Después de remover el TFA al alto vacío, el residuo se trató con $NaHCO_3$ saturado, la suspensión obtenida se filtró para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo. Después de secar al aire, el sólido se trató con MeOH-DCM-éter y filtró para proporcionar N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-

triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)isoquinolin-7-amina (100 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI ión positivo): 506 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): d ppm 2.88 (s, 3 H) 3.09 - 3.16 (m, 4 H) 3.29 - 3.36 (m, 7 H) 3.56 (s, 2 H) 7.74 (d, J=5.67 Hz, 1 H) 7.83 (br s, 1 H) 7.93 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 8.07 (dd, J=8.90, 2.05 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=5.67 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.87 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 12.42 (s, 1 H).

EJEMPLO 327: 4-(5-(1-AMINOETIL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANOL

A un matraz de fondo redondo de 150 mL se agregó 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (1 g, 1.640 mmol) y borohidrato de sodio (0.06g, 1.640 mmol) en DCM (10 mL)-MeOH (10 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La solución se apagó por NH_4Cl saturado, extrajo la acuosa con DCM (3x), el orgánico combinado se secó sobre $MgSO_4$, concentra al vacío para proporcionar 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanol (0.9 g, 90 % de

rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI ión positivo) m/z: 612 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): d ppm 1.36 (d, J=6.46 Hz, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.75 (dd, J=6.26, 4.50 Hz, 1 H) 4.83 (d, J=12.32 Hz, 4 H) 5.25 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 6.82 - 6.97 (m, 4 H) 7.19 - 7.35 (m, 4 H) 7.98 - 8.14 (m, 2 H) 8.30 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 11.68 (s, 1 H).

ETAPA 2. 4-(5-(1-AZIDOETIL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con 1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanol (0.9g, 1.635 mmol) en tolueno (15 mL). El tubo se selló bajo atmósfera inerte. A esta suspensión, el difenil azidofosfato (0.9 mL, 4.2 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.64 mL, 4.3 mmol) se mezclaron, la solución se agitó durante 16h. La mezcla se diluyó con EtOAc, lavó por NH_4Cl saturado y salmuera, concentraron bajo un vacío para proporcionar 4-(5-(1-azidoetil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.1 g, 92 % de pureza, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI ión positivo) m/z: 637 (M+1).

ETAPA 3. 4-(5-(1-AMINOETIL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

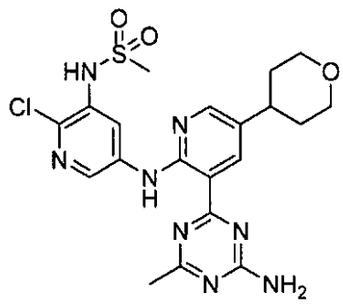
A un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó 4-(5-(1-

azidoetil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1 g, 1.571 mmol) en THF (10 mL). Bajo protección de nitrógeno, Pd-C 10 % (0.5 g) se mezcló, la suspensión se agitó bajo un globo de hidrógeno por 16h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), lavó la almohadilla con EtOAc, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-(5-(1-aminoetil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.8 g, 83 % de rendimiento) como un sólido negro. m/z (ESI ión positivo) m/z: 611 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 4-(5-(1-AMINOETIL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregó 4-(5-(1-aminoetil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (150 mg, 0.246 mmol) y 7 % TfOH-TFA (5 mL).La solución se calentó a 70°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0°C y neutralizó con NaOH 10N. La suspensión obtenida se filtró para proporcionar 4-(5-(1-aminoetil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (80 mg, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI ión positivo): 371 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN 400 MHz, DMSO-d_6): d ppm 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=6.26 Hz, 3 H) 1.75 (br s, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 3.81-3.86 (m, 1 H) 7.60 (d, J=61.62 Hz, 2 H) 8.09 - 8.25 (m, 3 H) 8.61 (s, 1 H) 11.68 (s, 1 H).

EJEMPLO 328: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA.



ETAPA 1. 4-(5-(3,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (320 mg, 1.523 mmol) (Frontier Scientific), 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (600 mg, 1.250 mmol), carbonato de potasio (400 mg, 2.89 mmol), y Amphos-$PdCl_2$ (50 mg, 0.071 mmol) en dioxano (8 mL) se burbujeó con argón durante 5 min. La mezcla se calentó a 110°C bajo nitrógeno. Después de 14 h, x-phos y Pd_2dba_3 (40 mg cada uno) se agregaron. Después de 3 h, más x-phos, Pd_2dba_3 y éster borónico se agregaron. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y dividió entre EtOAc (40 mL) y agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc una vez. La fase orgánica combinada se lavó con agua (3x), secó sobre Na_2SO_4 y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (5 hasta 30% EtOAc). La fracción declorada viene como el primer pico principal, seguido por el producto como el siguiente pico principal. El producto se recolectó como un sólido rosa (130 mg). m/z (ESI, ión positivo): 528.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ ppm 2.49 - 2.58 (m, 5 H) 3.79 (s, 3H) 3.91

(s, 3 H) 3.95 (t, J=5.38 Hz, 2 H) 4.31 - 4.36 (m, 2 H) 4.82 (d, J=8.61 Hz, 4 H) 6.20 (br. s., 1 H) 6.86 (dd, J=11.15, 8.61 Hz, 4 H) 7.22 (d, J=6.85 Hz, 4 H) 8.31 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.50 (dd, J=9.00, 2.54 Hz, 1 H).

ETAPA 2. 4-(2-FLUORO-5-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina sólida (130 mg, 0.246 mmol) de la Etapa 1 se disolvió en THF (30 mL) y mezcló con hidróxido de paladio en carbono (20%, 80 mg). La mezcla se purgó con hidrógeno a través de vacío/nuevo llenado (3x) y agitó bajo un globo de hidrógeno. Después de 15 h, la mezcla se calentó hasta alrededor de 50°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y filtraron a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea). El filtrado se concentró hasta una película amarilla. m/z (ESI, ión positivo): 530.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 4-(2-FLUORO-5-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

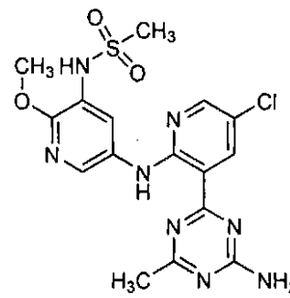
El producto crudo de la Etapa 2 se disolvió en TFA (2500 µL, 32.4 mmol). TfOH (50 µL, 0.563 mmol) se agregó. La mezcla se calentó a 66°C. Después de 16 h, el residuo se transfirió a una solución fría de Na_2CO_3 (saturado) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y concentró. El residuo se purificó en sílice (1 hasta 5% MeOH en EtOAc) para dar el producto como un sólido amarillo (55 mg, 77%). Este material se mezcló con tolueno y concentró hasta la sequedad antes de usar. m/z (ESI, ión positivo): 290.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$) δ ppm 1.77 - 1.95 (m, 4 H) 2.55 (s, 3 H) 2.83 - 2.96 (m, 1 H) 3.56 (td, J=11.40, 2.84 Hz, 2 H) 4.07 - 4.18 (m, 2 H) 5.82 (br. s., 2 H, NH2) 8.20 (s, 1 H) 8.39 (dd, J=9.00, 2.54 Hz, 1 H).

ETAPA 4. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A una solución de N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)metansulfonamida (60 mg, 0.271 mmol) y 4-(2-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (55 mg, 0.190 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se enfrió en un baño de hielo se agregó NaHMDS sólido (210 mg, 1.088 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla anaranjada resultante se agitó con enfriamiento. Después de 1.5 h, HCl (5 N, 0.25 mL, 1.25 mmol) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL) y se hizo ácida con HCl, 5 N) hasta alrededor de pH 5. La mezcla espesa resultante se filtró y lavó con agua (3 X 3 mL). El sólido se lavó con EtOAc para proporcionar el producto como un sólido café. El licor madre se procesó por cromatografía en gel de sílice (0-5% MeOH en EtOAc) para dar producto adicional. El producto combinado fue alrededor de 30 mg (32%). m/z (ESI, ión positivo): 491.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.60 - 1.82 (m, 4 H) 2.46 (s, 3 H) 2.84 (t, J=11.35 Hz, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.46 (t, J=10.76 Hz, 2 H) 3.97 (d, J=12.13 Hz, 2 H) 7.78 (br. s., 1 H) 7.92 (br. s., 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.64 (d, J=3.33 Hz, 2 H) 8.72 (s, 1 H) 9.64 (br. s., 1 H) 12.17 (s, 1 H).

EJEMPLO 329: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



ETAPA 1. 4-(5-CLORO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A un tubo de reacción de microondas de 20 mL se agregó 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 9, 1.00 g, 6.94 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-3-ilborónico (Combi-Blocks, 1.62 g, 9.22 mmol), acetato de potasio (Aldrich, 2.07 g, 21.1 mmol) y Am-Phos (Aldrich, 0.247 g, 0.349 mmol) en EtOH (12 mL) y agua (1.2 mL). La mezcla se desgasificó al burbujear argón a través de este durante 5 min. El tubo se calentó en un reactivo de microondas (Biotage) a 100°C durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre agua (100 mL) y 25% IPA en cloroformo con 1% NH_4OH (60 mL). La fase acuosa se extrajo con 25% IPA en cloroformo con 1% NH_4OH (2 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (40 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo. Agregar DCM al residuo resulta en la formación de precipitado. El sólido se recolectó por medio de filtración y lavó con MeOH para proporcionar 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.937 g) como un polvo amarillo ligero. El filtrado y el lavado se combinaron y concentraron, luego purificó por cromatografía de columna (eluyente: iPrOH (p/ 10% NH_4OH) en $CHCl_3$ 0.25 % hasta 6.25 %) seguido por lavado con MeOH para proporcionar producto adicional

(0.149 g) como un sólido blanco. El rendimiento total es 1.08 g (65%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (dd, J=8.02, 2.74 Hz, 1 H) 8.46 - 8.51 (m, 1 H) 7.73 (s, 2 H) 2.37 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) m/z: 240.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N-(5-BROMO-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A un vial de escintilación de 20 mL, 5-bromo-3-yodo-2-metoxipiridina (Alfa Aesar, 2.02 g, 6.43 mmol), metansulfonamida (Fluka, 0.645 g, 6.78 mmol), yoduro de cobre (I) (Strem, 0.122 g, 0.643 mmol), carbonato de cesio (Aldrich, 5.27 g, 16.1 mmol) y agua (0.60 ml, 33.3 mmol) se mezclaron en DMF (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante la noche. Luego la mezcla se calentó en un reactor de microondas (Biotage) a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió entre solución amortiguadora Tris-HCl (1 M, pH 7.0) (20 mL) y EtOAc (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (40 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100g, eluyente: EtOAc en hexanos 0 % hasta 50 %) para proporcionar N-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida (1.06 g, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 6.72 (br. s., 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo): 280.8, 282.8 [M+1, M+3].

ETAPA 3. N-(5-(DIFENILMETILENAMINO)-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A un tubo de reacción de microondas de 5 mL se agregó N-(5-

bromo-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida (0.208 g, 0.739 mmol), xantphos (Acros, 0.044 g, 0.077 mmol), Pd_2dba_3 (Aldrich, 0.034 g, 0.037 mmol), NaOtBu (Aldrich, 0.178 g, 1.85 mmol) y difenilmetanimina (Aldrich, 0.130 mL, 0.776 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla se desgasificó al burbujear argón a través de este durante 5 min. El tubo se calentó en un reactor de microondas (Biotage) a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió entre solución amortiguadora Tris-HCl (1 M, pH 7.0) (20 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (50 g, eluyente: EtOAc en hexanos 20 % hasta 80 %) para proporcionar N-(5-(difenilmetilenamino)-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida (0.109 g, 39% de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.53 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 3 H) 7.12 - 7.18 (m, 3 H) 6.60 (s, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 2.69 (s, 3 H).

ETAPA 4. N-(5-AMINO-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A un matraz de fondo redondo de 150 mL, N-(5-(difenilmetilenamino)-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida (0.100 g, 0.262 mmol) y ácido clorhídrico 1 N (0.30 mL, 0.30 mmol) se mezclaron en THF (2 mL). La mezcla amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre solución amortiguadora Tris-HCl (1 M, pH 7.0) (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL).

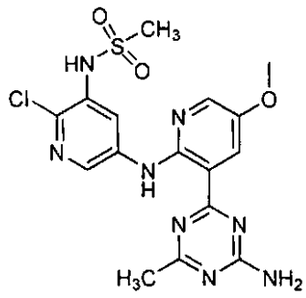
La fase acuosa se hizo ácida hasta alrededor de pH 5 y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (25 g, eluyente: EtOAc en hexanos 50 % - 100 %) para proporcionar N-(5-amino-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida (0.028 g, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.43 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.66 (br. s., 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.46 (br. s., 2 H) 2.99 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 218.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 5. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA.

A una solución agitada de N-(5-amino-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida (Etapa 4, 0.028 g, 0.13 mmol) y 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Etapa 1, 0.0364 g, 0.152 mmol) en DMF (1 mL) en un vial de microondas de 5 mL, NaHMDS (Aldrich, 1 M en THF, 0.52 mL, 0.52 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se vació en NH_4Cl saturado (15 mL) y se agitó. El sólido resultante se recolectó por medio de filtración. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Columna:Phenomenex, Gemni 5 micrón C18 100 x 30mm, 10 % - 90 % CH_3CN p/ 0.1 % TFA/H_2O p/ 0.1 % TFA en 10 min). Las fracciones correspondientes se combinaron y concentraron. El $NaHCO_3$ saturado se agregó al residuo y sonicó. El sólido amarillo resultante se recolectó y lavó con agua y con MeOH para proporcionar 5 N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-Cloropiridin-2-ilamino)-2-

metoxipiridin-3-il)metansulfonamida (12.9 mg, 23% de rendimiento) como sólido amarillo brillante. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.76 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H) 8.72 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.32 (dd, J=10.47, 2.45 Hz, 2 H) 8.09 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.77 - 8.01 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo): 436.9 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 330: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-METOXIPIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



ETAPA 0. N-(5-BROMO-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-N-(METILSULFONIL)METANSULFONAMIDA

A una solución agitada de 5-bromo-2-Cloropiridin-3-amina (3.04 g, 14.7 mmol) de piridina (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 150 mL, cloruro de metansulfonilo (2.83 ml, 36.6 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. El baño de hielo se removió y la solución café ligera se agitó a ta durante la noche. El agua (100 mL) se agregó y el precipitado se formó. La mezcla se agitó a ta para romper los grumos. El sólido color crema se colectó por medio de filtración y lavó con agua varias veces luego se secó al aire para proporcionar N-(5-bromo-2-Cloropiridin-3-il)-N-(metilsulfonil)metansulfonamida (5.16 g, 96.9% de rendimiento) como un polvo de color crema. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.65 (s, 6 H), 8.69 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.75 (d, J=2.3 Hz, 1 H). m/z

(ESI, ión positivo) : 362.8 $[M+H]^+$.

ETAPA 1. N-(2-CLORO-5-(DIFENILMETILENAMINO)PIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A un tubo de reacción de microondas de 20 mL se agregó N-(5-bromo-2-Cloropiridin-3-il)-N-(metilsulfonil)metansulfonamida (Etapa 0) 1.11 g, 3.04 mmol), xantphos (0.179 g, 0.308 mmol), NaOtBu (1.18 g, 12.3 mmol), Pd_2dba_3 (0.139 g, 0.152 mmol) y difenilmetanimina(0.62 mL, 3.7 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla se desgasificó al burbujear argón a través de este durante 10 min. El tubo se calentó en un reactor de microondas Initiator (Biotage) a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió entre solución amortiguadora Tris-HCl (1 M, pH 7.0) (80 mL) y EtOAc (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100g, eluyente: EtOAc en hexanos 0 % hasta 50 %) para proporcionar N-(2-cloro-5-(difenilmetilenamino)piridin-3-il)metansulfonamida (0.90 g, 77% de rendimiento) como un sólido café ligero. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 - 7.77 (m, 3 H) 7.50 - 7.56 (m, 1 H) 7.43 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 7.32 - 7.37 (m, 3 H) 7.28 - 7.31 (m, 1 H) 7.11 - 7.16 (m, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 2.78 (s, 3 H).

ETAPA 2. N-(5-AMINO-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A un matraz de fondo redondo de 1 L, N-(2-cloro-5-(difenilmetilenamino)piridin-3-il)metansulfonamida (0.90 g, 2.3 mmol) y ácido clorhídrico 1 N (2.5 mL, 2.5 mmol) se mezclaron en

THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL) y EtOAc (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar 0.586 g de residuo café. Este material se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (25 g, eluyente: EtOAc en hexanos 30 % hasta 100 %) para proporcionar 0.144 g de un sólido amarillo ligero. El pH de la fase acuosa original se ajustó hasta alrededor de pH 5 y se extrajo con EtOAc para proporcionar 0.34 g del producto crudo adicional, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (25 g, eluyente: EtOAc en hexanos 40 % hasta 100 %) para proporcionar 0.275 g del sólido cristalino blanco, proporcionando un total de 0.419 g de N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)metansulfonamida (81% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.34 (s, 1 H) 7.56 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 5.64 (s, 2 H) 3.04 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) : 221.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 2-FLUORO-5-METOXIPIRIDINA

A un vial de microondas de 20 mL, 6-fluoropiridin-3-ol (Alfa Aesar, 1.04 g, 9.18 mmol), carbonato de potasio (1.90 g, 13.8 mmol) y yoduro de metilo (Aldrich, 0.689 mL, 11.0 mmol) se mezclaron en DMF (6 mL). La mezcla café se agitó a 45°C durante 2.5 h. La mezcla se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo para proporcionar 2-fluoro-5-metoxipiridina (1.08 g, 92% de

rendimiento) como un aceite café ligero. Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 - 7.85 (m, 1 H) 7.33 (td, J=6.02, 3.23 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J=8.90, 3.42 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo):128.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. ÁCIDO 2-FLUORO-5-METOXIPIRIDIN-3-ILBORÓNICO

A un matraz de fondo redondo de 100 mL, la diisopropilamina (Aldrich, 1.40 mL, 9.99 mmol) disuelta en THF (6 mL), nBuLi (Aldrich, 2.5 M en hexanos, 3.60 mL, 8.99 mmol) se agregó lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min luego se enfrió hasta -78°C. La 2-fluoro-5-metoxipiridina (0.520 g, 4.09 mmol) en 4 mL de THF se agregó lentamente, y la mezcla se agitó a tal temperatura durante 40 min. El borato de triisopropilo (Aldrich, 2.07 mL, 8.99 mmol) en un total de 4 mL de THF se agregó lentamente y la mezcla se agitó a -78°C durante 5 min. El baño frío se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El NaOH 1 N (20 mL) se agregó a la mezcla para apagar la reacción. Las capas se separaron y la fase acuosa se trató con HCl 5 N para ajustar el pH hasta alrededor de 5. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar 0.593 g de sólido color marrón. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ETAPA 5. 4-(2-FLUORO-5-METOXIPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A un tubo de reacción de microondas de 20 mL se agregó 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 9, 1.02 g, 7.05

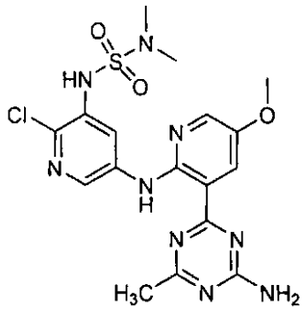
mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxipiridin-3-ilborónico (1.67 g, 9.77 mmol), Am-Phos (Aldrich, 0.255 g, 0.360 mmol) y acetato de potasio (Aldrich, 2.11 g, 21.5 mmol) en EtOH (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla se desgasificó al burbujear argón a través de este durante 5 min. El tubo se calentó en un reactor de microondas (Biotage) a 100°C durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre agua (200 mL) y EtOAc (200 mL). Las capas se separaron y el material insoluble se recolectó (precipitado 1). La fase acuosa se extrajo además con 10% isopropanol en cloroformo (3 × 100 mL). Cada fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo. Durante la adición de DCM al producto crudo, viene un precipitado y el sólido se recolectó por medio de filtración. El primer precipitado (precipitado 1) y el sólido de la extracción todos fueron productos deseados (1.17 g, 70.3%). ^{1}H RMN (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 8.08 (dd, J=7.53, 3.23 Hz, 1 H) 7.97 (dd, J=3.03, 1.86 Hz, 1 H) 5.47 (br. s., 2 H) 3.92 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo):236.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 6. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-METOXIPIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A un vial de microondas de 5 mL, 4-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.0550 g, 0.234 mmol) y N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)metansulfonamida (Etapa 2, 0.0579 g, 0.261 mmol) se disolvieron en DMF (1 mL). El NaHMDS (Aldrich, 1 M en THF, 0.935 mL, 0.935 mmol) se agregó lentamente a 0°C y la mezcla roja oscura se agitó a tal temperatura durante 40 min. La mezcla se vació en NH_4Cl saturado (20 mL) y agitó durante 5 min. El sólido resultante se recolectó por medio de filtración, lavó con agua y purificó por HPLC

preparativa usando una columna Phenomenex Gemni 5 micrón C18 100 x 30mm (1 % - 90 % CH_3CN p/ 0.1 % TFA/H_2O p/ 0.1 % TFA en 10 min). Las fracciones se combinaron y concentraron. El residuo se tomó en $NaHCO_3$ saturado. El pH acuoso se ajustó hasta pH 4-5 y el sólido resultante se recolectó para dar N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxipiridin-2-ilamino)-2-Cloropiridin-3-il)metansulfonamida (0.0146 g, 14% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.97 (br. s., 1 H) 9.62 (br. s., 1 H) 8.61 (d, J=14.08 Hz, 2 H) 8.41 (br. s., 1 H) 8.20 (br. s., 1 H) 7.68 - 8.09 (m, 2 H) 3.86 (br. s., 3 H) 3.13 (br. s., 3 H) 2.45 (br. s., 3 H). m/z (ESI, ión positivo) m/z: 436.9 $(M+H)^+$.

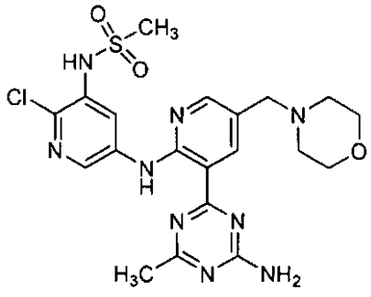
EJEMPLO 331: N'-(5-((3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-METOXI-2-PIRIDINIL)AMINO)-2-CLORO-3-PIRIDINIL)-N,N-DIMETILSULFAMIDA



A una solución agitada de N'-(5-amino-2-cloro-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida (Ejemplo 384, Etapa 2, 0.0697 g, 0.278 mmol) y 4-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 330, Etapa 5, 0.0595 g, 0.253 mmol) en DMF (1 mL) en un vial de microondas de 5 mL, NaHMDS (Aldrich, 1 M en THF, 1.02 mL, 1.02 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La solución roja oscura se agitó a tal temperatura durante 45 min. El NH_4Cl saturado (0.2

mL) se agregó para apagar la reacción. La mezcla de reacción se vació en NH_4Cl saturado (20 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. El precipitado café resultante se recolectó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando una columna Phenomenex, Gemni 5 micrón C18 100 x 30mm (1 % hasta 90 % CH_3CN p/ 0.1 % TFA/H_2O p/ 0.1 % TFA en 10 min). Las fracciones correspondientes se colectaron y concentraron in vacuo. El residuo se recolectó y lavó con agua y una pequeña cantidad de MeOH para proporcionar N'-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxi-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida (0.0240 g, 20% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.00 (br. s., 1 H) 9.53 (br. s., 1 H) 8.77 (br. s., 1 H) 8.52 (br. s., 1 H) 8.35 - 8.46 (m, 1 H) 8.19 (br. s., 1 H) 7.71 - 8.03 (m, 2 H) 3.86 (br. s., 3 H) 2.79 (br. s., 6 H) 2.46 (br. s., 3 H). m/z (ESI, ión positivo) m/z: 466.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 332: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



ETAPA 1. 4-(2-FLUORO-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A un tubo de reacción de microondas de 20 mL se agregó ácido

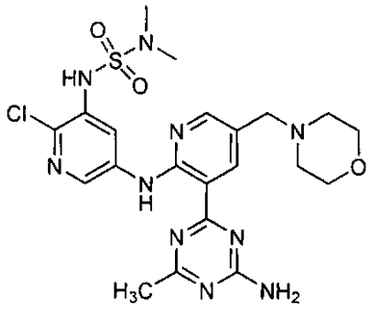
2-fluoro-5-(morfolinometil)piridin-3-ilborónico (Ejemplo 129, Etapa 3) (2.00 g, 8.33 mmol), 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 9, 0.501 g, 3.47 mmol), Am-Phos (Aldrich, 0.124 g, 0.175 mmol) y acetato de potasio (Aldrich, 1.14 g, 11.6 mmol) en EtOH (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla se desgasificó al burbujear argón a través de este durante 10 min. El tubo se calentó en un reactor de microondas (Biotage) a 100°C durante 20 min. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el material insoluble se removió por medio de filtración. El filtrado se dividió entre cloruro de sodio acuoso saturado (60 mL) y 10% isopropanol en cloroformo (60 mL). La fase acuosa se extrajo con 10% isopropanol en cloroformo (2 × 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100 g, eluyente: iPrOH en $CHCl_3$ 0 % hasta 25 %) para proporcionar 4-(2-fluoro-5-(morfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.27 g, 26% de rendimiento) como una espuma blanca. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.46 (dd, J=9.00, 2.35 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 5.83 (br. s., 2 H) 3.70 - 3.75 (m, 4 H) 3.56 (s, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.44 - 2.50 (m, 4 H). m/z (ESI, ión positivo): 305.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A una solución agitada de 4-(2-fluoro-5-(morfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.0602 g, 0.198 mmol) y N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 330, etapa 2, 0.0494 g, 0.223 mmol)

en DMF (1 mL) en un vial de microondas de 5 mL, NaHMDS (Aldrich, 1 M en THF, 0.80 mL, 0.80 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 min. La mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y 25% isopropanol en cloroformo (20 mL). La fase acuosa se hizo ácida hasta un pH de alrededor de 3 hasta 4 luego se extrajo con 25% isopropanol en cloroformo (2 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar un residuo café. Durante la adición de MeOH al residuo, viene un precipitado color marrón. El sólido se recolectó por medio de filtración y lavó con MeOH para proporcionar N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-2-Cloropiridin-3-il)metansulfonamida (0.0774 g, 77% de rendimiento) como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.26 (s, 1 H) 9.66 (br. s., 1 H) 8.76 (s, 1 H) 8.67 (t, J=2.45 Hz, 2 H) 8.31 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.74 - 8.01 (m, 2 H) 3.43 - 3.66 (m, 6 H) 3.14 (s, 3 H) 2.38 - 2.48 (m, 7 H). m/z (ESI, ión pos.): 505.9 $(M+H)^+$.

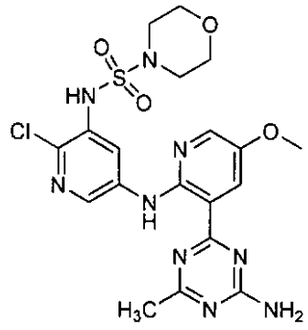
EJEMPLO 333: N'-(5-((3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(4-MORFOLINILMETIL)-2-PIRIDINIL)AMINO)-2-CLORO-3-PIRIDINIL)-N,N-DIMETILSULFAMIDA



A una solución agitada de 4-(2-fluoro-5-

(morfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 384, Etapa 2, 0.0614 g, 0.202 mmol) y N'-(5-amino-2-cloro-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida (KY, 0.050 g, 0.199 mmol) en DMF (1 mL) en un vial de microondas de 5 mL, NaHMDS (Aldrich, 1 M en THF, 0.80 mL, 0.80 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 min. La mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y 25% isopropanol en cloroformo (20 mL). La fase acuosa se hizo ácida hasta un pH de alrededor de 3 hasta 4 luego se extrajo con 25% isopropanol en cloroformo (2 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (25 g, eluyente: iPrOH en $CHCl_3$ 0 % - 25 %) para proporcionar N'-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(4-morfolinilmetil)-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida (0.0437 g, 44% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.28 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 8.76 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.74 - 7.98 (m, 2 H) 3.57 (t, J=4.21 Hz, 4 H) 3.48 (s, 2 H) 2.79 (s, 6 H) 2.46 (s, 3 H) 2.35 - 2.43 (m, 4 H). m/z (ESI, ión positivo): 535.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 334: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-METOXIPIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)MORFOLINA-4-SULFONAMIDA



ETAPA 1. N-(2-CLORO-5-(DIFENILMETILENAMINO)PIRIDIN-3-IL)MORFOLINA-4-SULFONAMIDA

A un tubo de reacción de microondas de 20 mL se agregó N-(5-bromo-2-Cloropiridin-3-il)morfolina-4-sulfonamida (Ejemplo 366, Etapa 3) 0.510 g, 1.43 mmol), xantphos (0.0839 g, 0.145 mmol), Pd_2dba_3 (0.0646 g, 0.071 mmol), NaOtBu (Aldrich, 0.418 g, 4.35 mmol) y difenilmetanimina (Aldrich, 0.264 mL, 1.57 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla se desgasificó al burbujear argón a través de este durante 5 min. El tubo se calentó en un reactor de microondas (Biotage) a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL) y EtOAc (40 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (80 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (80 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100 g, eluyente: EtOAc en hexanos 0 % hasta 70 %) para proporcionar N-(2-cloro-5-(difenilmetilenamino)piridin-3-il)morfolina-4-sulfonamida en 2 fracciones (total 0.42 g, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo (0.26 g) y un sólido café ligero (0.21 g). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 (d, J=7.43 Hz,

2 H) 7.62 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.43 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 4 H) 7.11 - 7.16 (m, 2 H) 6.63 (br. s., 1 H) 3.60 - 3.65 (m, 4 H) 3.03 - 3.09 (m, 4 H).

ETAPA 2. N-(5-AMINO-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)MORFOLINA-4-SULFONAMIDA

Los dos lotes de N-(2-cloro-5-(difenilmetilenamino)piridin-3-il)morfolina-4-sulfonamida (total 0.47 g, 1.0 mmol) se colocaron en dos matraces de fondo redondo de 150 mL. A cada matraz se agregaron ácido clorhídrico 1 N (0.6 mL cada uno, total 1.2 mL) y 3 mL THF (3 mL cada uno, total 6 mL). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 10 min, las dos mezclas de reacción se combinaron y la mayoría del THF se removió in vacuo, y el residuo se dividió entre cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y 25% isopropanol en cloroformo (30 mL). La fase acuosa se extrajo con 25% isopropanol en cloroformo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (25 g, eluyente: iPrOH en $CHCl_3$ 0 % hasta 10 %) para proporcionar N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)morfolina-4-sulfonamida (0.233 g, 77% de rendimiento) como un sólido café ligero. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.68 (br. s., 1 H) 3.83 (br. s., 2 H) 3.66 - 3.71 (m, 4 H) 3.22 - 3.27 (m, 4 H). m/z (ESI, ión positivo): 293.0 $(M+H)^+$.

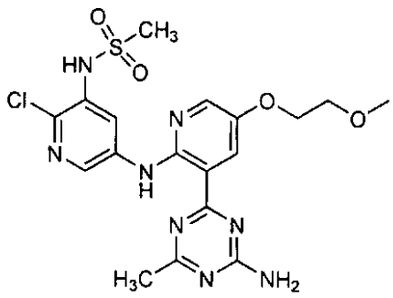
ETAPA 3. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-METOXIPIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)MORFOLINA-4-SULFONAMIDA

A una solución agitada de N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)morfolina-4-sulfonamida (0.0819 g, 0.280 mmol) y 4-(2-fluoro-

5-metoxipiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 330 etapa 5, 0.0621 g, 0.264 mmol) en DMF (1 mL) en un vial de microondas de 5 mL, NaHMDS (Aldrich, 1 M en THF, 1.06 mL, 1.06 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 min. La mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y 25% isopropanol en cloroformo (20 mL). La fase acuosa se hizo ácida hasta pH 3 hasta 4 luego se extrajo con 25% isopropanol en cloroformo (2 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando una columna Phenomenex, Gemni 5 micrón C18 100 x 30mm (1 % hasta 90 % CH_3CN p/ 0.1 % TFA/H_2O p/ 0.1 % TFA en 10 min). La fracción se recolectó y el solvente se evaporó para dar un sólido rojo. El sólido se dividió entre solución amortiguadora Tris-HCl (1 M, pH 7.0) y 25% IPA en $CHCl_3$. La fase acuosa se hizo ácida hasta pH alrededor de 3 luego se extrajo con 25% IPA en $CHCl_3$. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. Este material se disolvió en alrededor de 1 mL DMSO y alrededor de 2 mL de agua se agregó. El sólido resultante se recolectó por medio de filtración y lavó con cantidad copiosa de agua y secó para proporcionar N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxipiridin-2-ilamino)-2-Cloropiridin-3-il)morfolina-4-sulfonamida (0.015 g, 11% de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.01 (br. s., 1 H) 9.73 (br. s., 1 H) 8.79 (br. s., 1 H) 8.52 (br. s., 1 H) 8.38 - 8.47 (m, 1 H) 8.18 (br. s., 1 H) 7.76 - 7.99 (m, 2 H) 3.86 (br. s., 3 H) 3.57 - 3.66 (m, 4 H) 3.09 - 3.21 (m, 4 H) 2.45 (br. s., 3 H). m/z (ESI, ión

positivo): 508.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 335: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(2-METOXIETOXI)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



ETAPA 1. 2-FLUORO-5-(2-METOXIETOXI)PIRIDINA

A un vial de microondas de 20 mL, 6-fluoropiridin-3-ol (Alfa Aesar, 1.04 g, 9.24 mmol), éter de 2-bromoetil metilo (Aldrich, 1.04 mL, 11.1 mmol) y carbonato de potasio (1.97 g, 14.2 mmol) se mezclaron en DMF (8 mL). La suspensión se agitó a 45°C durante 1 h. La temperatura se elevó hasta 55°C durante 45 min. El éter de 2-bromoetil metilo (0.50 mL) se agregó y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se vació en alrededor de 50 mL agua y la fase acuosa se extrajo con éter de dietilo (2 × 40 mL). La fase acuosa se saturó con NaCl sólido y se extrajo con éter de dietilo (2 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 × 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo. El aceite café ligero se colocó bajo una corriente de aire durante 30 min para remover el éter residual para proporcionar 2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)piridina (1.64 g, 100% de rendimiento) como un aceite ámbar. ^1H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$) δ ppm 7.84 - 7.87 (m, 1 H) 7.37 (ddd, J=9.05, 6.21, 3.13 Hz, 1 H) 6.85 (dd, J=8.80, 3.52 Hz, 1 H) 4.13 - 4.17 (m, 2 H) 3.74 - 3.78 (m, 2 H) 3.45 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo): 172.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. ÁCIDO 2-FLUORO-5-(2-METOXIETOXI)PIRIDIN-3-ILBORÓNICO

A una solución agitada de diisopropilamina (Aldrich, 3.03 mL, 21.2 mmol) en THF (30 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL, nBuLi (Aldrich, 2.5 M en hexanos, 8.12 mL, 20.3 mmol) se agregó lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta -78°C y 2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)piridina (1.58 g, 9.23 mmol) en un total de 5 mL THF se agregó lentamente. La mezcla anaranjada se agitó a tal temperatura durante 30 min luego borato de triisopropilo (Aldrich, 4.72 mL, 20.3 mmol) en un total de 5 mL de THF se agregó lentamente. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, luego el baño frío se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El NaOH 1N (alrededor de 70 mL) se agregó y las capas se separaron. La fase acuosa se lavó con EtOAc (50 mL) y se hizo ácida hasta alrededor de pH 5 con HCl 5 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo para proporcionar ácido 2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilborónico (1.76 g, 89% de rendimiento) como un residuo amarillo pálido. Este material se usó sin purificación adicional.

ETAPA 3. 4-(2-FLUORO-5-(2-METOXIETOXI)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

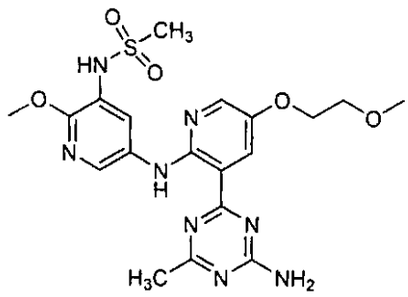
A un tubo de reacción de microondas de 20 mL se agregó ácido 2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilborónico (1.06 g, 4.95 mmol), 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 9, 0.508 g, 3.51 mmol), Am-Phos (Aldrich, 0.125 g, 0.176 mmol) y acetato de potasio (Aldrich, 1.04 g, 10.6 mmol) en EtOH (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla se desgasificó al burbujear argón a través de este durante 5 min. El tubo se calentó en un reactor de microondas (Biotage) a 100°C durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL) y 10 % IPA en $CHCl_3$ (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El residuo se trató con DCM y el sólido resultante se recolectó para proporcionar 4-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.234 g) como un sólido blanco opaco. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100 g, eluyente: iPrOH en $CHCl_3$ 0 % hasta 12.5 %) para proporcionar material adicional (0.399 g) como un sólido amarillo pálido. El rendimiento total fue 0.632 g, 64 %. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14 (dd, J=7.63, 3.13 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J=2.93, 1.76 Hz, 1 H) 5.56 (br. s., 2 H) 4.19 - 4.27 (m, 2 H) 3.75 - 3.81 (m, 2 H) 3.46 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H).

ETAPA 4. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(2-METOXIETOXI)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A una mezcla agitada de 4-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.105 g, 0.376 mmol) y N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)metansulfonamida

(Ejemplo 330 etapa 2, 0.0977 g, 0.441 mmol) en DMF (1 mL) en un vial de microondas de 5 mL, NaHMDS (Aldrich, 1 M en THF, 1.20 mL, 1.20 mmol) se agregó lentamente a 0°C. La mezcla café oscuro se agitó a 0°C durante 30 min. El NaHMDS adicional (0.5 mL) se agregó a 0°C y se continuó agitando a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se vació en 30 mL de NH_4Cl saturado y agitó durante 30 min. El sólido amarillo resultante se recolectó por medio de filtración y lavó con cantidad copiosa de agua y secó al aire para proporcionar N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-ilamino)-2-Cloropiridin-3-il)metansulfonamida (0.120 g, 66% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.96 (s, 1 H) 9.62 (s, 1 H) 8.61 (d, J=19.95 Hz, 2 H) 8.44 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 7.75 - 8.01 (m, 2 H) 4.12 - 4.27 (m, 2 H) 3.69 (d, J=4.30 Hz, 2 H) 3.33 (br. s., 3 H) 3.13 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo): 481.0 $(M+H)^+$.

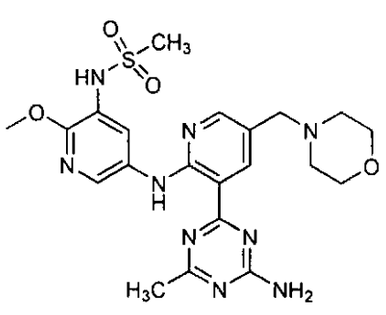
EJEMPLO 336: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(2-METOXIETOXI)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



A un vial de microondas de 5 mL, 4-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 335 etapa 3, 0.0647 g, 0.232 mmol) y N-(5-amino-2-metoxipiridin-

3-il)metansulfonamida (Ejemplo 329 etapa 4, 0.0636 g, 0.293 mmol) se mezclaron en DMF (1 mL). El NaHMDS (Aldrich, 1 M en THF, 0.95 mL, 0.95 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla roja oscura se agitó a 0°C durante 30 min. La solución amortiguadora (pH 5.0, ácido cítrico/NaOH) (10 mL) se agregó y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido resultante se recolectó por medio de filtración y lavó con MeOH para dar 0.0414 g de sólido café. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (25 g, eluyente: iPrOH en $CHCl_3$ 2.5 % hasta 12.5 %) para proporcionar 0.0122 g de sólido anaranjado oscuro. El sólido café previo y este material se combinaron y tomaron en metanol y sonicaron. La evaporación de MeOH proporciona N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-ilamino)-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida (0.0366 g, 33% de rendimiento) como un sólido café. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.53 (s, 1 H) 9.18 (s, 1 H) 8.41 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 7.66 - 7.92 (m, 2 H) 4.15 (dd, J=5.28, 3.72 Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.67 (dd, J=5.18, 3.81 Hz, 2 H) 3.31 - 3.32 (m, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo): 476.9 $(M+H)^+$.

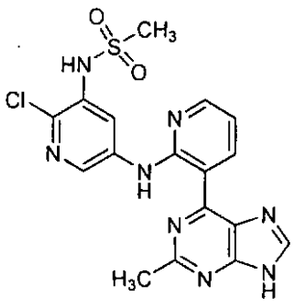
EJEMPLO 337: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(MORFOLINOMETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-METOXIPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



A un vial de microondas de 5 mL, 4-(2-fluoro-5-(morfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 332, etapa 1, 0.0684 g, 0.225 mmol) y N-(5-amino-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 330 etapa 4, 0.0584 g, 0.269 mmol) se mezclaron en DMF (1 mL). El NaHMDS (Aldrich, 1 M en THF, 0.90 mL, 0.90 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla roja oscura se agitó a 0°C durante 30 min. La solución amortiguadora (pH 5.0, ácido cítrico/NaOH) (10 mL) se agregó y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. El sólido resultante se recolectó por medio de filtración y lavó con agua. El filtrado se extrajo con 10% isopropanol en cloroformo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar 0.0902 g de sólido amarillo. Este material y el sólido previamente colectado se combinaron y lavaron con DCM y MeOH luego se purificó por HPLC preparativa usando una columna Phenomenex, Gemni 5 micrón C18 100 x 30mm (1 % hasta 90 % CH_3CN p/ 0.1 % TFA/H_2O p/ 0.1 % TFA en 20 min). Las fracciones se colectaron y concentraron. Al residuo, la solución amortiguadora (pH 5.0, ácido cítrico/NaOH) (alrededor de 2 hasta 3 mL) se agregó, luego la solución amortiguadora de pH 7 se agregó para llevar el pH hasta cerca de 6. El sólido resultante se recolectó por medio de filtración y lavó con cantidad copiosa de agua, luego se secó en un horno al vacío durante la noche para proporcionar N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida (0.0734 g, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 11.90 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 8.43 (br. s., 1 H) 8.32 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.91 (br. s., 1 H) 7.81 (br. s., 1 H) 4.36 (br. s., 2 H) 3.94 - 4.01 (m, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 3.67 (br. s., 2 H) 3.26 - 3.30 (m, 2 H) 3.11 (br. s., 2 H) 3.05 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo): 502.0 $(M+H)^+$.

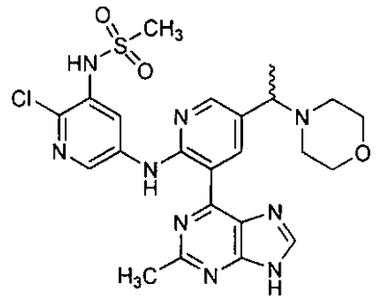
EJEMPLO 338: N-(2-CLORO-5-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



A una solución agitada de 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (Ejemplo 4, 0.0895 g, 0.286 mmol) y N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 330, Etapa 2, 0.0772 g, 0.348 mmol) en THF (1 mL) en un vial de microondas de 5 mL, el LiHMDS (1.14 mL, 1.14 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla roja oscura se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se apagó al agregar cloruro de sodio acuoso saturado (0.2 mL). La mezcla de reacción se dividió entre la solución amortiguadora (pH 5.0, ácido cítrico/NaOH) (30 mL) y EtOAc (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (40 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo. El residuo se tomó en THF (5 mL) y HCl 5 N (1 mL) se agregó. La mezcla amarilla se

agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando una columna Phenomenex, Gemni 5 micrón C18 100 x 30mm (1% hasta 90% CH_3CN p/ 0.1 % TFA/H_2O p/ 0.1 % TFA en 10 min). Las fracciones puras se colectaron y liofilizaron para proporcionar N-(2-cloro-5-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)metansulfonamida (sal de TFA, 0.0185 g, 11% de rendimiento) como un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.12 (br. s., 1 H) 9.79 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 9.67 (s, 1 H) 8.74 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.50 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.41 (dd, J=4.69, 1.96 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=7.92, 4.79 Hz, 1 H) 3.13 - 3.18 (m, 3 H) 2.86 - 2.90 (m, 3 H). Nota: se perdió un protón del espectro de RMN. m/z (ESI, ión positivo): 430.9 $(M+H)^+$ como ión precursor.

EJEMPLO 339: N-(2-CLORO-5-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



ETAPA 1. 1-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETANOL

A una mezcla agitada de 6-fluoronicotinaldehído (Frontier Science, 3.14 g, 25.1 mmol) en THF (40 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL, bromuro de metilmagnesio (Aldrich, 3 M en éter de dietilo, 9.21 mL, 27.6 mmol) se agregó gota a gota a alrededor de 5 hasta 10°C. La mezcla se agitó a alrededor de 5°C durante 30

min. Una mezcla de agua (30 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) se agregó lentamente y EtOAc (20 mL) se agregó. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100 g, eluyente: EtOAc en hexanos 20 % hasta 70 %) para proporcionar (2.30 g, 65% de rendimiento) como un aceite limpio. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.85 (td, J=8.07, 2.45 Hz, 1 H) 6.92 (dd, J=8.41, 2.93 Hz, 1 H) 4.94 - 5.02 (m, 1 H) 2.00 (d, J=3.72 Hz, 1 H) 1.53 (d, J=6.46 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo):142.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-(1-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETIL)MORFOLINA

A una solución agitada de 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanol (2.30 g, 16.3 mmol) y Et_3N (4.52 mL, 32.6 mmol) en DCM (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL, cloruro de metansulfonilo (Aldrich, 1.30 mL, 16.8 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. El agua (50 mL) se agregó y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar aceite amarillo pálido viscoso turbio. A este intermediario, DCM (40 mL), Et_3N (9 mL) y morfolina (5.68 mL, 65.2 mmol) se agregaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El THF (5 mL) se agregó y se resumió la agitación. Después de la agitación durante la noche, el agua (60 mL) se agregó y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio,

filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (100 g, eluyente: iPrOH en $CHCl_3$ 0 % hasta 5 %) para dar 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)morfolina (2.92 g, 85% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.12 (s, 1 H) 7.79 (td, J=8.12, 2.35 Hz, 1 H) 6.90 (dd, J=8.41, 2.93 Hz, 1 H) 3.68 (t, J=4.60 Hz, 4 H) 3.36 - 3.44 (m, 1 H) 2.44 - 2.56 (m, 2 H) 2.30 - 2.40 (m, 2 H) 1.35 (d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo):211.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 4-(1-(6-FLUORO-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)ETIL)MORFOLINA

A una solución agitada de diisopropilamina (Aldrich, vuelta a destilar, 99.95%, 0.813 mL, 5.80 mmol) en THF (10 mL) en matraz de fondo redondo de 150 mL, el nBuLi (Aldrich, 2.5 M en hexanos, 2.32 mL, 5.80 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta -78°C y 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)morfolina (1.02 g, 4.84 mmol) en un total de 3 mL de THF se agregó gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 45 min. El borato de triisopropilo (Aldrich, 1.39 mL, 6.04 mmol) en un total de 3 mL THF se agregó gota a gota a tal temperatura, luego el baño frío se removió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h 20min. El pinacol (0.773 g, 6.54 mmol) en un total de 5 mL THF se agregó una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El ácido acético (0.291 mL, 5.08 mmol) en un total de 3 mL THF se agregó un vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea), y se extrajo con NaOH 1 N (2 × 50 mL). La

fase acuosa se trató con HCl 4 N hasta un pH de alrededor de 6 hasta 7 mientras que se aplicó un bajo de hielo-agua, luego se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar la 4-(1-(6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)etil)morfolina cruda (1.22 g, 75% de rendimiento) como un aceite viscoso café ligero. Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ETAPA 4. 4-(1-(6-FLUORO-5-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-3-IL)ETIL)MORFOLINA

A un tubo de reacción de microondas de 5 mL se agregó 4-(1-(6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)etil)morfolina (0.523 g, 1.55 mmol), 6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (Ejemplo 3, 0.322 g, 1.28 mmol), Am-Phos (Aldrich, 0.0531 g, 0.075 mmol) y acetato de potasio (Aldrich, 0.379 g, 3.87 mmol) en 1,4-Dioxano (4 mL) y agua (0.4 mL). La mezcla se desgasificó al burbujear argón a través de este durante 5 min. El tubo se calentó en un reactor de microondas (Biotage) a 100°C durante 15 min. La mezcla de reacción se dividió entre agua (40 mL) y EtOAc (40 mL). Las capas se separaron y NH_4Cl saturado (30 mL) se agregó para hacer acuoso el pH. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (50 g, eluyente: EtOAc en hexanos 20 % hasta 70 % luego IPA/$CHCl_3$ 0 % hasta 12.5 %) para proporcionar 4-(1-(6-fluoro-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-

piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etil)morfolina (0.30 g, 55% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 - 8.37 (m, 3 H) 5.86 (d, J=10.37 Hz, 1 H) 4.15 - 4.24 (m, 1 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 3.64 - 3.75 (m, 4 H) 3.53 (q, J=6.72 Hz, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 2.50 - 2.60 (m, 2 H) 2.38 - 2.48 (m, 2 H) 2.01 - 2.22 (m, 3 H) 1.69 - 1.91 (m, 3 H) 1.43 (d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) :427.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 5. N-(2-CLORO-5-(3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A una solución agitada de 4-(1-(6-fluoro-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etil)morfolina (0.157 g, 0.368 mmol) y N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)metansulfonamida (Ejemplo 330 etapa 2, 0.103 g, 0.462 mmol) en THF (2 mL) en un vial de microondas de 20 mL, el NaHMDS (Aldrich, 1 M en THF, 1.47 mL, 1.47 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla roja oscura se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se dividió entre una mezcla de cloruro de sodio acuoso saturado (10 mL)/solución amortiguadora (pH 5.0, ácido cítrico/NaOH) (10 mL) y EtOAc (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (50 g, eluyente: iPrOH en $CHCl_3$ 0 % hasta 10 %) para proporcionar N-(2-cloro-5-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)metansulfonamida (0.169 g, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.18 (s, 1 H) 9.78

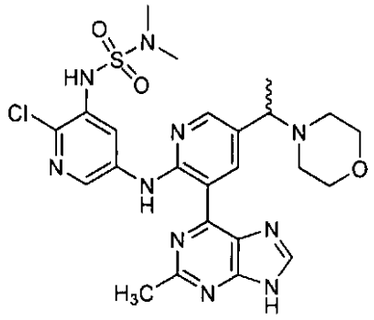
(d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 6.76 (br. s., 1 H) 5.85 - 5.90 (m, 1 H) 4.17 - 4.24 (m, 1 H) 3.79 - 3.88 (m, 1 H) 3.73 (t, J=4.50 Hz, 4 H) 3.51 - 3.59 (m, 1 H) 3.14 (s, 3 H) 2.94 (s, 3 H) 2.45 - 2.62 (m, 4 H) 2.01 - 2.22 (m, 3 H) 1.66 - 1.93 (m, 3 H) 1.48 (d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo):628.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 6. N-(2-CLORO-5-(3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A un vial de escintilación de 20 mL, la N-(2-cloro-5-(3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)metansulfonamida (0.165 g, 0.263 mmol) y ácido clorhídrico 5 N (0.5 mL, 2.5 mmol) se mezclaron en THF (3 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. 10 mL de la solución amortiguadora (pH 5, ácido cítrico/NaOH) se agregó y el pH se ajustó además hasta alrededor de 5 al agregar unas pocas gotas de NaOH 6 N. La fase acuosa se extrajo con 10% isopropanol en cloroformo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa usando una columna Phenomenex, Gemni 5 micrón C18 100 x 30mm (1 % hasta 90 % CH_3CN p/ 0.1 % TFA/H_2O p/ 0.1 % TFA en 10 min). Las fracciones correspondientes se colectaron y concentraron hasta la sequedad. El residuo se trató con alrededor de 5 mL de la solución amortiguadora de pH 5 y solución amortiguadora de pH 7 se agregaron para ajustar el pH hasta alrededor de 6. La fase acuosa se extrajo con 10% isopropanol en cloroformo (3 X 20 mL). Las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar 0.101 g de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.65 (br. s., 1 H) 13.11 (br. s., 1 H) 9.82 (br. s., 1 H) 9.68 (br. s., 1 H) 8.71 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.34 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 3.50 - 3.67 (m, 5 H) 3.15 (s, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 1.42 (d, J=6.65 Hz, 3 H). Nota: 2 los protones se ocultaron bajo pico DMSO y no podría integrarse. m/z (ESI, ión positivo): 544.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 340: N'-(2-CLORO-5-((3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(1-(4-MORFOLINIL)ETIL)-2-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)-N,N-DIMETILSULFAMIDA



ETAPA 1. N'-(2-CLORO-5-((3-(2-METIL-9-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)-9H-PURIN-6-IL)-5-(1-(4-MORFOLINIL)ETIL)-2-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)-N,N-DIMETILSULFAMIDA

A una solución agitada de 4-(1-(6-fluoro-5-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etil)morfolina (Ejemplo 339 etapa 4, 0.0475 g, 0.111 mmol) y N'-(5-amino-2-cloro-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida (Ejemplo 384, Etapa 2 0.0380 g, 0.152 mmol) en THF (1 mL) en un vial de escintilación de 20 mL, el NaHMDS (Aldrich, 1 M en THF, 0.445 mL, 0.445 mmol) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla roja oscura se

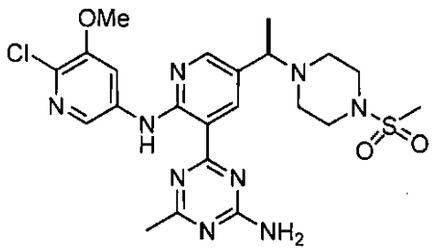
agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió entre la solución amortiguadora (pH 5.0, ácido cítrico/NaOH) (20 mL) y EtOAc (20 mL) lo que resulta en tener materiales insolubles. La mezcla de bifase se filtró y el sólido se recolectó y lavó con agua para proporcionar N'-(2-cloro-5-((3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-(1-(4-morfolinil)etil)-2-piridinil)amino)-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida (0.0472 g, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 13.12 (s, 1 H) 9.76 (s, 1 H) 8.86 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.32 (s, 2 H) 6.79 (br. s., 1 H) 5.87 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 4.16 - 4.26 (m, 1 H) 3.79 - 3.90 (m, 1 H) 3.73 (br. s., 4 H) 3.55 (br. s., 1 H) 2.87 - 3.04 (m, 9 H) 2.50 (br. s., 4 H) 1.98 - 2.21 (m, 3 H) 1.69 - 1.92 (m, 3 H) 1.48 (d, J=6.46 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo): 657.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. N'-(2-CLORO-5-((3-(2-METIL-9H-PURIN-6-IL)-5-(1-(4-MORFOLINIL)ETIL)-2-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)-N,N-DIMETILSULFAMIDA

A un vial de escintilación de 20 mL, N'-(2-cloro-5-((3-(2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)-5-(1-(4-morfolinil)etil)-2-piridinil)amino)-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida (0.047 g, 0.072 mmol) y ácido clorhídrico 5 N (0.5 mL, 2.5 mmol) se mezclaron en THF (2 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución amortiguadora (pH 5, ácido cítrico/NaOH) (10 mL) se agregó y el pH se ajustó además hasta alrededor de 5 usando unas pocas gotas de NaOH 6 N. La fase acuosa se extrajo con 10% isopropanol en cloroformo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron

sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar N'-(2-cloro-5-((3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(1-(4-morfolinil)etil)-2-piridinil)amino)-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida (0.0237 g, 58% de rendimiento) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 13.10 (s, 1 H) 11.17 (br. s., 1 H) 9.81 (br. s., 1 H) 8.86 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 6.81 (br. s., 1 H) 3.74 (br. s., 4 H) 3.56 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 2.96 (s, 9 H) 2.44 - 2.66 (m, 4 H) 1.50 (d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo): 573.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 341. (R)-4-(2-(6-CLORO-5-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. (R)-4-(2-(6-CLORO-5-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A 0°C, una solución de (R)-4-(2-fluoro-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 146, Etapa 6) (155 mg, 0.244 mmol) y 6-cloro-5-metoxipiridin-3-amina (Small Molecules, Inc) (77 mg, 0.488 mmol) en 1 mL de THF se trató con sodio bis(trimetilsilil)amida (0.853 mL de solución 1.0 M en THF,

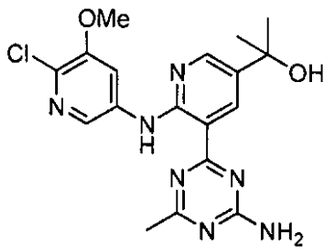
0.853 mmol) y la solución roja oscura se agitó a tal temperatura durante 1 h. Se apagó con 4 mL de solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 50-100% EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (140 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido amorfo anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.11 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 2.40 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 2.30 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J = 8.8, 2.40 Hz, 2 H), 7.28 (m, 4 H), 6.90 (m, 4 H), 4.85-4.81 (m, 4 H), 3.87 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.60 (m, 1 H), 3.04 (m, 4 H), 2.78 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.47 (m, 4 H), 1.34 (m, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 774.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. (R)-4-(2-(6-CLORO-5-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(1-(4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de (R)-4-(2-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (130 mg, 0.168 mmol) en 3 mL de TFA se trató con 0.1 mL de ácido trifluorometánsulfónico. Se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 3 h. La solución oscura se concentró y el residuo se trató con cubos de hielo seguido por NaOH 0.5 N hasta que el pH fue alrededor de 8. La mezcla se extrajo con 2 X 30 mL de EtOAc seguido por 2 X 15 mL de DCM. La solución orgánica combinada se secó y concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y eluyó con 1 para MeOH al 10% en DCM para dar (R)-4-(2-

(6-cloro-5-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.22 (s, 1 H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 2 H), 7.95 (br., 1 H), 7.83 (br., 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.60 (m, 1 H), 3.09 (m, 4 H), 2.86 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.44 (m, 4 H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 534.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 342. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-CLORO-5-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL



ETAPA 1. 4-(5-(1-ETOXIVINIL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (273 mg, 1.14 mmol), X-Phos (50 mg, 0.11 mmol), diacetoxipaladio (24 mg, 0.11 mmol), fluoruro de cesio (519 mg, 3.42 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estanano (0.54 mL, 1.60 mmol) en 1,4-Dioxano (4 mL) y DMF (1 mL) se calentó en un microondas a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla pequeña de una columna de alúmina neutra, eluyendo con 50 mL de DCM seguido por 150 mL de EtOAc. Las fracciones que contiene la masa deseada [m/z (ESI, ión positivo) 276.0 $(M+H)^+$] se colectaron y concentraron para dar el

compuesto del título (203 mg, 64.7 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (2 H, m), 7.67 (2 H, m), 4.93 (1 H, d, J = 3.1 Hz), 4.67 (1 H, d, J = 3.1 Hz), 3.95 (2 H, m), 2.38 (3 H, s), 1.11 (3 H, m). m/z (ESI, ión positivo) 276.0 $(M+H)^+$.

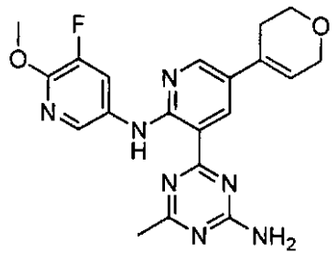
ETAPA 2. 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-CLORO-5-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANONA

A una mezcla de 4-(5-(1-etoxivinil)-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (100 mg, 0.363 mmol) y 6-cloro-5-metoxipiridin-3-amina (Small Molecules, Inc) (86 mg, 0.545 mmol) en 1 mL de THF y 0.3 mL de DMF a 0°C se agregó sodio bis(trimetilsilil)amida (1.09 mL de solución 1.0 M en THF, 1.09 mmol) gota a gota y la solución roja oscura se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se apagó con 4 mL de HCl 0.5 N y se agitó a ta durante 10 min. La mezcla se trató con NaOH 1 N hasta pH de alrededor de 8. Se extrajo dos veces con EtOAc (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y secaron sobre Na_2SO_4. Se concentró hasta la mitad de su volumen, el sólido color marrón precipitado se filtró a través de un embudo poroso, enjuagó con 2 mL de éter, colectó y secó para dar 1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (90 mg, 64 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.63 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.06 (br., 1 H), 7.90 (br., 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 386.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-CLORO-5-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL

Una solución de 1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (85 mg, 0.220 mmol) en 2 mL de THF a 0°C se trató con bromuro de metilmagnesio (0.73 mL de solución 3.0 M en éter, 2.20 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 15 min. Se apagó con solución de NH_4Cl enfriada con hielo saturado y extrajo dos veces con EtOAc. La solución orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó en una columna en gel de sílice y eluyó con 50 hasta 100% EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (23 mg, 26% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.19 (br., 1 H), 8.97 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.49 (s, 6 H). m/z (ESI, ión positivo) 402.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 343 4-(5-(3,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 4-(5-(3,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIEL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (2.0 g, 4.17 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolano (Frontier Scientific) (1.051 g, 5.00 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.191 g, 0.208 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.199 g, 0.417 mmol) y Na_2CO_3 2 N (5.21 mL, 10.42 mmol) en 10 mL de Dioxano se calentó en un microondas a 130°C durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió entre 10 mL de NaOH 0.5 N y 50 mL de EtOAc. La capa orgánica se separó y lavó con salmuera, secó y concentró. El residuo se purificó en una columna en gel de sílice y eluyó con 25 hasta 75% EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (1.19 g, 54% de rendimiento) como un sólido cristalino blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.51-8.47 (m, 2 H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 4 H), 6.90 (m, 4 H), 6.38 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 4.24 (d, J = 2.7 Hz, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 2.51 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 528.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-(5-(3,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una mezcla de 4-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (191 mg, 0.362 mmol) y 6-fluoro-5-metoxipiridin-3-amina (77 mg, 0.543 mmol) en 1.5 mL de THF a 0°C se trató con sodio bis(trimetilsilil)amida (0.90 mL de solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 0.90 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 15 min. Se apagó con 4 mL de solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El

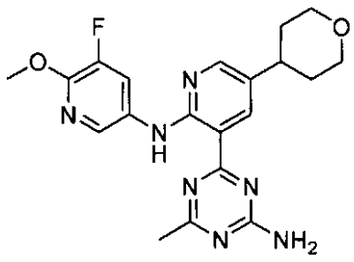
residuo se cargó en una columna de gel de sílice y eluyó con 50-100% EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (167 mg, 71.0 % de rendimiento) como un sólido amorfo anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.73 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.10 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.21 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.82 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.40 (m, 2 H). m/z (ESI, ión positivo) 650.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 4-(5-(3,6-DIHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (140 mg, 0.215 mmol) en 3 mL de TFA se trató con 0.15 mL de ácido trifluorometansulfónico y calentó a 80°C en un baño de aceite durante 3 h. Se concentró y el residuo oscuro se agitó en 15 mL de EtOAc luego se trató con 5 mL de NaOH 1 N. La capa acuosa se extrajo con 2X10 mL de DCM. Los extractos de EtOAc combinados y extractos de DCM se concentraron. El residuo se purificó en una columna en gel de sílice y eluyó con 35-100% EtOAc en DCM para dar 4-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo . ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.95 (s, 1 H), 8.85 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.41-8.35 (m, 2 H), 7.91 (br., 1 H),

7.76 (br., 1 H), 6.24 (m, 1 H), 4.24 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.84 (m, 2 H), 2.45 (s, 5 H). m/z (ESI, ión positivo) 410.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 344 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 4-(2-FLUORO-5-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (300 mg, 0.569 mmol) en 5 mL de EtOH y 5 mL de EtOAc se colocó con hidróxido de paladio (20% en peso) (80 mg, 0.114 mmol) y se hidrogenó con un globo completo de hidrógeno. Después de 18 h, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® (tierra diatomácea) y enjuagó con 2 X 10 mL de EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en una columna en gel de sílice y eluyó con 20-65% EtOAc en hexanos para proporcionar 4-(2-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (230 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.36 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.24 (m, 4 H), 6.90 (m, 4 H), 4.79 (s, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H),

3.45 (m, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.70 (m, 4 H). m/z (ESI, ión positivo) 530.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

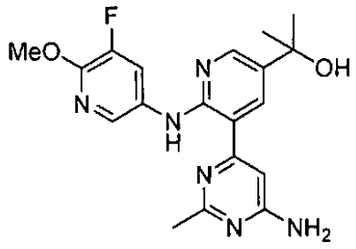
Una mezcla de 4-(2-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (210 mg, 0.397 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (85 mg, 0.595 mmol) en 1.5 mL de THF a 0°C se trató con sodio bis(trimetilsilil)amida (0.99 mL de solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 0.99 mmol). Se agitó a esta temperatura durante 15 min, luego se apagó con NH_4Cl saturado (5 mL) y se extrajo con 2 X 10 mL de EtOAc. La solución orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y concentró. El residuo se purificó en una columna en gel de sílice y eluyó con 10-30% EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (220 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido amorfo café. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.65 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.07 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 3.96 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.45 (m, 2 H), 2.78 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 1.67 (m, 4 H). m/z (ESI, ión positivo) 652.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

Una solución de 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-N,N-bis(4-

metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (210 mg, 0.322 mmol) en 3 mL de TFA se trató con 0.15 mL de ácido tríflico y calentó a 80°C en un baño de aceite durante 3 h. Se concentró y el residuo se enfrió con un baño de hielo, trató con 5 mL de NaOH 1 N. El sólido café precipitado se filtró, enjuagó con 3 X 3 mL de agua, seguido por 3 X 10 mL de EtOAc. El sólido café se recolectó y secó en un horno al vacío a 50°C durante 24 h para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 91% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.86 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.45-8.30 (m, 3 H), 7.88 (br., 1 H), 7.74 (br., 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.47 (m, 2 H), 2.81 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.72 (m, 4 H). m/z (ESI, ión positivo) 412.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 345. 2-(5-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL



ETAPA 1. 6-(5-CLORO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA

Una mezcla de 6-cloro-2-metilpirimidin-4-amina (1.03 g, 7.17 mmol) (SynChem Inc,), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-3-ilborónico (1.572 g, 8.97 mmol) (Combi-Blocks Inc.), $PdCl_2$AmPhos (0.254 g, 0.359 mmol) y acetato de potasio (2.11 g, 21.52 mmol) en 8 mL de dioxano, 1 mL de EtOH y 4 mL de agua en un tubo de vidrio sellado se calentó en un microondas a 105°C durante 45 min. La cromatografía líquida/espectroscopía de masa cruda indica que la

reacción no se completó. A la mezcla de reacción se le agregó 83 mg de $Pd(PPh_3)_4$, 300 mg de ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-3-ilborónico y 0.3 mL de 2 N Na_2CO_3. Se calentó en un microondas a 115 °C durante 20 min. El sólido precipitado amarillo se filtró, lavó con 3 mL de NaOH 1 N, seguido por 3 mL de agua y 5 mL de EtOAc. El sólido cristalino amarillo se secó en un horno al vacío a 45°C por 18 h para proporcionar 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina (1.18 g, 68 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.59 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1 H), 8.40 (m, 1 H), 7.08 (br, 2 H), 6.82 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 238.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 6-(5-(1-ETOXIVINIL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA

A un tubo de reacción de microondas de 5 mL se agregó 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina (227 mg, 0.95 mmol), paladio acetato (10 mg, 0.048 mmol), X-phos (40 mg, 0.09 mmol), fluoruro de cesio (433 mg, 2.85 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estanano (0.45 mL, 1.33 mmol) en 1,4-Dioxano (4 mL) y DMF (1 mL). El tubo de vidrio se selló y calentó en un microondas a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla pequeña de columna de alúmina neutra, eluyó con 50 mL de DCM seguido por 150 mL de EtOAc y 50 mL de 5% MeOH en EtOAc. Las fracciones deseadas se recolectaron, concentraron para dar 6-(5-(1-etoxivinil)-2-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina (208 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco opaco. m/z (ESI, ión positivo) 275.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 1-(5-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-6-(5-FLUORO-6-

METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANONA

Una mezcla de 6-(5-(1-etoxivinil)-2-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina (208 mg, 0.76 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (162 mg, 1.14 mmol) en 1.5 mL de THF a 0°C se agregó sodio bis(trimetilsilil)amida (1 M en THF) (2.28 mL, 2.28 mmol) gota a gota a 0°C y la solución roja oscura se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se apagó con 4 mL de HCl 0.5 N y agitó durante 10 min. La mezcla se hizo básica con NaOH 1 N hasta pH de 8 y se agitó con 10 mL de EtOAc durante 5 min. El sólido café precipitado se filtró, lavó con 2 X 2 mL de agua seguido por 2 X 2 mL de EtOAc. El sólido café se secó en un horno al vacío a 45°C por 18 h para dar 1-(5-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (90 mg, 32 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.93 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.10 (br., 2 H), 6.93 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 369.0 $(M+H)^+$.

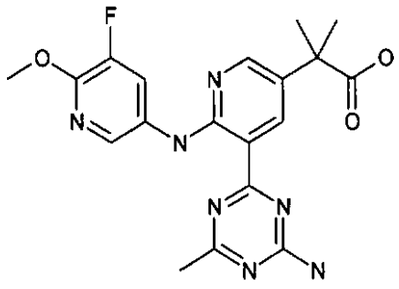
ETAPA 4. 2-(5-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL

Una suspensión de 1-(5-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (88 mg, 0.24 mmol) en 2 mL de THF a 0°C se trató con bromuro de metilmagnesio (0.55 mL de solución 3.0 M en éter de dietilo, 1.67 mmol). Se agitó a 0°C durante 15 min, y apagó con 5 mL de NH_4Cl sat. La mezcla se extrajo con 2X15 mL de EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron y concentraron. El material crudo se purificó en una columna en gel de sílice y eluyó con 20-70% EtOAc

000745

en DCM para dar 2-(5-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol (58 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.23 (s, 1 H), 8.35 (m,1 H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.17 (m, 2 H), 7.02 (br, 2 H), 6.03 (s, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.48 (s, 6 H). m/z (ESI, ión positivo) 385.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 346. ÁCIDO 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2-METILPROPANOICO



ETAPA 1. 2-(5-BROMO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,6,2-DIOXAZABOROCAN-4,8-DIONA

El ácido 5-Bromo-2-fluoropiridin-3-ilborónico (14.87 g, 67.7 mmol) (Frontier Scientific) y ácido 2,2'-(metilazandiil)diacético (10.95 g, 74.4 mmol) (Aldrich) se disolvieron en tolueno (242 mL) y DMSO (97 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo bajo una trampa Dean Stark durante 2 h. Después de que el agua (>2.5 mL) se recolectó en la trampa, la mezcla de reacción se concentró in vacuo para remover tolueno, y el agua se agregó lentamente a la solución resultante hasta que el producto deseado se precipita como un sólido blanco. Este sólido se recolectó por filtración al vacío, lavó con agua, y secó en un horno al vacío para dar el

compuesto del título (82 % de rendimiento) como un sólido blanco esponjoso. m/z (ESI, ión +vo) 330.8/332.9 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 2-(6-FLUORO-5-(6-METIL-4,8-DIOXO-1,3,6,2-DIOXAZABOROCAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)ACETATO DE TERT-BUTILO

A la 2-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocan-4,8-diona (2.79 g, 8.43 mmol) se le agregó Dioxano (84 mL), bis-(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (0.299 g, 0.422 mmol) y cloruro de (2-tert-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) en éter (25.3 mL, 12.65 mmol) (Rieke Metals), y la mezcla resultante se burbujeó con nitrógeno durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente, se adsorbe en gel de sílice, y purifica por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice) con 100% DCM hasta 5% MeOH/DCM para dar el compuesto del título (62 % de rendimiento) como un sólido beige. m/z (ESI, ión +vo) 367.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 2-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ACETATO DE TERT-BUTILO

A la 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.783 g, 2.035 mmol) (Ejemplo 51), 2-(6-fluoro-5-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)piridin-3-il)acetato de tert-butilo (1.49 g, 4.07 mmol), y bis-(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (0.072 g, 0.102 mmol) se le agregó dioxano (20 mL) y carbonato de potasio en agua (3.05 mL, 6.10 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se agregó a un embudo de separación y dividió entre EtOAc (100 mL) y bicarbonato de

sodio (saturado, acuoso). La capa orgánica se separó, lavó 2 veces con 75 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice; 0% hasta 40% EtOAc/hexanos) da el compuesto del título (37 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 560.4 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 2-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-METILPROPANOATO DE TERT-BUTILO

Una solución de 2-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)acetato de tert-butilo (430 mg, 0.768 mmol) en tetrahidrofurano (7.6 mL) se enfrió hasta -78°C, y LiHMDS en THF (845 µL, 0.845 mmol) se agregó. Después de la agitación de la solución resultante a -78°C durante 30 min, la mezcla de reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente. La solución de reacción luego se enfrió de nuevo hasta -78°C, y yodometano en THF (1.0 M; 768 µL, 0.768 mmol) se agregó. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 6 h para efectuar la primera adición de metilo (confirmada por vigilancia CLEM). La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de EtOAc, agregó a un embudo separador, dividió con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), lavó 2 veces con 50 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), separó, secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo para dar el producto de adición mono-metilo. Este material luego se disolvió en tetrahidrofurano (7.6 mL) y enfrió hasta -78°C. El LiHMDS en THF (1.0 M, Aldrich; 845 µL, 0.845 mmol) se agregó, y la mezcla resultante se agitó durante 30 min antes de que el yodometano en THF (1.0 M; 768 µL, 0.768 mmol)

000748

se agregó. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 6 h, y la mezcla de reacción luego se diluyó con 150 mL de EtOAc, agregó a un embudo separador, dividió con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), lavó 2 veces con 50 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), separó, secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice) con 100% hexanos hasta EtOAc/hexanos al 50% para dar el compuesto del título (41 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 588.4 $(M+H)^+$.

ETAPA 5. 2-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2-METILPROPANOATO DE TERT-BUTILO

El 2-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpropanoato de tert-butilo (185 mg, 0.315 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (Aldrich; 67.1 mg, 0.472 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (3.1 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta -60°C y sodio bis(trimetilsilil)amida, 1 M en THF (Aldrich; 944 µL, 0.944 mmol) se agregó. La mezcla resultante se agitó a -60°C durante 1 h, y la mezcla de reacción luego se diluyó con 100 mL de EtOAc, agregó a un embudo separador, dividió con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), lavó 2 veces con 50 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), separó, secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice) con 100% hexanos para EtOAc/hexanos al 50% para dar el compuesto del título (11 % de rendimiento) como un aceite amarillo. m/z (ESI, +vo) 709.8 $(M+H)^+$.

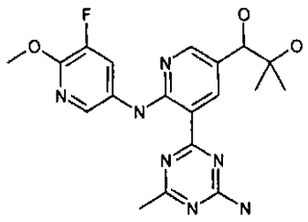
ETAPA 6. ÁCIDO 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-

000749

FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2-METILPROPANOICO

El 2-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropanoato de tert-butilo (25 mg, 0.035 mmol) se disolvió en TFA (344 µL), el ácido trifluorometansulfónico (15.48 mg, 0.103 mmol) se agregó, y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró posteriormente in vacuo y el residuo se tomó en 100 mL de EtOAc, agregó a un embudo separador, dividió con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), lavó 2 veces con 50 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), separó, secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0% hasta 100% EtOAc/hexanos) da el producto impuro que se purificó además por CCD preparatoria (2 placas; gel de sílice). Las placas de CCD se cargaron con el material impuro y eluyó en 10% MeOH/DCM para dar el compuesto del título (70 % de rendimiento) después de la extracción de las bandas que contienen producto con metanol, filtración, y concentración in vacuo. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ 9.00 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.39 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.16 - 8.24 (m, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 1.59 (s, 6 H). m/z (ESI, +vo) 414.0 $(M+H)^+$. m/z (ESI, ión +vo) 414.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 347. 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2-METILPROPAN-1,2-DIOL



ETAPA 1. 4-(5-CLORO-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(5-cloro-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.35 g, 2.242 mmol) (Ejemplo 313, Etapa 2) se disolvió en TFA (22 mL), ácido trifluorometansulfónico (0.587 mL, 6.73 mmol) se agregó, y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró, y el residuo se tomó en 400 mL de EtOAc, agregó a un embudo separador, dividió con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), lavó 4 veces con 150 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), separó, y concentró por medio de rotovap para dar el compuesto del título como un sólido insoluble amarillo el cual se usó sin purificación adicional. m/z (ESI, ión +vo) 362.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-(2-METILPROP-1-ENIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A la 4-(5-cloro-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.85 g, 2.350 mmol) se agregó Dioxano (23.50 mL), carbonato de potasio en agua (3.52 mL, 7.05 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (0.723 mL, 3.52 mmol) (Frontier Scientific), y bis-(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (Aldrich; 0.083 g, 0.117 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con nitrógeno y luego agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con 150 mL de EtOAc, agregó a un embudo separador,

000751

dividió con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), lavó 2 veces con 150 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), separó, secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0% hasta 100% EtOAc/hexanos) da el compuesto del título (88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 382.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 4-(5-(3,3-DIMETILOXIRAN-2-IL)-2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

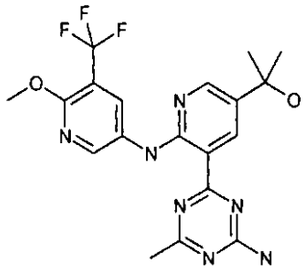
Una solución de 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metilprop-1-enil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (380 mg, 0.996 mmol) en DCM (9.9 mL) se enfrió hasta 0°C, y ácido 3-clorobenzoperoxoico (268 mg, 1.196 mmol) luego se agregó. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1.5 h y luego se permitió calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 2 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con 200 mL de EtOAc, agregó a un embudo separador y dividió con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso). La capa orgánica se lavó 1 vez con 150 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), separó, secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo para dar el compuesto del título. m/z (ESI, ión +vo) 398.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2-METILPROPAN-1,2-DIOL

La 4-(5-(3,3-Dimetiloxiran-2-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (5 mg, 0.013 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (252 µL, 1.258 mmol) y agitó a 25°C durante 30 min.

La mezcla de reacción luego se agregó a un embudo de separación y dividió entre DCM (100 mL) y NaOH 1 N (acuoso). La capa orgánica se separó, lavó 2 veces con 50 mL de NaOH 1 N (acuoso), secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo. Las capas acuosas combinadas se extrajeron posteriormente con EtOAc (3x80 mL), y los extractos combinados se concentraron in vacuo. Los productos crudos combinados se disolvieron posteriormente en metanol (alrededor de 20 mg/mL) y purificó por HPLC preparativa (Phenomenex Luna 5 □M C18, 30×150 mm, 10-100% MeCN /modificador H_2O con TFA al 0.1%) para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ 9.25 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=11.35, 1.96 Hz, 1 H) 4.49 (s, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 416.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 348. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXI-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL



ETAPA 1. 6-METOXI-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-3-AMINA

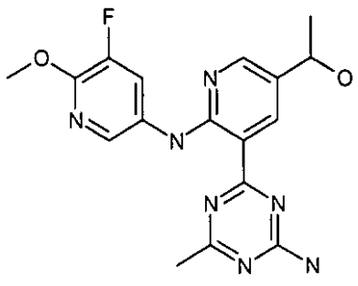
A la 5-yodo-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (0.97 g, 3.20 mmol) (ECA International Product List) se agregó DMF (8.0 mL), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0.093 g, 0.160 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.147 g, 0.160 mmol), difenilmetanimina (0.806 mL, 4.80 mmol), y 2-metilpropan-2-olato

de sodio (1.231 g, 12.80 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción luego se diluyó con 100 mL de EtOAc, agregó a un embudo separador, dividió con HCl 1 N (acuoso), y lavó 2 veces con 50 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso). La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0% hasta 5% (2 M amoniaco en MeOH)/DCM) proporciona el compuesto del título (34 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 193.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXI-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL

El compuesto del título se sintetizó como un sólido amarillo siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 356, Etapas 1, 2, 4, y 5, sustituyendo 6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (145 mg, 0.755 mmol) en la Etapa 4. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ 9.04 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 1.60 (s, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 436.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 349. 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANOL



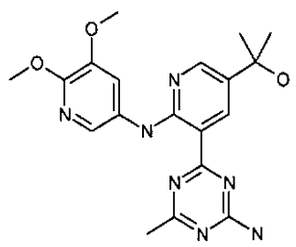
ETAPA 1. 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANONA

El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 356, Etapas 1, 2, y 4 sustituyendo 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (247 mg, 1.738 mmol) (AniChem) en la Etapa 4. m/z (ESI, ión +vo) 370.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANOL

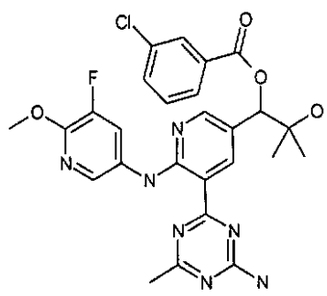
La 1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (250 mg, 0.677 mmol) se disolvió en THF (1.35 mL), borohidruro de sodio (128 mg, 3.38 mmol) se agregó, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se apagó con agua y agregó a un embudo separador. La mezcla de reacción se dividió luego entre EtOAc (100 mL) y cloruro de amonio (saturado, acuoso). La capa orgánica se separó, lavó 2 veces con 75 mL de cloruro de amonio (saturado, acuoso), secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0% hasta 5% (2 M amoniaco en MeOH)/DCM) da el compuesto del título (40 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.90 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 8.34 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.20 - 8.30 (m, 1 H) 8.05 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 5.41 (br. s., 2 H) 4.95 (q, J=6.52 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 1.83 (br. s., 1 H) 1.58 (br. s., 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 372.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 350. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5,6-DIMETOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL



El compuesto del título se sintetizó como un sólido amarillo siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 356, Etapas 1, 2, 4, y 5, sustituyendo 5,6-dimetoxipiridin-3-amina (92 mg, 0.597 mmol) (WO2008124083) en la Etapa 4. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.72 (s, 1 H) 8.95 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.79 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 5.49 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 1.87 (br. s., 1 H) 1.64 (s, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 398.0 $(M+H)^+$.

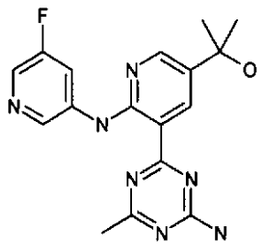
EJEMPLO 351. 3-CLOROBENZOATO DE 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2-HIDROXI-2-METILPROPILO



El compuesto del título se aisló del Ejemplo 347, Etapa 3 después de que se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% hasta 4% (2 M amoniaco en MeOH)/DCM). ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ 11.82 (s, 1 H) 8.96 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.03 - 8.12 (m, 4 H) 7.57 -

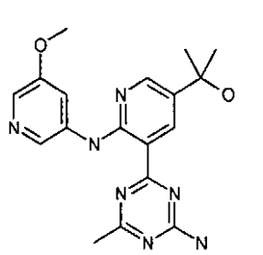
7.66 (m, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 1 H) 5.81 (s, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H). m/z (ESI, ión +vo) 554.2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 352. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUOROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL



El compuesto del título se sintetizó como un sólido amarillo siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 356, Etapas 1, 2, 4, y 5, sustituyendo 3-amino-5-fluoropiridina (73.9 mg, 0.659 mmol) (Matrix Scientific) en la Etapa 4. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.31 (s, 1 H) 9.00 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 8.58 (d, J=12.32 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 7.95 (br. s., 1 H) 7.78 (br. s., 1 H) 5.20 (s, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 1.49 (s, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 356.0 $(M+H)^+$.

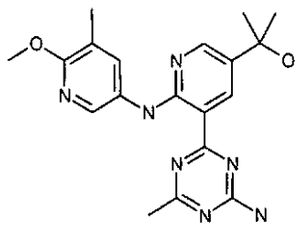
EJEMPLO 353. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL



El compuesto del título se sintetizó como un sólido amarillo siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 356, Etapas 1, 2, 4, y 5, sustituyendo 5-metoxi-piridin-3-ilamina (94 mg, 0.757

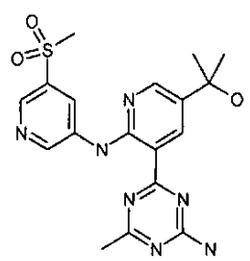
mmol) (J & W PharmLab) en la Etapa 4. ^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ 9.06 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.20 - 8.28 (m, 1 H) 7.86 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 1.62 (s, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 368.0 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 354. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXI-5-METILPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL



El compuesto del título se sintetizó como un sólido amarillo siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 356, Etapas 1, 2, 4, y 5, sustituyendo el clorohidrato de 6-metoxi-5-metilpiridin-3-amina (126 mg, 0.719 mmol) (Asymchem) en la Etapa 4. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.51 (s, 1 H) 8.93 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 5.57 (s, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 1.98 (br. s., 1 H) 1.63 (s, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 382.1 $(M+H)^+$.

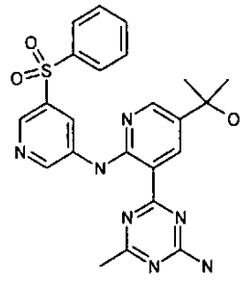
EJEMPLO 355. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-(METILSULFONIL)PIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL



El compuesto del título se sintetizó como un sólido amarillo siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 356, sustituyendo

ácido metansulfínico, sal de sodio (0.743 g, 7.28 mmol) (Acros Organics) en la Etapa 3. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.14 - 9.16 (m, 1 H) 9.11 - 9.14 (m, 1 H) 9.01 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 2.48 (s, 3 H) 1.50 (s, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 416.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 356. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-(FENILSULFONIL)PIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL



ETAPA 1. 4-(5-CLORO-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

La 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (3.87 g, 8.06 mmol) (Ejemplo 313, Etapa 1) se disolvió en TFA (81 mL), ácido trifluorometansulfónico (2.1 mL, 24 mmol) se agregó, y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró in vacuo. El residuo se dividió entre EtOAc (150 mL) y bicarbonato de sodio (saturado, acuoso). La capa orgánica se separó, lavó 2 veces con 100 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0% hasta 40% EtOAc/hexanos) proporciona el compuesto del título (51 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 240.1 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-(5-(1-ETOXIVINIL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A la 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.34 g, 5.59 mmol) se agregó DMF (8 mL), Dioxano (48 mL), fluoruro de cesio (2.55 g, 16.78 mmol), X-Phos (0.258 g, 0.559 mmol), acetato de paladio (II) (0.126 g, 0.559 mmol), y tributil(1-etoxivinil)estanano (2.64 mL, 7.83 mmol) (Aldrich), y la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y purificó por medio de cromatografía instantánea (alúmina neutra) con 100% DCM (para remover el estanano), luego 100% EtOAc para dar el compuesto del título (>99 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 276.0 $(M+H)^+$.

ETAPA 3. 5-(FENILSULFONIL)PIRIDIN-3-AMINA

A la 5-bromopiridin-3-amina (1.59 g, 9.19 mmol) (Aldrich) se agregó ácido bencensulfínico, sal de sodio (1.810 g, 11.03 mmol) (Sigma-Aldrich), yoduro de cobre (I) (0.175 g, 0.919 mmol), ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (0.212 g, 1.838 mmol), hidróxido de sodio (0.074 g, 1.838 mmol), y DMSO (18 mL), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 días. La mezcla de reacción luego se diluyó con 200 mL de EtOAc, agregó a un embudo separador, y dividió con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso). La capa orgánica se separó, lavó 4 veces con 150 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0% hasta 3% (amoniaco 2 M en MeOH)/DCM) proporciona el compuesto del título (11 % de rendimiento). m/z (ESI, ión +vo) 235.3 $(M+H)^+$.

ETAPA 4. 1-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-(FENILSULFONIL)PIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETANONA

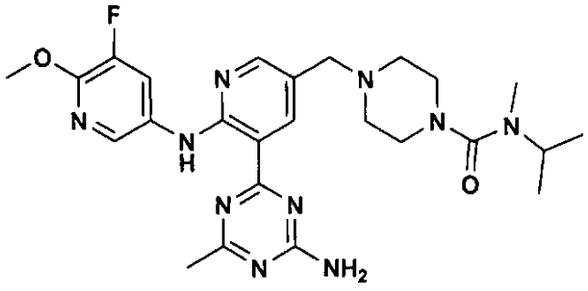
La 4-(5-(1-Etoxivinil)-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (255 mg, 0.925 mmol) y 5-(fenilsulfonil)piridin-3-amina (260 mg, 1.110 mmol) se disolvieron en THF (9.2 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y NaHMDS en THF (1.0 M, Aldrich; 2775 µL, 2.77 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con 100 mL de EtOAc, agregó a un embudo separador, y dividió con cloruro de amonio (saturado, acuoso). La capa orgánica se separó, lavó 2 veces con 50 mL de cloruro de amonio (saturado, acuoso), secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0% hasta 3% (amoniaco 2 M en MeOH)/DCM) da el compuesto del título (44 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 462.2 $(M+H)^+$.

ETAPA 5. 2-(5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-(FENILSULFONIL)PIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)PROPAN-2-OL

Al cloruro de cerio (III) (304 mg, 1.235 mmol) se agregó THF (4.1 mL) y la mezcla resultante se calentó hasta 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta -78°C y bromuro de metilmagnesio en éter (3.0 M, Aldrich; 1372 µL, 4.12 mmol) se agregó. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 min. La 1-(5-(4-Amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-(fenilsulfonil)piridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanona (190 mg, 0.412 mmol) en THF (4.1 mL) luego se agregó, y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con 100 mL de EtOAc, agregó a un embudo

separador, y dividió con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso). La capa orgánica se separó, lavó 2 veces con 50 mL de bicarbonato de sodio (saturado, acuoso), secó sobre sulfato de sodio, y concentró in vacuo. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0% hasta 3% (2 M amoniaco en MeOH)/DCM) proporciona el compuesto del título (36 % de rendimiento) como un sólido amarillo ligero. ^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.38 (s, 1 H) 9.18 - 9.23 (m, 1 H) 9.06 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 9.00 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H) 7.98 (br. s., 1 H) 7.79 (br. s., 1 H) 7.71 - 7.77 (m, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 5.22 - 5.26 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 1.51 (s, 6 H). m/z (ESI, ión +vo) 478.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 357. 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N-ISOPROPIL-N-METILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA.



ETAPA 1. N-ISOPROPIL-N-METIL-1H-IMIDAZOL-1-CARBOXAMIDA

A un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (1.663 g, 10.25 mmol), (Fluka Chemie) DCM (25mL). La solución se agitó a 0°C usando un baño de agua y se trató en una porción con n-isopropilmetilamina (0.5 mL, 6.84 mmol) (Aldrich). El baño de agua se removió, y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas se consumió todo

el material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y apagó con agua. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio y concentró para proporcionar N-isopropil-N-metil-1H-imidazol-1-carboxamida (0.920 g, 5.50 mmol, 80 % de rendimiento).

ETAPA 2. YODURO DE 1-(ISOPROPIL(METIL)CARBAMOIL)3-METIL-1H-IMIDAZOL-3-IO

A un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó N-isopropil-N-metil-1H-imidazol-1-carboxamida (0.550 g, 3.29 mmol), acetonitrilo (29 mL, 3.29 mmol), yodometano (0.817 mL, 13.16 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió bajo vacío para proporcionar el yoduro de 1-(isopropil(metil)carbamoil)3-metil-1H-imidazol-3-io.

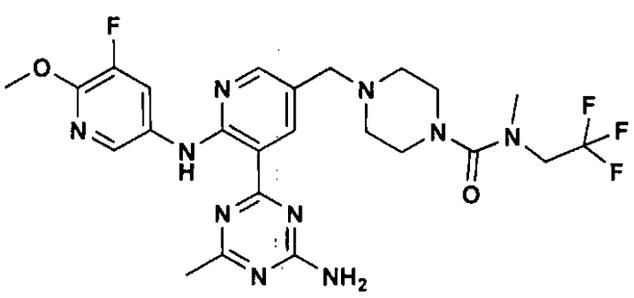
ETAPA 3. 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N-ISOPROPIL-N-METILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA

A un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.350 g, 0.526 mmol), 1-(isopropil(metil)carbamoil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (0.479 g, 2.63 mmol), DCM (25 mL, 0.526 mmol), trietilamina (0.366 mL, 2.63 mmol). Después de 1 hora la mezcla se lavó con HCl 1.0 N (2 x 5 mL) y salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo un vacío para dar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-N-metilpiperazin-1-carboxamida, la cual se

000763

trató con ácido trifluoroacético (5 mL, 67.3 mmol), ácido trifluorometansulfónico (0.2 mL, 0.278 mmol). La solución se agitó a 80°C durante una hora. La solución oscura se enfrió completamente hasta temperatura ambiente y concentró hasta mezcla espesa. La mezcla espesa se neutralizó hasta pH 8 con $NaHCO_2$. El precipitado se disolvió en DCM/MeOH y se adsorbe en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (40 g), eluido con un gradiente de 5 % hasta 10% NH_3·MeOH 2 M en DCM, para proporcionar 4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-N-metilpiperazin-1-carboxamida (0.033 g, 0.063 mmol, 26.7 % de rendimiento). m/z (ESI, Ión positivo) 525.2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=6.85 Hz, 6 H) 2.44 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.97 (dd, J=5.38, 4.60 Hz, 4 H) 3.09 (d, J=7.24 Hz, 1 H) 3.25 (d, J=4.89 Hz, 4 H) 3.95 (s, 3 H) 4.12 (s, 2 H) 7.83 (br. s., 1 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.33 - 8.37 (d, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.87 (dd, J=2.15, 0.39 Hz, 1 H) 12.01 (s, 1 H).

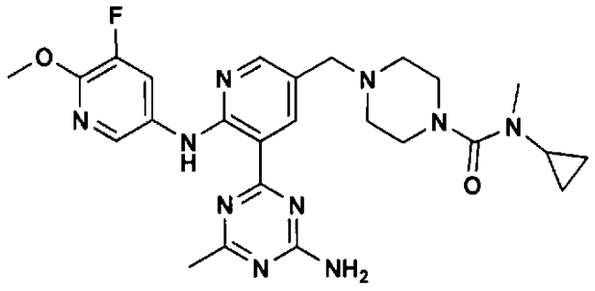
EJEMPLO 358 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N-METIL-N-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)PIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un

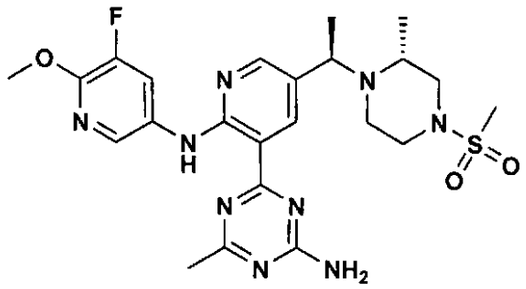
procedimiento análogo al Ejemplo 357, sustituyendo 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina (Accela ChemBio Inc.) por n-isopropilmetilamina. (0.035 g, 0.064 mmol, 50.4 % de rendimiento). m/z (ESI, ión positivo):547.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 2.48 (b, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 3.36 (b, 4 H) 3.53 (b, 3 H) 3.91 (d, J=9.19 Hz, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 6.78 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 8.12 (dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H) 8.23 (dd, J=2.15, 0.39 Hz, 1 H) 8.35 (s, 2 H) 8.35 (d, J=0.39 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 11.68 (s, 1 H).

EJEMPLO 359. 4-((5-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-N-CICLOPROPIL-N-METILPIPERAZIN-1-CARBOXAMIDA.



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 357, sustituyendo N-metilciclopropanamina ((Accela ChemBio Inc.) por n-isopropilmetilamina. (0.152 g, 0.301 mmol, 82 % de rendimiento). m/z (ESI, ión positivo):505.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.56 - 0.65 (m, 2 H) 0.65 - 0.76 (m, 2 H) 2.55 (s, 4 H) 2.55 (s, 3 H) 2.82 (s, 3 H) 3.53 (br. s., 4 H) 3.68 (br. s., 3 H) 3.94 (s, 3 H) 5.72 (br. s., 2 H) 6.78 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.11 - 8.16 (d, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 11.76 (br. s.,1 H).

EJEMPLO 360. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((R)-1-((R)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA.



ETAPA 1. 5-(1-BROMOETIL)-2-FLUOROPIRIDINA

A un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó 2-fluoro-5-formilpiridina (5.10 mL, 40.8 mmol), (Frontier Scientific), y tetrahidrofurano (100 mL, 1233 mmol). La solución se agitó a -10°C usando un baño de hielo y se trató gota a gota por medio de un embudo de adición con bromuro de metilmagnesio (14.27 mL, 42.8 mmol), (Aldrich). Después de la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la reacción se completó. La mezcla se agitó a -10°C y se trató gota a gota por medio de jeringa con cloruro de metansulfonilo (3.41 mL, 44.0 mmol), (Aldrich). Después de la adición, el baño de agua se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y se siguió el progreso con LC/MS. La mezcla de reacción se apagó con agua (50 ml) y diluyó con DCM (150 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3X50 mL) secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró al vacío para dar 5-(1-bromoetil)-2-fluoropiridina (7.16 g, 35.1 mmol, 86 % de rendimiento).

ETAPA 2. 4-(1-(6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETIL)-3-METILPIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (3R)-TERT-BUTILO

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó 5-(1-bromoetil)-2-fluoropiridina (3.9 g, 19.11 mmol), acetonitrilo (75 mL, 1435 mmol), (R)-4-N-boc-2-metil-piperazina (4.02 g, 20.07 mmol), (Aldrich), carbonato de potasio (1.384 mL, 22.94 mmol), (Aldrich), yoduro de potasio (0.205 mL, 3.82 mmol), (Fluka). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y DCM (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50mL) secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo un vacío para dar 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (3R)-tert-butilo (3.05 g, 9.43 mmol, 49.3 % de rendimiento). El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (80 g), eluido con un gradiente de 0 % hasta 50 % EtOAc en hexano, para proporcionar 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (3R)-tert-butilo (3.05 g, 9.43 mmol, 49.3 % de rendimiento).

ETAPA 3. ÁCIDO 5-(1-((R)-4-(TERT-BUTOXICARBONIL)-2-METILPIPERAZIN-1-IL)ETIL)-2-FLUOROPIRIDIN-3-ILBORÓNICO

A un matraz de fondo redondo de 150 mL se agregó 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (3R)-tert-butilo (3.0 g, 9.28 mmol), y tetrahidrofurano (100 mL, 9.28 mmol). La solución se agitó a -78°C y se trató gota a gota por medio de jeringa con solución de butilitio, 2.5m en hexanos (4.08 mL, 10.20 mmol) (Aldrich). La solución se agitó a -78°C durante 1 hr y se trató en una porción con borato de triisopropilo (2.55 mL, 11.13 mmol) (Aldrich). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. El NaOH (1.0 N (30 mL) se agregó y la solución se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se extrajo con NaOH adicional (1.0N, 30 mL). La capa acuosa combinada se hizo ácida cuidadosamente con HCl 5N (12 mL) hasta un pH final de alrededor de 4 hasta 5. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo un vacío para dar ácido 5-(1-((R)-4-(tert-Butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)etil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (2.5 g, 6.81 mmol, 73.4 % de rendimiento).

ETAPA 4. 4-(1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-FLUOROPIRIDIN-3-IL)ETIL)-3-METILPIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (3R)-TERT-BUTILO

Un recipiente de reacción de microondas de vidrio se cargó con ácido 5-(1-((R)-4-(tert-Butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)etil)-2-fluoropiridin-3-ilborónico (1.4 g, 3.81 mmol), 4-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (1.467 g, 3.81 mmol), 1,4-Dioxano (10 mL, 3.81 mmol), acetato de potasio (1.122 g, 11.44 mmol), agua (1 mL, 3.81 mmol), y amphos (0.270 g, 0.381 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó en un reactor de microondas (Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., Upssala, Suecia) a 120°C durante 20 min (vatios, Powermax caracterización, tiempo en min de aumento). LC/MS mostró el producto deseado, partiendo de triazina y producto desbornado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y DCM (25 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL) secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró al vacío. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (40 g), eluido con un

gradiente de 0 % hasta 50 % EtOAc en hexano, para proporcionar 4-(1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (3R)-tert-butilo (1.26 g, 1.876 mmol, 49.2 % de rendimiento).

ETAPA 5. 4-((R)-1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETIL)-3-METILPIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (R)-TERT-BUTILO Y 4-((S)-1-(5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)ETIL)-3-METILPIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (R)-TERT-BUTILO

A un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó 4-(1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-fluoropiridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (3R)-tert-butilo (1.0 g, 1.489 mmol), 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0.317 g, 2.233 mmol) (Anichem), tetrahidrofurano (20 mL, 247 mmol). La solución se agitó a -40°C y se trató gota a gota por medio de un embudo de adición con litio bis(trimetilsilil)amida (Aldrich) (4.47 mL, 4.47 mmol). La solución se agitó a -40°C durante 30 minutos y apagó con agua y NH_4Cl (20 ml) cada uno y diluyó con EtOAc (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (20 mL) y secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró al vacío. El producto crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (40 g), eluido con un gradiente de 5% hasta 50% EtOAc en hexano, para proporcionar 4-((R)-1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-

carboxilato de (R)-tert-butilo (0.45 g, 0.567 mmol, 38.1 % de rendimiento), y 4-((S)-1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (0.35 g, 0.441 mmol, 29.6 % de rendimiento).

ETAPA 6. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((R)-1-((R)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó 4-((R)-1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (0.200 g, 0.252 mmol), diclorometano (5 mL, 78 mmol), ácido trifluoroacético (5 mL, 67.3 mmol). La solución se agitó durante 1 hr. La solución se concentró y el residuo se disolvió en DCM y lentamente lavó con $NaHCO_3$, para librarse completamente del TFA. La solución de DCM se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. El residuo se secó bajo alto vacío durante la noche. El residuo se disolvió en DCM, enfrió en un baño de enfriamiento de hielo seco/IPA y trató con trietilamina (0.349 mL, 2.52 mmol), y cloruro de metansulfonilo (0.098 mL, 1.260 mmol). La solución se agitó a -50°C durante 30 minutos. El solvente se removió bajo un vacío y el producto crudo se lavó con agua (30 mL), agitó, y sonicó. La suspensión resultante se recolectó, lavó con agua, y secó en un horno al vacío durante la noche para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((R)-1-((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.150 g, 0.194 mmol,

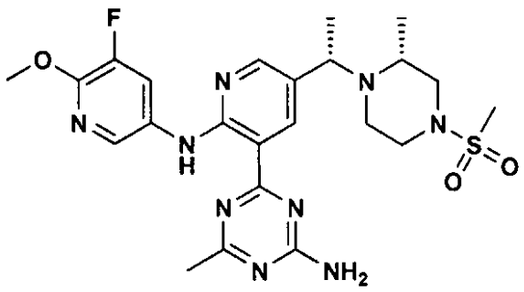
77 % de rendimiento).

ETAPA 7. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((R)-1-((R)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((R)-1-((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.130 g, 0.168 mmol), ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 mL, 0.842 mmol), y ácido trifluorometansulfónico (0.2 mL, 0.168 mmol). La solución se agitó a 70°C durante 30 minutos. Los volátiles se removieron bajo un vacío y el residuo se enfrió en baño de hielo y neutralizó con NaOH 1 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el precipitado se filtró y lavó con agua. El precipitado se purificó con CCD preparativa usando 5% (MeOH en DCM). La muestra se seca durante la noche bajo alto vacío para dar 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((R)-1-((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.047 g, 0.088 mmol, 52.5 % de rendimiento). m/z (ESI, ión positivo) 532.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=6.26 Hz, 3 H) 1.38 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 2.45 (m, 4 H) - 2.55 (m, 1 H) 2.84 (s, 5 H) 3.01 - 3.18 (m, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.00 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 7.74 - 7.78 (m, 1 H) 7.88 - 7.92 (m, 1 H) 8.31 - 8.34 (m, 1 H) 8.37 - 8.43 (m, 2 H) 8.70 - 8.74 (m, 1 H) 11.93 (s, 1 H).

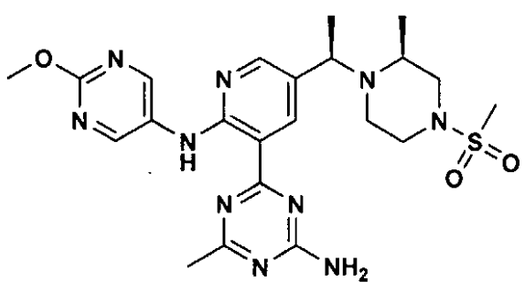
EJEMPLO 361. 4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((S)-1-((R)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-

6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA.



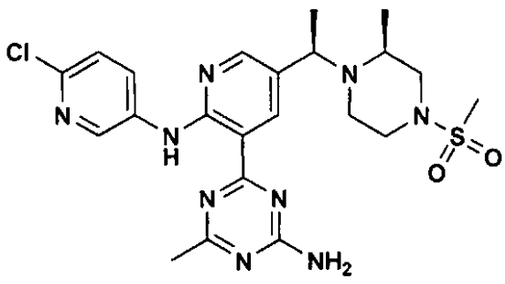
El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 360, Etapas 6 y 7, usando 4-((S)-1-(5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo en lugar de 4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((R)-1-((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina. (0.031 g, 0.058 mmol, 47.4 % de rendimiento). m/z (ESI, ión positivo): 532.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (d, J=6.46 Hz, 3 H) 1.27 (br. s., 3 H) 2.45 (s, 4 H) 2.52 (m, 1 H) 2.85 (s, 5 H) 3.04 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.04 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 7.90 (m, 1 H) 8.37 (m, 1 H) 8.41 (m, 2 H)8.75 (br. s., 1 H) 11.95 (s, 1 H).

EJEMPLO 362. 4-(2-(2-METOXIPIRIMIDIN-5-ILAMINO)-5-((R)-1-((S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA.



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 360, Etapas 6 y 7, usando 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (Aldrich) en la Etapa 1(Esquema de reacción 6) en lugar de (R)-4-N-boc-2-metil-piperazina y 2-metoxipirimidin-5-amina en lugar de 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina en la Etapa 5. (0.023 g, 0.045 mmol, 33.7 % de rendimiento). m/z (ESI, ión positivo): 515.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=6.26 Hz, 3 H) 1.38 (d, J=6.85 Hz, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.53 - 2.57 (m, 1 H) 2.78 - 2.89 (m, 2 H) 2.84 (s, 4 H) 3.02 - 3.17 (m, 3 H) 3.32 (s, 1 H) 3.91 - 4.03 (m, 1 H) 3.94 (s, 4 H) 7.73 - 7.78 (m, 1 H) 7.87 - 7.92 (m, 1 H) 8.30 - 8.34 (m, 1 H) 8.37 - 8.43 (m, 2 H) 8.70 - 8.74 (m, 1 H) 11.93 (s, 1 H).

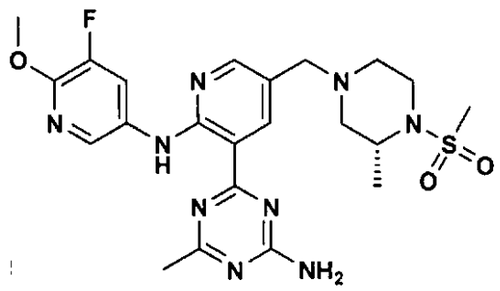
EJEMPLO 363. 4-(2-(6-CLOROPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((R)-1-((S)-2-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)ETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA.



El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 362, usando 5-amino-2-Cloropiridina en lugar de 2-metoxipirimidin-5-amina en la Etapa 5. (0.041 g, 0.079 mmol, 30.0 % de rendimiento). m/z 518.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.07 (d, J=6.06 Hz, 3

H) 1.37 - 1.38 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 2.46 (br, 3 H) 2.55 (br., 2 H) 2.84 (d, J=9.78 Hz, 5 H) 3.04-3.06 (t, J=5.48 Hz, 1 H) 3.13 (br., 2 H) 4.01 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 7.46 - 7.46 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 7.80 (br. S., 1 H) 7.94 (br. S., 1 H) 8.37 (br. s., 1 H) 8.48 - 8.51 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 8.75 (br. s., 1 H) 8.86 - 8.89 (br., s, 1 H) 12.15 (s, 1 H).

EJEMPLO 364. (R)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((3-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA.



ETAPA 1. 4-((5-(4-(BIS(4-METOXIBENCIL)AMINO)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-il)-6-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METIL)-2-METILPIPERAZIN-1-CARBOXILATO DE (R)-TERT-BUTILO

A un matraz de fondo redondo de 15 mL se le agregó 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (0.438 g, 0.735 mmol), 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (0.368 g, 1.838 mmol), tetrahidrofurano (0.053 g, 0.735 mmol), etóxido de titanio (IV) (0.761 mL, 3.68 mmol) (Aldrich). El matraz se selló y la solución se agitó a 70°C durante la noche. La solución se agitó a 0°C y se trató en una porción con cianotrihidridoborato de sodio (0.462 g, 7.35 mmol) (Aldrich). La suspensión se agitó a 0°C durante dos horas. La suspensión se

apagó con gotas de MeOH y agua, luego DCM. La suspensión se agitó durante 10 minutos vigorosamente y se filtró a través de Celite® (tierra diatomácea) y la torta filtrada se lavó con DCM. La fase orgánica se concentró para proporcionar 4-((5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (0.425 g, 0.545 mmol, 74.1 % de rendimiento).

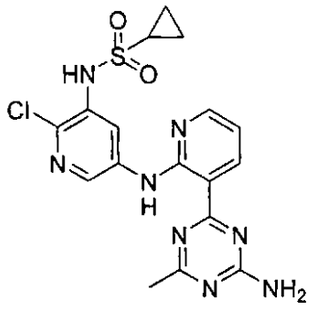
ETAPA 2 (R)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((3-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-il)METIL)PIRIDIN-3-IL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 360, Etapa 6. (0.164 g, 0.216 mmol, 46.9 % de rendimiento).

ETAPA 3. (R)-4-(2-(5-FLUORO-6-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-((3-METIL-4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL)METIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a aquella descrita arriba en el Ejemplo 360, Etapa 7. (0.030 g, 0.058 mmol, 27.5% de rendimiento). m/z (ESI, ión positivo) 518.2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 2.10 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 2.16 - 2.22 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.59 - 2.61 (d, J=9.59 Hz, 1 H) 2.77 - 2.81 (d, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 3.15 - 3.23 (m, 1 H) 3.42 (d, J=12.91 Hz, 2 H) 3.51 (s, 1 H) 3.94 (br, 4 H) 7.77 (br. s., 1 H) 7.88 - 7.93 (br, 1 H) 8.25 - 8.28 (s, 1 H) 8.35 - 8.36 (s, 1 H) 8.38 - 8.40 (m, 1 H) 8.43 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.74 - 8.77 (s, 1 H) 11.93 (s, 1 H).

EJEMPLO 365: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)CICLOPROPANSULFONAMIDA



ETAPA 1. N-(5-BROMO-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-N-(CICLOPROPILSULFONIL)CICLOPROPANSULFONAMIDA

A una solución de 5-bromo-2-Cloropiridin-3-amina (1.000 g, 4.82 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó cloruro de ciclopropansulfonilo (0.540 mL, 5.30 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100°C bajo N_2 durante 20 h. La reacción se enfrió hasta ta y se vació en la cubeta que se llenó con EtOAc (50 ml) y se agitó a mano durante 10 minutos. La capa orgánica se decantó en un matraz de fondo redondo. La mezcla original (pasta negra) se disolvió en DCM (3 ml) seguido al agregar EtOAc (20 ml) y se agitó a mano durante 10 min y se decantó en el mismo matraz de fondo redondo que se mencionó anteriormente. Las capas orgánicas combinadas se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (80 g, 10% hasta 20% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto como un sólido de tono café ligero (880 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 414.8. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (dd, J=7.67, 4.02 Hz, 4 H) 1.32 (d, J=3.95 Hz, 4 H) 3.14 - 3.32 (m, 2 H) 7.97 (d, J=1.90 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=1.90 Hz, 1 H).

ETAPA 2. N-(2-CLORO-5-(DIFENILMETILENAMINO)PIRIDIN-

800776

IL)CICLOPROPANSULFONAMIDA

A un vial de microondas de 20 mL se le agregó N-(5-bromo-2-Cloropiridin-3-il)-N-(ciclopropilsulfonil)ciclopropansulfonamida (0.880 g, 2.117 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Acros) (0.122 g, 0.212 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Strem) (0.097 g, 0.106 mmol), tert-butóxido de sodio (Fluka) (0.814 g, 8.47 mmol), DMF (10 mL), y benzofenona imina (Aldrich) (0.426 mL, 2.54 mmol). La mezcla resultante se desgasificó al burbujear N2 durante 5 min. Esto se selló completamente y se calentó por microondas a 130°C durante 20 min. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y NH_4Cl sat. (25 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (80 g, 10% hasta 20% acetona en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido tipo espuma amarilla (300 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 412.0. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89 (d, J=7.02 Hz, 2 H) 1.03 (d, J=3.07 Hz, 2 H) 6.60 (br. s., 1 H) 7.14 (d, J=3.65 Hz, 2 H) 7.34 (d, J=6.28 Hz, 4 H) 7.39 - 7.48 (m, 2 H) 7.49 - 7.56 (m, 1 H) 7.68 - 7.80 (m, 3 H).

ETAPA 3. N-(5-AMINO-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)CICLOPROPANSULFONAMIDA

A una solución de N-(2-cloro-5-(difenilmetilenamino)piridin-3-il)ciclopropansulfonamida (0.300 g, 0.728 mmol) en THF (5 mL) se le agregó ácido clorhídrico, 1n (1.092 mL, 1.092 mmol). La reacción se agitó a ta en sistema cerrado. Después de 30 min, LC/MS no mostró signo de materiales de partida con masa de producto deseado como el pico principal. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ sat.. La capa acuosa se extrajo con

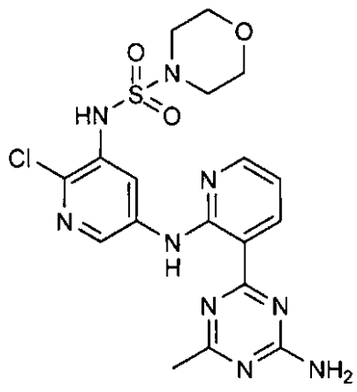
más EtOAc (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, 3% MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (170 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 248.0. ^1H RMN (300 MHz, $CDCL_3$) δ ppm 1.04 (d, J=6.58 Hz, 2 H) 1.13 - 1.32 (m, 2 H) 2.51 (t, J=4.60 Hz, 1 H) 3.85 (br. s., 2 H) 6.63 (br. s., 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H).

ETAPA 4. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)CICLOPROPANSULFONAMIDA

A un matraz RB de 15 mL se le agregó N-(5-amino-2-cloropiridin-3-il)ciclopropansulfonamida (0.050 g, 0.202 mmol), 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.050 g, 0.242 mmol), y DMF (2.0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo N2. La bis(trimetilsilil)amida de sodio, solución 1.0m en THF (Aldrich) (0.807 mL, 0.807 mmol) luego se agregó a la solución en una porción. La mezcla de color vorgoña ahora se agitó a 0°C durante 10 min luego se calienta hasta temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vació en la cubeta que se había llenado con 15 mL de NH_4Cl sat.. La mezcla resultante se agitó a ta durante 15 h. El ppt en la mezcla de solución se recolectó por filtración. El sólido se enjuagó con agua y secó abierto al aire durante 4 h. Este producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, MeOH al 3% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (60.0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 433.0. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 - 1.14 (m, 2 H) 1.33 (dd, J=4.60, 1.83 Hz, 2 H) 2.51 - 2.69 (m, 4 H) 5.42 (br. s., 2 H) 6.75 (s, 1 H) 6.92 (dd, J=7.82, 4.90 Hz, 1 H) 8.32 - 8.45 (m, 1 H) 8.56 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.76 (d,

J=2.34 Hz, 1 H) 8.87 (dd, J=7.89, 1.75 Hz, 1 H) 12.36 (s, 1 H).

EJEMPLO 366: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)MORFOLINA-4-SULFONAMIDA



ETAPA 1. N-(5-BROMO-2-CLOROPIRIDIN-3-il)MORFOLINA-4-SULFONAMIDA

A una solución de 5-bromo-2-Cloropiridin-3-amina (Small Molecules, Inc.) (1.000 g, 4.82 mmol) en piridina (8 mL) se le agregó 4-dimetilaminopiridina (Aldrich) (0.147 g, 1.205 mmol) y morfolina (Aldrich) (0.546 mL, 6.27 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta -30°C y se permitió la mezcla agitar durante 10 minutos. Luego cloruro de sulfurilo (Aldrich) (0.586 mL, 7.23 mmol) se agregó gota a gota en la mezcla de reacción. Después de la adición, la mezcla se permitió agitar 20 min adicionales en el baño de enfriamiento luego se permitió calentar hasta ta y se continuó agitando bajo N2 durante 20 h. La mezcla de reacción se vació en la cubeta que se llenó con EtOAc (50 mL) y se agitó a mano durante 10 minutos. La capa orgánica se decantó en un matraz de fondo redondo. La mezcla original (pasta negra) se disolvió en DCM (3 ml) seguido al agregar EtOAc (20 mL) y se agitó a mano durante 10 min y se decantó en el mismo matraz de fondo redondo que se mencionó anteriormente. Las capas orgánicas

combinadas se concentraron in-vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (80 g, 10% hasta 20% acetona en hexanos) para obtener el producto deseado como sólido amarillo ligero (800 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 356.8. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.15 - 3.41 (m, 4 H) 3.60 - 3.83 (m, 4 H) 6.79 (br. s., 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H).

ETAPA 2. N-(2-CLORO-5-(DIFENILMETILENAMINO)PIRIDIN-3-IL)MORFOLINA-4-SULFONAMIDA

A un vial de microondas de 20 mL se le agregó N-(5-bromo-2-Cloropiridin-3-il)morfolina-4-sulfonamida (0.500 g, 1.40 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Acros) (0.048 g, 0.084 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (o) (Strem) (0.015 g, 0.017 mmol), tert-butóxido de sodio (Fluka) (0.268 g, 2.8 mmol), tolueno (10 mL), y benzofenona imina (Aldrich) (0.260 mL, 1.54 mmol). La mezcla resultante se selló completamente y se calentó por microondas a 110°C durante 20 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y Tris HCl 1M pH7. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (24 g, 10% hasta 20% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado como una espuma amarilla (150.0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 457.0. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.07 (d, J=4.38 Hz, 4 H) 3.63 (d, J=4.38 Hz, 4 H) 6.62 (br. s., 1 H) 7.14 (d, J=3.95 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=5.85 Hz, 4 H) 7.40 - 7.49 (m, 2 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.74 (d, J=7.16 Hz, 2 H).

ETAPA 3. N-(5-AMINO-2-CLOROPIRIDIN-3-il)MORFOLINA-4-SULFONAMIDA

A una solución de N-(2-cloro-5-(difenilmetilenamino)piridin-

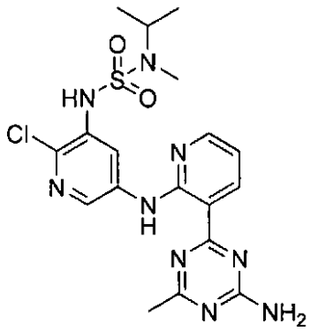
3-il)morfolina-4-sulfonamida (0.150 g, 0.328 mmol) en THF (3 mL) se le agregó ácido clorhídrico, 2n (JT Baker) (0.020 mL, 0.657 mmol). La reacción se agitó a ta en sistema cerrado durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ sat.. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (24 g, MeOH al 3% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido tipo espuma blanca (70.0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 293.0. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.16 - 3.32 (m, 4 H) 3.61 - 3.74 (m, 4 H) 3.84 (br. s., 2 H) 6.67 (br. s., 1 H) 7.31 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=2.19 Hz, 1 H).

ETAPA 4. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)MORFOLINA-4-SULFONAMIDA

A un matraz RB de 15 mL se le agregó N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)morfolina-4-sulfonamida (0.065 g, 0.222 mmol), 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.055 g, 0.266 mmol), y DMF (3.0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo N2. La bis(trimetilsilil)amida de sodio, 1.0m en THF (Aldrich) (0.888 mL, 0.888 mmol) se agregó a la solución en una porción. La mezcla ahora café oscuro se agitó a 0°C durante 10 min luego se calienta hasta temperatura ambiente y agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl sat. y se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (24 g, 3% MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (42.0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 478.0. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.45 (s, 3

H) 3.15 (br. s., 4 H) 3.61 (br. s., 4 H) 7.03 (dd, J=7.53, 4.60 Hz, 1 H) 7.79 (br. s., 1 H) 7.91 (br. s., 1 H) 8.38 (d, J=3.36 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.82 (d, J=5.41 Hz, 2 H) 9.78 (s, 1 H) 12.26 (s, 1 H).

EJEMPLO 367: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-N-ISOPROPIL-N-METILAMINOSULFAMIDA



ETAPA 1. N-(5-BROMO-2-CLOROPIRIDIN-3-il)-N-ISOPROPIL-N-METILAMINOSULFAMIDA

A una solución de 5-bromo-2-Cloropiridin-3-amina (Small Molecules, Inc.) (1.000 g, 4.82 mmol) en piridina (8 mL) se le agregó n-isopropilmetilamina (Aldrich) (0.651 mL, 6.27 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (Aldrich) (0.147 g, 1.205 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta -30°C y se permitió la mezcla agitar durante 10 minutos. El cloruro de sulfurilo (Aldrich) (0.586 mL, 7.23 mmol) se agregó gota a gota en la mezcla. Después de la adición, la mezcla se permitió agitar durante 20 minutos adicionales en el baño de enfriamiento luego se permitió calentar hasta ta y se continuó agitando bajo N_2 durante 20 h. La mezcla de reacción se vació en la cubeta que se llenó con EtOAc (30 ml) y se agitó a mano durante 10 minutos. La capa orgánica se decantó en un matraz de fondo redondo. La mezcla original (pasta negra) se disolvió en DCM (3 ml) seguido al agregar EtOAc (20 ml) y se

agitó a mano durante 10 min y se decantó en el mismo matraz de fondo redondo que se mencionó anteriormente. Las capas orgánicas combinadas se concentraron in-vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (120 g, 10% hasta 20% EtOAc en hexanos) para obtener el producto deseado como sólido café ligero (660 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 342.1. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.26 (m, 6 H) 2.76 (s, 3 H) 4.19 (dt, J=13.37, 6.61 Hz, 1 H) 6.85 (br. s., 1 H) 7.94 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=2.19 Hz, 1 H).

ETAPA 2. N-(2-CLORO-5-(DIFENILMETILENAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N-ISOPROPIL-N-METILAMINOSULFAMIDA

A un vial de microondas de 20 mL, el cual se desgasificó al burbujear N_2, se le agregó N-(5-bromo-2-Cloropiridin-3-il)-N-isopropil-N-metilaminosulfamida (0.660 g, 1.926 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.111 g, 0.193 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (o) (0.088 g, 0.096 mmol), tert-butóxido de sodio (0.740 g, 7.70 mmol), DMF (12 mL), y benzofenona imina (0.356 mL, 2.119 mmol). La mezcla resultante se selló completamente y se calentó por microondas a 140°C durante 20 min. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y NH_4Cl sat. (25 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (80 g, 10% hasta 20% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido tipo espuma amarilla (270 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 442.8. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 (d, J=6.72 Hz, 6 H) 2.66 (s, 3 H) 3.99 (dt, J=13.52, 6.69 Hz, 1 H) 6.70 (br. s., 1 H) 7.13 (d, J=5.26 Hz, 2 H) 7.28 - 7.37 (m, 4

H) 7.39 - 7.47 (m, 2 H) 7.49 - 7.59 (m, 2 H) 7.74 (d, J=7.02 Hz, 2 H).

ETAPA 3. N-(5-BROMO-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-N-ISOPROPIL-N-METILAMINOSULFAMIDA

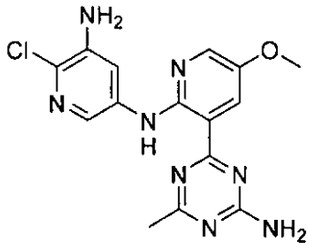
A una solución de N-(2-cloro-5-(difenilmetilenamino)piridin-3-il)-N-isopropil-N-metilaminosulfamida (0.250 g, 0.564 mmol) en THF (3 mL) se le agregó ácido clorhídrico, 2n (0.423 mL, 0.847 mmol). La reacción se agitó a ta en sistema cerrado durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ sat.. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (24 g, MeOH al 3% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido tipo espuma blanca (110.0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 279.0. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10 (d, J=6.72 Hz, 6 H) 2.75 (s, 3 H) 3.80 (br. s., 2 H) 4.14 (dt, J=13.34, 6.70 Hz, 1 H) 6.74 (br. s., 1 H) 7.21 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=2.63 Hz, 1 H).

ETAPA 4. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-N-ISOPROPIL-N-METILAMINOSULFAMIDA

A un matraz RB de 15 mL se le agregó N-(5-bromo-2-Cloropiridin-3-il)-N-isopropil-N-metilaminosulfamida (0.050 g, 0.179 mmol), 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.044 g, 0.215 mmol) y DMF (3.0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo N_2. La bis(trimetilsilil)amida de sodio, solución 1.0m en THF (Aldrich) (0.717 mL, 0.717 mmol) luego se agregó a la solución en una porción. La mezcla ahora café oscuro se agitó a 0°C durante 10 min luego se calienta hasta temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vació en la cubeta que se

había llenado con 15 mL de NH_4Cl sat.. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. El ppt se recolectó por filtración; el ppt se enjuagó con agua y secó abierto al aire y más tarde se secó en el horno de vacío durante 20 h para proporcionar el producto como sólido café ligero (71 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 464.0. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, J=6.58 Hz, 6 H) 2.45 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 4.07 (dt, J=13.23, 6.54 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=7.82, 4.75 Hz, 1 H) 7.79 (br. s., 1 H) 7.91 (br. s., 1 H) 8.30 - 8.41 (m, 1 H) 8.44 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.77 - 8.85 (m, 1 H) 8.88 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 9.46 (s, 1 H) 12.28 (s, 1 H).

EJEMPLO 368: N5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-METOXIPIRIDIN-2-IL)-2-CLOROPIRIDIN-3,5-DIAMINA



ETAPA 1. 5-BROMO-2-CLOROPIRIDIN-3-ILCARBAMATO DE DI-TERT-BUTILO

A una solución de 5-bromo-2-Cloropiridin-3-amina (1.000 g, 4.82 mmol) en DMF (8 mL) a 0°C se le agregó hidruro de sodio, 60% de dispersión en aceite mineral (Lancaster) (0.272 mL, 6.27 mmol) en porciones. Después de agitar durante 20 min, dicarbonato de di-tert-butilo (Fluka) (2.52 g, 11.57 mmol) luego se agregó. Después la adición, baño de hielo se removió. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a ta bajo N_2 durante 3 h. La mezcla de reacción se vació en la cubeta que se había llenado con NH_4Cl sat. y agitó durante 2 horas. El precipitado en la mezcla de solución se recolectó por filtración. El sólido se enjuagó con agua y secó abierto al aire durante 20 h para proporcionar el

producto como sólido café ligero (1.6 g). EM (ESI ión pos.) m/z: 407.0. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (s, 18 H) 7.73 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=2.19 Hz, 1 H).

ETAPA 2. 2-CLORO-5-(DIFENILMETILENAMINO)PIRIDIN-3-ILCARBAMATO DE TERT-BUTILO

A un vial de microondas de 20 mL se le agregó 5-bromo-2-Cloropiridin-3-ilcarbamato de di-tert-butilo (0.500 g, 1.226 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Acros) (0.071 g, 0.123 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Strem) (0.056 g, 0.061 mmol), tert-butóxido de sodio (Fluka) (0.471 g, 4.91 mmol), DMF (12 mL), y benzofenona imina (Aldrich) (0.226 mL, 1.349 mmol). La mezcla resultante se desgasificó al burbujear N2 durante 5 min. Esto se selló completamente y se calentó por microondas a 130°C durante 20 minutos la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y NH_4Cl sat.. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (80 g, 10% hasta 20% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado como una película amarilla (280 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 408.0. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.52 (s, 9 H) 6.87 (br. s., 1 H) 7.15 (d, J=3.36 Hz, 2 H) 7.29 - 7.35 (m, 3 H) 7.37 - 7.46 (m, 3 H) 7.47 - 7.54 (m, 1 H) 7.75 (d, J=7.16 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=2.05 Hz, 1 H).

ETAPA 3. 5-AMINO-2-CLOROPIRIDIN-3-ILCARBAMATO DE TERT-BUTILO

A una solución de 2-cloro-5-(difenilmetilenamino)piridin-3-ilcarbamato de tert-butilo (0.280 g, 0.686 mmol) en THF (5 mL) se le agregó ácido clorhídrico, 1n (JT Baker) (0.031 mL, 1.030 mmol). La reacción se agitó a ta en sistema cerrado durante 20

min. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc/$NaHCO_3$ sat.. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (24 g, MeOH 3% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido tipo espuma blanca (135.0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 244.1. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.54 (s, 9 H) 3.73 (br. s., 2 H) 6.93 (br. s., 1 H) 7.52 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.63 Hz, 1 H).

ETAPA 4. 5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-METOXIPIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-ILCARBAMATO DE TERT-BUTILO

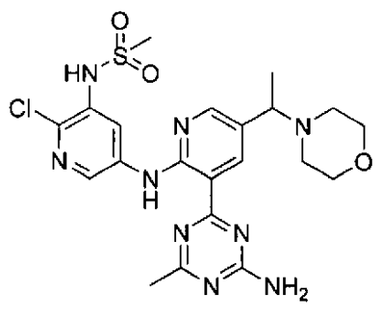
A un matraz RB de 15 mL se le agregó 5-amino-2-Cloropiridin-3-ilcarbamato de tert-butilo (0.130 g, 0.533 mmol), 4-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 330 etapa 5)(0.151 g, 0.640 mmol), y DMF (2.0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo N2. La bis(trimetilsilil)amida de sodio, 1.0m en THF (Aldrich) (2.134 mL, 2.134 mmol) luego se agregó a la solución en una porción. La mezcla de color ahora vorgoña se agitó a 0°C durante 10 min luego se calienta hasta temperatura ambiente y agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se vació en la cubeta que se había llenado con 15 mL de NH4Cl sat.. La mezcla resultante se agitó a ta durante 5 h. El ppt en la mezcla de solución se recolectó por filtración. El sólido se enjuagó con agua y secó abierto al aire durante 4 h. Este producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, MeOH 3% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (210 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 459.0. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 (s, 9 H) 2.45 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 7.80 (br. s., 1 H)

7.94 (br. s., 1 H) 8.20 (d, J=3.07 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=3.07 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 11.91 (s, 1 H).

ETAPA 5. N5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-METOXIPIRIDIN-2-IL)-2-CLOROPIRIDIN-3,5-DIAMINA

A un vial de escintilación de 20 mL que contenía 5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxipiridin-2-ilamino)-2-Cloropiridin-3-ilcarbamato de tert-butilo (0.210 g, 0.458 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (Aldrich) (0.170 mL, 2.288 mmol). La mezcla resultante se tapó y se agitó a ta en sistema cerrado durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó primero con $NaHCO_3$ sat. luego se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó usando la cromatografía de columna (40 g, 3% hasta MeOH al 5% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (135 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 359.0. Masa exacta calculada para $C_{15}H_{15}Cl\ N_8O$: 358.1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.45 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 5.43 (s, 2 H) 7.78 (br. s., 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.89 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 11.75 (s, 1 H).

EJEMPLO 369: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



ETAPA 1. ÁCIDO 2-FLUORO-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-3-ILBORÓNICO

A una solución de diisopropilamina (Aldrich) (0.640 mL, 4.57 mmol) en THF (10 mL) a -40°C en matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 mL se le agregó solución de butilitio, 1.6m en hexanos (Aldrich) (2.85 mL, 4.57 mmol) gota a gota por medio del embudo de adición. Después de que la adición, se continuó hasta agitar a -40°C durante 20 min luego se enfrió hasta -78°C. A esta mezcla de reacción se le agregó 4-(1-(6-fluoropiridin-3-il)etil)morfolina (Ejemplo 339 etapa 3) (0.800 g, 3.81 mmol) en THF (10 mL) gota a gota por medio del embudo de adición. Esto se continuó hasta agitar a -78°C después de la adición. Después de 1 h, borato de triisopropilo (Aldrich) (1.309 mL, 5.71 mmol) se agregó en la mezcla de reacción gota a gota por medio del embudo de adición. Después de la adición, esto se continuó hasta agitar a -78°C durante 20 min luego se removió el baño de enfriamiento y lentamente se calienta hasta temperatura ambiente y agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con NaOH 1N (15 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL) - la capa orgánica se descartó; la capa acuosa se hizo ácida hasta un pH de alrededor de 5 hasta 6 usando HCl 5 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL) y $CHCl_3$ (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron para proporcionar el producto como un sólido amorfo café ligero (780 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 255.1. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (dd, J=11.44, 6.75 Hz, 3 H) 2.36 (d, J=4.30 Hz, 2 H) 2.45 - 2.60 (m, 2 H) 3.35 - 3.47 (m, 1 H) 3.63 - 3.77 (m, 4 H) 8.15 (dd,

J=9.00, 2.35 Hz, 1 H) 8.19 - 8.27 (m, 2 H) 8.33 (d, J=9.00 Hz, 1 H).

ETAPA 2. 4-(2-FLUORO-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-3-IL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

A un vial de microondas de 20 mL se le agregó 4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.300 g, 2.075 mmol), ácido 2-fluoro-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-ilborónico (0.580 g, 2.283 mmol), Amphos (Aldrich) (0.073 g, 0.104 mmol), acetato de potasio (Aldrich) (0.611 g, 6.23 mmol), EtOH (9 mL), y agua (0.9 mL). La mezcla resultante se desgasificó al burbujear N2 durante 5 min luego se selló completamente y se calentó por microondas a 100°C durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre 25% IPA en CHCl3 (NH_4OH 1%) (30 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con más IPA 25% en CHCl3 (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, MeOH 3% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (200 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 319.1. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.32 - 2.47 (m, 2 H) 2.49 - 2.63 (m, 5 H) 3.50 (q, J=6.33 Hz, 1 H) 3.71 (t, J=4.38 Hz, 4 H) 5.49 (br. s., 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.46 (dd, J=9.13, 2.27 Hz, 1 H).

ETAPA 3. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A un matraz de fondo redondo de 15 mL se le agregó 4-(2-fluoro-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.100 g, 0.314 mmol), N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-

il)metansulfonamida (0.084 g, 0.377 mmol), y DMF (2.0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo N_2. La bis(trimetilsilil)amida de sodio, 1.0m en THF (0.254 mL, 1.256 mmol) luego se agregó a la solución en una porción. La mezcla de color vorgoña ahora se agitó a 0°C durante 10 min luego se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL), $CHCl_3$ (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, MeOH 3% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (100 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 520.1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.33 (br. s., 2 H) 2.46 (s, 5 H) 3.13 (s, 3 H) 3.46 (d, J=4.82 Hz, 1 H) 3.57 (br. s., 4 H) 7.69 - 8.00 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 8.66 (d, J=2.48 Hz, 2 H) 8.74 (s, 1 H) 9.65 (br. s., 1 H).

SEPARACIÓN DE ISÓMEROS

Una mezcla de isómeros de N-(2-cloro-5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida se separaron usando cromatografía preparativa SFC quiral. Se usaron las siguientes condiciones:

Columna: IC (21 mm x 25 cm)

Fase Móvil: 65:35 (A:B)

A: Líquido CO_2

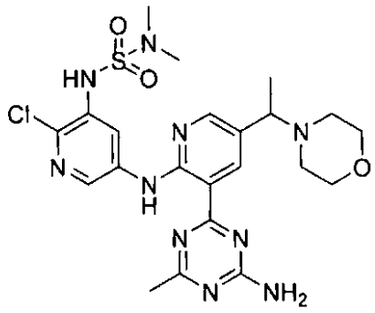
B: Isopropanol (dietilamina 0.2%)

Velocidad de flujo: 70 mL/min

Temperatura del horno/columna: 40°C

Los dos picos separados contenidos en los dos enantiómeros se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío para proporcionar los dos enantiómeros. No se determinó la estereoquímica absoluta. (Ver Ejemplos 72)

EJEMPLO 370: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-DIMETILAMINOSULFAMIDA



A un matraz de fondo redondo de 15 mL se le agregó 4-(2-fluoro-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.100 g, 0.314 mmol), N-(5-bromo-2-Cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida (0.095 g, 0.377 mmol), y DMF (2.0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo N_2. La bis(trimetilsilil)amida de sodio, solución 1.06m en THF (Aldrich) (0.244 mL, 1.256 mmol) se agregó a la solución en una porción. La mezcla de color ahora vorgoña se agitó a 0°C durante 10 min luego se calienta hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vació en la cubeta que se había llenado con 15 mL NH4Cl sat.. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. El ppt en la mezcla de solución se recolectó por filtración. El sólido se enjuagó con agua y secó en el horno de vacío durante 15 h. Este producto crudo se purificó por cromatografía de columna (24 g, MeOH 3% en DCM) para proporcionar el producto deseado como

un sólido amarillo (120 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 548.9. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (d, J=6.46 Hz, 3 H) 2.33 (br. s., 2 H) 2.46 (s, 5 H) 2.79 (s, 6 H) 3.46 (br. s., 1 H) 3.56 (br. s., 4 H) 7.79 (br. s., 1 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.31 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.75 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 9.59 (s, 1 H) 12.29 (s, 1 H).

SEPARACIÓN DE ISÓMEROS

Una mezcla de isómeros de N-(2-cloro-5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida se separaron usando cromatografía preparativa SFC quiral. Se usaron las siguientes condiciones:

Columna: OZ-H (21 mm x 25 cm)

Fase Móvil: 50:50 (A:B)

A: Líquido CO_2

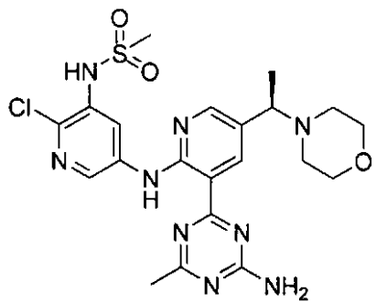
B: MeOH (0.2% dietilamina)

Velocidad de flujo: 60 mL/min

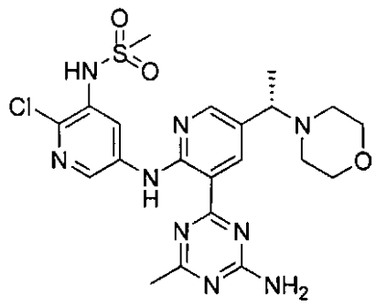
Temperatura del horno/columna: 35°C

Los dos picos separados contenidos en los dos enantiómeros se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío para proporcionar los dos enantiómeros. No se determinó la estereoquímica absoluta. (ver ejemplos 373 y 374).

EJEMPLO 371 Y 372: (5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA; Y)-N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

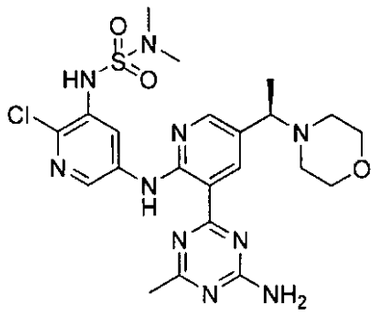


MS (ESI ión pos.) m/z: 520.1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.33 (br. s., 2 H) 2.46 (s, 5 H) 3.13 (s, 3 H) 3.46 (d, J=4.82 Hz, 1 H) 3.57 (br. s., 4 H) 7.69 - 8.00 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 8.66 (d, J=2.48 Hz, 2 H) 8.74 (s, 1 H) 9.65 (br. s., 1 H).

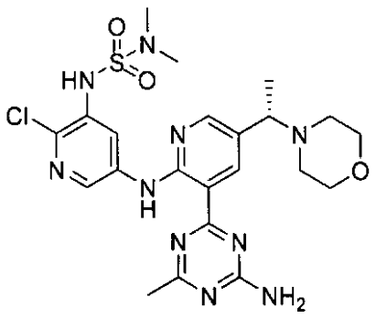


MS (ESI ión pos.) m/z: 520.1. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (br. s., 3 H) 2.33 - 2.58 (m, 3 H) 2.60 (s, 4 H) 3.14 (s, 3 H) 3.43 (br. s., 1 H) 3.73 (br. s., 4 H) 5.51 (br. s., 2 H) 6.78 (br. s., 1 H) 8.38 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=2.35 Hz, 2 H) 12.40 (br. s., 1 H).

EJEMPLO 373 Y 374: (R)-N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-DIMETILAMINOSULFAMIDA; Y (S)-N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-DIMETILAMINOSULFAMIDA

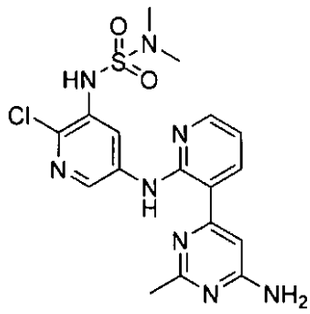


MS (ESI ión pos.) m/z: 548.9. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 - 1.50 (m, 3 H) 2.36 - 2.47 (m, 2 H) 2.47 - 2.57 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.96 (s, 6 H) 3.42 (d, J=6.72 Hz, 1 H) 3.72 (t, J=4.38 Hz, 4 H) 5.49 (br. s., 2 H) 8.33 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.82 (d, J=2.48 Hz, 1 H) 12.35 (s, 1 H).



MS (ESI ión pos.) m/z: 548.9. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (br. s., 3 H) 2.30 - 2.57 (m, 4 H) 2.61 (s, 3 H) 2.96 (s, 6 H) 3.41 (br. s., 1 H) 3.73 (br. s., 4 H) 5.50 (br. s., 2 H) 6.78 (br. s., 1 H) 8.34 (br. s., 1 H) 8.42 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.81 (d, J=2.34 Hz, 2 H) 12.36 (br. s., 1 H).

EJEMPLO 375: N-(5-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-DIMETILAMINOSULFAMIDA



ETAPA 1. 6-(2-FLUOROPIRIDIN-3-IL)-2-METILPIRIMIDIN-4-AMINA

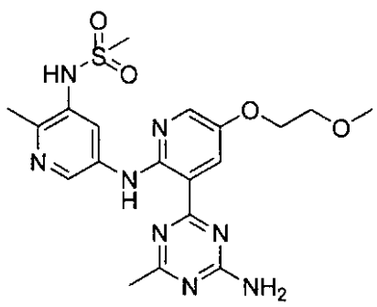
A viales de microondas de 20 mL se le agregó 4-Amino-6-cloro-2-metilpirimidina (SynChem) (0.500 g, 3.48 mmol), ácido 2-fluoro-3-piridinborónico (Aldrich) (0.687 g, 4.88 mmol), Amphos (Aldrich) (0.123 g, 0.174 mmol), acetato de potasio (Aldrich) (0.653 mL, 10.45 mmol), EtOH (12 mL), y agua (1.2 mL). El vial se desgasificó al burbujear N2 durante 5 min luego se selló y se calentó por microondas a 100°C durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (80 g, 20% hasta 40% acetona en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (600 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 205.1. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (s, 3 H) 4.96 (br. s., 2 H) 6.89 (s, 1 H) 7.34 (ddd, J=7.34, 4.93, 1.90 Hz, 1 H) 8.27 (dd, J=3.00, 1.53 Hz, 1 H) 8.66 (ddd, J=9.76, 7.64, 2.05 Hz, 1 H).

ETAPA 2. N-(5-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-

ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)-N,N-DIMETILAMINOSULFAMIDA

A un vial de microondas de 5 mL se le agregó 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina (0.450 g, 2.204 mmol), N-(5-bromo-2-Cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida (0.608 g, 2.424 mmol), solución normal 5.0 de ácido clorhídrico (JT Baker) (0.134 mL, 4.41 mmol), y EtOH (10 mL). La mezcla resultante se selló completamente y se calentó por microondas a 160°C durante 20 min. El solvente se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, 20% hasta 40% acetona en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido café ligero (60 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 434.9. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 2.79 (s, 6 H) 6.78 (s, 1 H) 7.01 (dd, J=7.67, 4.90 Hz, 1 H) 7.06 (br. s., 2 H) 8.12 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=4.68 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H) 12.69 (s, 1 H).

EJEMPLO 376: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(2-METOXIETOXI)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-METILPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



ETAPA 1. N-(5-BROMO-2-METILPIRIDIN-3-IL)-N-(METILSULFONIL)METANSULFONAMIDA

A una solución de 5-bromo-2-metilpiridin-3-amina (PharmaBlock) (2.000 g, 10.69 mmol) en piridina (15.0 mL) se le

agregó 4-dimetilaminopiridina (Aldrich) (0.131 g, 1.069 mmol) y cloruro de metansulfonilo (2.5 mL, 32.1 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100°C bajo N2 durante 2 h. La reacción se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción se vació en la cubeta que se llenó con EtOAc (50 ml) y se agitó a mano durante 10 minutos. La capa orgánica se decantó en un matraz de fondo redondo. La mezcla original (pasta negra) se disolvió en DCM (3 ml) seguido al agregar EtOAc (20 ml) y se agitó a mano durante 10 min y se decantó en el mismo matraz de fondo redondo que se mencionó anteriormente. Las capas orgánicas combinadas se concentraron in-vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (120 g, 10% hasta 20% acetona en hexanos) para proporcionar el producto deseado como sólido café ligero (1.1 g). EM (ESI ión pos.) m/z: 342.8. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 3.47 (s, 6 H) 7.73 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=2.05 Hz, 1 H).

ETAPA 2. N-(5-(DIFENILMETILENAMINO)-2-METILPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A dos viales de microondas 20 mL se le agregaron N-(5-bromo-2-metilpiridin-3-il)-N-(metilsulfonil)metansulfonamida (1.300 g, 3.79 mmol) (780 mg cada uno), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Acros) (0.219 g, 0.379 mmol) (121 mg cada uno), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (o) (Strem) (0.173 g, 0.189 mmol) (104 mg cada uno), tert-butóxido de sodio (Fluka) (1.092 g, 11.36 mmol) (655 mg), DMF (12 mL cada uno vial), y benzofenona imina (Aldrich) (0.699 mL, 4.17 mmol) (0.420 mL cada uno). Ambas mezclas resultantes se desgasificaron al burbujear N2 durante 5 min luego se sellaron completamente y se calentaron por

microondas a 130°C durante 20 min. LC/MS no mostró signo de masa de material de partida con masa de producto deseado como el pico principal en ambos viales. Ambas mezclas de reacción se combinaron y dividieron entre EtOAc y NH_4Cl sat.. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (120 g, 20% hasta 40% acetona en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido tipo espuma amarilla (430 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 365.8. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.43 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 6.07 (br. s., 1 H) 7.09 - 7.21 (m, 3 H) 7.29 - 7.37 (m, 3 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 7.75 (d, J=7.02 Hz, 2 H) 7.92 (d, J=2.19 Hz, 1 H).

ETAPA 3. N-(5-AMINO-2-METILPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

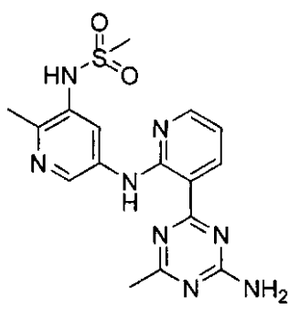
A una solución de N-(5-(difenilmetilenamino)-2-metilpiridin-3-il)metansulfonamida (0.430 g, 1.177 mmol) en THF (10 mL) se le agregó ácido clorhídrico (JT Baker) (1.765 mL, 1.765 mmol) (1N). La reacción se agitó a ta en sistema cerrado durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ sat.. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, 5% hasta MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido café (70.0 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 202.1. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 3.03 (s, 3 H) 3.70 (br. s., 2 H) 6.15 (br. s., 1 H) 7.20 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=2.34 Hz, 1 H).

ETAPA 4. N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-(2-METOXIETOXI)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-METILPIRIDIN-3-

IL)METANSULFONAMIDA

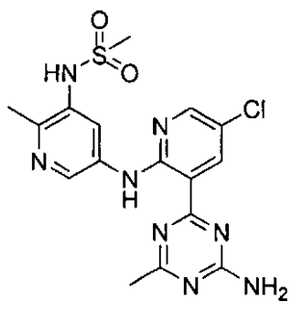
A un matraz de fondo redondo de 15 mL se le agregó 4-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 335 Etapa 3) (0.050 g, 0.179 mmol), N-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)metansulfonamida (0.043 g, 0.215 mmol), y DMF (2.0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo N2. La bis(trimetilsilil)amida de sodio, 1.0m en THF (Aldrich) (0.145 mL, 0.716 mmol) luego se agregó a la solución en una porción. La mezcla ahora de color borgoña oscuro se agitó a 0°C durante 10 min luego se calienta hasta temperatura ambiente y agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre NH_4Cl sat. y $CHCl_3$. La capa acuosa se extrajo con más $CHCl_3$ (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (16 g, 5% hasta MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (25 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 461.0. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.45 (d, J=2.63 Hz, 6 H) 2.52 (s, 3H) 3.06 (s, 3 H) 3.61 - 3.73 (m, 2 H) 4.09 - 4.23 (m, 2 H) 7.77 (br. s., 1 H) 7.89 (br. s., 1 H) 8.17 (d, J=2.92 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=3.07 Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 9.29 (br. s., 1 H) 11.76 (s, 1 H).

EJEMPLO 377: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-METILPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



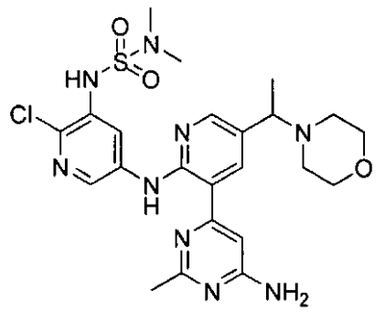
A un matraz de fondo redondo de 15 mL se le agregó 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.045 g, 0.219 mmol), N-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)metansulfonamida (0.049 g, 0.241 mmol), y DMF (2.0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo N2. La bis(trimetilsilil)amida de sodio, 1.0m en THF (Aldrich) (0.178 mL, 0.877 mmol) luego se agregó a la solución en una porción. La mezcla de color ahora vorgoña se agitó a 0°C durante 10 min luego se calienta hasta temperatura ambiente y agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl sat. y dividió entre agua y $CHCl_3$. La capa acuosa se extrajo con más $CHCl_3$ (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (16 g, 5% hasta MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (35 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 387.0. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.46 (d, J=9.06 Hz, 6 H) 3.06 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 6.96 (dd, J=7.60, 4.68 Hz, 1 H) 7.75 (br. s., 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 8.27 - 8.41 (m, 2 H) 8.67 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 8.79 (dd, J=7.82, 1.53 Hz, 1 H) 9.30 (br. s., 1 H) 12.03 (s, 1 H).

EJEMPLO 378: N-(5-(3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLOROPIRIDIN-2-ILAMINO)-2-METILPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



A un matraz de fondo redondo de 15 mL se le agregó 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.050 g, 0.209 mmol), N-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)metansulfonamida (0.046 g, 0.230 mmol), y DMF (2.0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo N2. La bis(trimetilsilil)amida de sodio, 1.0m en THF (0.169 mL, 0.835 mmol) luego se agregó a la solución en una porción. La mezcla de color ahora vorgoña se agitó a 0°C durante 10 min luego se calienta hasta temperatura ambiente y agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl sat. y dividió entre agua y $CHCl_3$. La capa acuosa se extrajo con más $CHCl_3$ (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4 y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, MeOH 3% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (100 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 421.0. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.45 (s, 6 H) 3.06 (s, 3 H) 7.84 (br. s., 1 H) 7.97 (br. s., 1 H) 8.24 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.75 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 9.32 (br. s., 1 H) 11.98 (s, 1 H).

EJEMPLO 379: N-(2-CLORO-5-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-DIMETILAMINOSULFAMIDA



000302

ETAPA 1. 4-CLORO-2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDINA

A una solución de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (Aldrich) (2.000 g, 12.27 mmol) en THF (25 mL) se agregó tiometóxido de sodio (Aldrich) (0.903 g, 12.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo N_2 durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (120 g, acetona al 5% hasta 10% en hexanos) para proporcionar el producto como sólido blanco (1.3 g). EM (ESI ión pos.) m/z: 174.9. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 7.02 (s, 1 H).

ETAPA 2. 4-(1-(6-FLUORO-5-(2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)PIRIDIN-3-IL)ETIL)MORFOLINA

A un vial de microondas de 20 mLs se agregó 4-cloro-2-metil-6-(metiltio)pirimidina (0.175 g, 1.002 mmol), ácido 2-fluoro-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-ilborónico (Ejemplo 339 Etapa 3) (0.305 g, 1.202 mmol), trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (II) (Strem) (0.056 g, 0.080 mmol), carbonato de sodio (JT Baker) (0.531 mg, 5.01 mmol), DME (10 mL), y agua (2.5 mL). El vial se desgasificó al burbujear N_2 durante 5 min luego se selló completamente y se calentó por microondas a 90°C durante 20 min. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4 y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, acetona al 10% hasta 20% en hexanos) para proporcionar el producto como sólido blanco (275 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 349.1. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 2.33 - 2.46 (m, 2

H) 2.48 - 2.58 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 3.52 (q, J=6.58 Hz, 1 H) 3.71 (t, J=4.46 Hz, 4 H) 7.55 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.56 (dd, J=9.43, 2.27 Hz, 1 H).

ETAPA 3. N-(2-CLORO-5-(3-(2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-DIMETILAMINOSULFAMIDA

A un matraz de fondo redondo de 15 mL seco a la flama se agregó 4-(1-(6-fluoro-5-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-3-il)etil)morfolina (0.150 g, 0.430 mmol), N-(5-amino-2-Cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida (0.130 g, 0.517 mmol), y THF (3.0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo N_2. La bis(trimetilsilil)amida de sodio, 1.0m en THF (Aldrich) (1.837 mL, 1.837 mmol) se agregó a la solución en una porción. La mezcla ahora color borgoña oscuro se agitó a 0°C durante 10 min luego se calentó hasta temperatura ambiente y agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se dividió entre agua y $CHCl_3$. La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, acetona al 20% hasta 30% en hexanos) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (160 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 578.9. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.34 - 2.46 (m, 2 H) 2.52 (br. s., 2 H) 2.66 (s, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 2.95 (s, 6 H) 3.38 (d, J=6.43 Hz, 1 H) 3.71 (d, J=4.09 Hz, 4 H) 6.78 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.00 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.40 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 12.38 (s, 1 H).

ETAPA 4. N-(2-CLORO-5-(3-(2-METIL-6-(METILSULFONIL)PIRIMIDIN-4-

IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-DIMETILAMINOSULFAMIDA

A un vial de escintilación de 20 mL, que contenía N-(2-cloro-5-(3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida (0.125 g, 0.216 mmol), se agregó Oxone® (potasio, peroximonosulfato, Aldrich) (0.265 mL, 0.432 mmol), y MeOH/agua (1:1, 6 mL). La mezcla resultante se tapó y se agitó a ta en sistema cerrado durante 1h. La mezcla de reacción se dividió entre agua/$CHCl_3$. La capa acuosa se extrajo más con $CHCl_3$ (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (24 g, DCM:EtOAc:MeOH=70%:27%:3%) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (110 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 610.8. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.35 - 2.47 (m, 2 H) 2.48 - 2.62 (m, 2 H) 2.95 (s, 6 H) 3.00 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.37 - 3.47 (m, 1 H) 3.72 (t, J=3.95 Hz, 4 H) 6.79 (br. s., 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.35 (d, J=7.60 Hz, 2 H) 8.44 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.77 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 12.22 (s, 1 H).

ETAPA 5. N-(2-CLORO-5-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-DIMETILAMINOSULFAMIDA

A un vial de microondas de 20 mLs se agregó N-(2-cloro-5-(3-(2-metil-6-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida (0.100 g, 0.164 mmol), hidróxido de amonio 30% (JT Baker) (0.425 mL, 3.27 mmol), y Dioxano (3 mL). El vial

se selló y calentó a 95°C en sistema cerrado durante 1 h. Solvente se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (16 g, 3% hasta MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el producto como sólido amarillo ligero (80 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 548.0. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (br. s., 3 H) 2.42 (br. s., 2 H) 2.53 (br. s., 2 H) 2.67 (s, 3 H) 2.95 (s, 6 H) 3.37 (br. s., 1 H) 3.72 (br. s., 4 H) 5.00 (br. s., 2 H) 6.64 - 6.84 (m, 2 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.39 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 12.52 (br. s., 1 H).

SEPARACION DE ISOMEROS

Una mezcla de isómeros de N-(2-cloro-5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida se separaron usando cromatografía preparativa SFC quiral. Las siguientes condiciones se usaron:

Columna: OZ-H (21 mm x 25 cm)

Fase Móvil: 40:60 (A:B)

A: CO_2 líquido

B: MeOH (dietilamina al 0.2%)

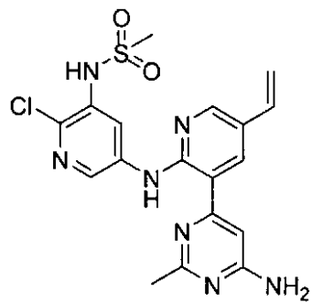
Velocidad de flujo: 45 mL/min

Temperatura del horno/columna: 40°C

Los dos picos separados que contienen los dos enantiómeros se recolectaron, concentraron, y secaron bajo alto vacío para proporcionar los dos enantiómeros. No se determinó la estereoquímica absoluta. (ver ejemplos 381 y 381)

EJEMPLO 380: N-(5-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-5-

VINILPIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA



ETAPA 1. N-(2-CLORO-5-(3-(2-METIL-6-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

A un matraz de fondo redondo de 15 mL secado a la flama se agregó 4-(1-(6-fluoro-5-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-3-il)etil)morfolina (0.160 g, 0.459 mmol), N-(5-amino-2cCloropiridin-3-il)metansulfonamida (0.122 g, 0.551 mmol), y THF (4.0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo N2. La bis(trimetilsilil)amida de sodio, 1.0 m en THF (Aldrich) (1.837 mL, 1.837 mmol) luego se agregó a la solución en una porción. La mezcla ahora color borgoña oscuro se agitó a 0°C durante 10 min luego se calentó hasta temperatura ambiente y agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl sat. La mezcla de reacción se dividió entre agua y $CHCl_3$. La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g, DCM:EtOAc:MeOH = 65%:32%:3%) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (175 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 550.0. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.34 - 2.48 (m, 2 H) 2.49 - 2.60 (m, 2 H) 2.66 (s, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 3.13 (s, 3 H) 3.39 (d, J=6.58 Hz, 1 H) 3.72 (t, J=4.38 Hz, 4 H) 6.75 (br. s., 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.01 (d, J=1.90 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=1.90 Hz, 1 H) 8.52

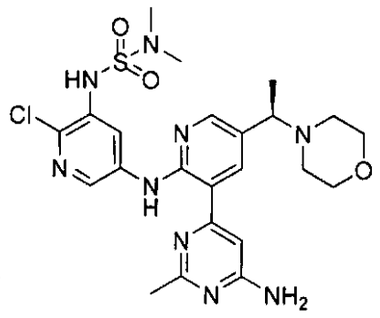
(d, J=2.48 Hz, 1 H) 8.76 (d, J=2.48 Hz, 1 H) 12.43 (s, 1 H).

ETAPA 2. N-(5-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-5-VINILPIRIDIN-2-ILAMINO)-2-CLOROPIRIDIN-3-IL)METANSULFONAMIDA

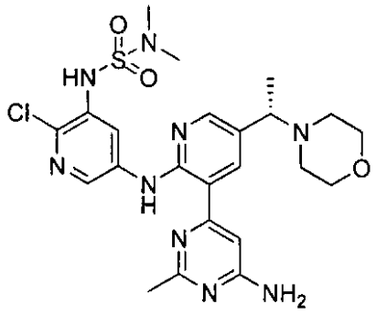
A un vial de escintilación de 20 mL, que contenía N-(2-cloro-5-(3-(2-metil-6-(metiltio)pirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)metansulfonamida (0.150 g, 0.273 mmol), se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (0.188 g, 0.654 mmol) y DCM (8 mL). La mezcla resultante se tapó y se agitó a ta en sistema cerrado durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y $CHCl_3$. La capa acuosa se extrajo más con $CHCl_3$ (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (24 g, MeOH al 5% hasta 20% en DCM) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (100 mg). Este intermediario luego se agregó en el microondas de 5 mL junto con hidróxido de amonio 30% (0.142 mL, 3.64 mmol), y Dioxano (2 mL). El vial se selló y calentó a 95°C en sistema cerrado durante 1 h. Solvente se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (24 g, 3% hasta MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (30 mg). EM (ESI ión pos.) m/z: 431.9. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 3.13 (s, 3 H) 5.27 (d, J=11.11 Hz, 1 H) 5.89 (d, J=17.54 Hz, 1 H) 6.76 (dd, J=17.76 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.05 (br. s., 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.42 (s, 2 H) 8.60 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 9.63 (s, 1 H) 12.66 (s, 1 H).

EJEMPLO 381 Y 382: (R)-N-(2-CLORO-5-(3-(6-AMINO-2-METILPIRIMIDIN-4-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-DIMETILAMINOSULFAMIDA; Y (S-)N-(2-CLORO-5-(3-(6-AMINO-2-

METILPIRIMIDIN-4-IL)-5-(1-MORFOLINOETIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N,N-DIMETILAMINOSULFAMIDA



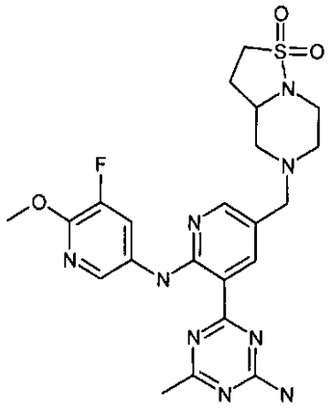
EM (ESI ión pos.) m/z: 548.0. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 - 1.51 (m, 3 H) 2.45 (br. s., 2 H) 2.55 (br. s., 2 H) 2.66 (s, 3 H) 2.95 (s, 6 H) 3.39 (br. s., 1 H) 3.73 (br. s., 4 H) 5.02 (br. s., 2 H) 6.77 (br. s., 2 H) 7.98 (br. s., 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.40 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 12.54 (br. s., 1 H).



EM (ESI ión pos.) m/z: 548.0. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (br. s., 3 H) 2.45 (br. s., 2 H) 2.56 (br. s., 2 H) 2.66 (s, 3 H) 2.95 (s, 6 H) 3.40 (br. s., 1 H) 3.74 (br. s., 4 H) 5.02 (br. s., 2 H) 6.77 (br. s., 2 H) 8.00 (br. s., 1 H) 8.21 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 12.55 (br. s., 1 H).

008809

EJEMPLO 383. 4-(5-((1,1-DIOXIDOHEXAHIDRO-5H-ISOTIAZOLO[2,3-A]PIRAZIN-5-IL)METIL)-2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA



ETAPA 1. 4-(5-((1,1-DIOXIDOHEXAHIDRO-5H-ISOTIAZOLO[2,3-A]PIRAZIN-5-IL)METIL)-2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

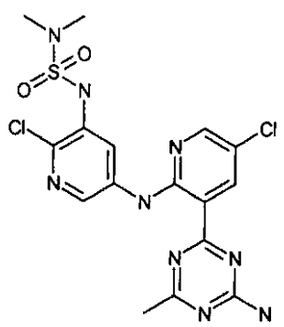
A una mezcla agitada de 1,1-dióxido de hexahidro-2H-isotiazolo[2,3-a]pirazina (ref: WO2007028654, 0.180 g, 1.021 mmol) en THF (2.50 mL, 30.5 mmol) se agregó 5-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)nicotinaldehído (preparación previamente descrita, 0.3042 g, 0.511 mmol) y etóxido de titanio (IV) (0.529 mL, 2.55 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y exceso cianoborohidruro de sodio (0.160 g, 2.55 mmol) se agregó y la mezcla entera se agitó a la misma temperatura durante 1 h antes se apaga con MeOH (1.0 mL). La mezcla se concentró y adsorbió en un tapón de gel de sílice y se procesó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (DCM al 100% hasta acetato de etilo al 70% en DCM para obtener el producto deseado 4-(5-((1,1-dioxidohexahidro-5H-isotiazolo[2,3-a]pirazin-5-il)metil)-2-((5-fluoro-

6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (0.297 g, 77%) como un jarabe amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 756 $(M+H)^+$.

ETAPA 2. 4-(5-((1,1-DIOXIDOHEXAHIDRO-5H-ISOTIAZOLO[2,3-A]PIRAZIN-5-IL)METIL)-2-((5-FLUORO-6-METOXI-3-PIRIDINIL)AMINO)-3-PIRIDINIL)-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINA

El compuesto del título se preparó de 4-(5-((1,1-dioxidohexahidro-5H-isotiazolo[2,3-a]pirazin-5-il)metil)-2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-N,N-bis(4-metoxibencil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina por medio del protocolo de desprotección similar como se describe previamente en el Ejemplo 178, Etapa 4, usando ácido trifluoroacético y ácido trifluorometansulfónico y aisló (61 mg, 30%) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 516 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.95 (s, 1 H) 8.73 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J=12.81, 2.05 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.91 (br. s., 1 H) 7.76 (br. s., 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.45 - 3.62 (m, 1 H) 3.00 - 3.30 (m, 5 H) 2.80 - 3.00 (m, 2 H) 2.62 - 2.74 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.23 - 2.36 (m, 1 H) 2.06 - 2.16 (m, 1 H) 1.81 - 1.96 (m, 2 H).

EJEMPLO 384. N'-(5-((3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLORO-2-PIRIDINIL)AMINO)-2-CLORO-3-PIRIDINIL)-N,N-DIMETILSULFAMIDA



000811

ETAPA 1. N-(2-CLORO-5-(DIFENILMETILENAMINO)PIRIDIN-3-IL)-N, N-DIMETILAMINOSULFAMIDA

A un vial de microondas de 20 mL, el cual se desgasificó al burbujear N_2, se agregó N-(5-bromo-2-Cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida (WO2009155121A2; 0.500 g, 1.589 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Strem; 0.092 g, 0.159 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Strem; 0.073 g, 0.079 mmol), tert-butóxido de sodio (0.458 g, 4.77 mmol), DMF (8 mL), y benzofenona imina (Aldrich; 0.293 mL, 1.748 mmol). La mezcla resultante se selló completamente y se calentó por microondas a 130°C durante 20 min. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y NH_4Cl sat. (25 mL). Agua (5 mL) se agregó para disolver NH_4Cl tal precipitado entre las capas orgánicas y acuosas (pH fue entre 5 hasta 6 para la capa acuosa). La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (80 g de sílice, acetona al 10% hasta 20% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido tipo espuma amarilla (280 mg). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.71 (s, 6 H) 6.62 (br. s., 1 H) 7.14 (d, J=3.80 Hz, 2 H) 7.33 (d, J=2.78 Hz, 4 H) 7.39 - 7.47 (m, 2 H) 7.49 - 7.57 (m, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.74 (d, J=7.45 Hz, 2 H).

ETAPA 2. N'-(5-AMINO-2-CLORO-3-PIRIDINIL)-N,N-DIMETILSULFAMIDA

A una solución de N-(2-cloro-5-(difenilmetilenamino)piridin-3-il)-N, N-dimetilaminosulfamida (0.300 g, 0.723 mmol) en THF (5 mL) se agregó ácido clorhídrico 1 N (1.085 mL, 1.085 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en un sistema cerrado. Después de 30 min, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc/$NaHCO_3$ sat. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (2 x 10 mL). Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40 g sílice, MeOH 3% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (170 mg). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.87 (s, 6 H) 3.82 (br. s., 2 H) 6.67 (br. s., 1 H) 7.30 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=2.05 Hz, 1 H).

ETAPA 3. N'-(5-((3-(4-AMINO-6-METIL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)-5-CLORO-2-PIRIDINIL)AMINO)-2-CLORO-3-PIRIDINIL)-N,N-DIMETILSULFAMIDA

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó 4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Ejemplo 356, Etapa 1; 960 mg, 4.01 mmol), N'-(5-amino-2-cloro-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida (1004 mg, 4.01 mmol) y bis(trimetilsilil)amida de litio (Aldrich; 3352 mg, 20.03 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado (30 mL) y secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y concentró in vacuo para dar el material crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con MeOH/CH_2Cl_2 al 5% para dar N'-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloro-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida (1.29 g, 2.74 mmol, 68.5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI, ión +vo) 470.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.61 (s, 3 H) 2.95 (s, 6 H) 5.48 (br. s., 2 H) 6.80 (s, 1 H) 8.31 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.74 (d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.85 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 12.35 (s, 1 H).

Los siguientes ensayos pueden usarse para determinar el grado de actividad de los compuestos individuales como cinasa PI3

e/o inhibidores mTOR así como evaluar selectividad sobre otras cinasas.

EXPRESIÓN RECOMBINANTE DE ENZIMAS PI3K

Las subunidades p110 de longitud completa de PI3K α, β y δ, etiquetada con terminal N con etiqueta polyHis, puede co-expresarse con p85 con vectores de expresión del virus Baculo en células de insecto sf9. Los heterodímeros P110/p85 pueden purificarse por cromatografía Ni-NTA, Q-HP, Superdex-100 secuencia. Las isozimas α, β y δ purificadas pueden almacenarse a -20°C en Tris 20mM, pH 8, NaCl 0.2M, glicerol al 50%, DTT 5mM, Na colato 2mM. Los residuos 114-1102, truncados en PI3Kγ, etiquetados en la terminal N con marca polyHis, pueden expresarse con Baculo virus en células de insecto Hi5. La isozima γ pueden purificarse por cromatografía Ni-NTA, Superdex-200, Q-HP secuencial. La isozima γ puede almacenarse congelada a -80°C en NaH_2PO_4, pH 8, NaCl 0.2M, etilen glicol al 1%, β-mercaptoetanol 2mM.

	Alfa	Beta	Delta	Gamma
Tris 50 mM	pH 8	pH 7.5	pH 7.5	pH 8
$MgCl_2$	15 mM	10 mM	10 mM	15 mM
Na colato	2 mM	1 mM	0.5 mM	2 mM
DTT	2 mM	1 mM	1 mM	2 mM
ATP	1 uM	0.5 uM	0.5 uM	1 uM
PIP2	ninguno	2.5 uM	2.5 uM	ninguno
Tiempo	1 hr	2 hr	2 hr	1 hr
[Enzima]	15 nM	40 nM	15 nM	50 nM

ENSAYO DE PI3K IN VITRO ALPHASCREEN®

El ensayo de PI3K AlphaScreen® (PerkinElmer, Waltham, MA) mide la actividad de un panel de cuatro fosfoinositida 3-cinasas: PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, y PI3Kδ. Cada una de estas enzimas fosforila el grupo 3'-hidroxilo en fosfatidilinositiol (4,5)-bisfosfato (PIP_2) para producir fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato (PIP_3). Esta actividad de fosforilación se mide usando una proteína unida a PIP_3 marcada con GST (Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT), una perla aceptora marcada con anti-GST, y una perla de estreptavidina-Donador. La interacción de análogo PIP_3 biotinilado (IP_4) y la proteína enlazada a PIP_3 trae perlas tanto aceptoras como donadoras producidas juntas, durante la excitación de las perlas donadoras a 680 nm, una especie de oxígeno sencillo lo que lleva a la señal AlphaScreen® luminiscente. Cuando se produce PIP_3 por medio de fosforilación de PIP2 por un PI3K, PIP3 compite con el análogo de PIP_3 biotinilado (IP_4) para enlazarse a la proteína enlazada a PIP_3. En ausencia de esta interacción, la proximidad de las perlas Donadora y Aceptora se reduce, lo que produce una pérdida de señal luminiscente que es proporcionalmente inversa a la actividad PI3K. Un inhibidor que reduce la actividad de la enzima, resulta en menos producción de PIP_3 y luminiscencia mayor.

La solución amortiguadora de reacción de enzima se hace usando agua estéril (Baxter, Deerfield, IL) y Tris 50mM HCl pH 7, $MgCl_2$ 14mM, colato de sodio 2mM, y NaCl 100mM. Se agrega DTT 2mM fresco el día del experimento. La solución amortiguadora de reacción AlphaScreen® se hace usando agua estéril y Tris 10mM HCl pH 7.5, NaCl 150mM, Tween 20 al 0.10%, y EDTA 30mM. Se agrega DTT

1mM fresco el día del experimento.

Las placas fuente para este ensayo son placas de polipropileno limpias Greiner de 384 pocillos que contienen compuestos de prueba a 5mM y diluyen 1:2 sobre 22 puntos. Las columnas 23 y 24 sólo contienen DMSO ya que estas se diseñaron para controles positivo y negativo. Las placas fuente se replican en Optiplacas de 384 pocillos (PerkinElmer, Waltham, MA), 0.5µL/pocillo, para hacer placas listas para ensayo.

Las diferentes isoformas PI3K se diluyen cada una en solución amortiguadora de reacción hasta soluciones de trabajo 2X. La PI3Kα se diluye hasta 1.6nM, PI3Kβ se diluye hasta 0.8nM, PI3Kγ se diluye hasta 15nM, y PI3Kδ se diluye hasta 1.6nM. Se hacen dos soluciones de sustrato 2x diferentes en la solución amortiguadora de reacción de la enzima. En una solución, PI(4,5)P2 (Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT) se diluye hasta 10µM y ATP se diluye hasta 20µM. Esta solución se usa en los ensayos que prueban PI3Kα y PI3Kβ. En una segunda solución, PI(4,5)P2 se diluye hasta 10µM y ATP se diluye hasta 8µM. Esta solución se usa en los ensayos que prueban PI3Kγ y PI3Kδ.

Las soluciones de reacción AlphaScreen® se hacen usando perlas del kit AlphaScreen® anti-GST (PerkinElmer, Waltham, MA). Se hacen dos soluciones en Solución amortiguadora de reacción Alphascreen hasta 4X concentraciones de trabajo. En una solución, se diluye IP_4 biotinilado (Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT) hasta 40nM y se diluyen perlas de estreptavadina-Donador hasta 80µg/mL. En la segunda solución, la proteína enlazada a PIP_3 (Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT) se diluye hasta 40nM y se diluyen perlas de anti-GST-Aceptor hasta 80µg/mL. Se

agrega 10µL/pocillo de solución amortiguadora de reacción de la enzima a la Columna 24 de las placas listas para ensayo en lugar de enzima. Esto se da para placas en los ensayos PI3Kα, β, y δ.

Usando un Multidrop despachador de 384 pocillos (Titertek, Huntsville, AL), 10µL/pocillo de enzima 2X (PI3Kα, β, δ) se agrega a las Columnas 1-23 de las placas de lectura de ensayo apropiado (para PI3Kγ 10µL se agrega a las Columnas 1-24). Se agrega entonces 10µL/pocillo de la solución de sustrato apropiado (las solución con 20µM ATP para ensayo PI3Kα y β, y la solución con 8µM ATP para ensayos PI3Kγ y δ) a las Columnas 1-24 de las placas. Las placas se incuban entonces a temperatura ambiente por 20 minutos.

En la oscuridad, 10µL/pocillo de la solución de perla donadora se agrega a las Columnas 1-24 de las placas para apagar la reacción de enzima. Las placas se incubaron a temperatura ambiente por 30 minutos. Todavía en la oscuridad, 10µL/pocillo de la solución de Perla Aceptora se agregó también a las Columnas 1-24 de las placas. Las placas se incuban entonces en la oscuridad por 1.5 hora. Las placas se leen en un Lector de Placa Multietiquetado Envision (PerkinElmer, Waltham, MA) con un filtro de excitación 680nm y un filtro de emisión 520-620nm.

Los datos de actividad para los compuestos probados en el ensayo se proporciona en la Tabla 1 bajo el encabezado de Columna PI3Kα AlphaScreen®.

pAkt APLHASCREEN (CÉLULA U87)

El ensayo pAkt AlphaScreen® (PerkinElmer, Waltham, MA) determina si hay una fosforilación de Akt en Serina 473 al

reclutar de un anticuerpo fosfoespecífico. Este ensayo se realizó usando células U87 MG. El medio de crecimiento U87 consiste de MEM (Gibco, Carlsbad, CA) complementado con FBS 10% (Gibco,), 1x Aminoácidos no esenciales (Gibco,) y 1x Penicilina/Estreptomicina/Glutamina (Gibco). Las células se mantuvieron semanalmente usando tripsina al 0.05% (Gibco) y se vuelve a colocar en placas en platos de cultivo tratados con TC 150 mm (Corning, Corning, NY).

El primer día del ensayo, las células adherentes se tripsinizaron, se agregó medio a las células sueltas y las células se mezclaron hasta una mezcla homogénea. Se contó 0.5 ml de la mezcla homogénea en el Beckman Coulter® Vi-CELL™ XR (Fullerton, CA). Se contaron 50 marcos de células y se determinó el número de células viables. Las células se diluyeron entonces hasta 0.25 millones de células por ml, y centrifugan a 200 rcf por 5 minutos. El medio se removió y las células se reconstituyeron en medio fresco para colocar en placas. Las células se colocaron en placas a 20 µl por pocillo en el PerkinElmer® FlexDrop PLUS en Placas de Cultivo de Tejido Blancas de 384 Pocillos de Bajo Volumen (Corning) con una densidad celular final de 5K células por pocillo. Las placas se incubaron durante la noche a 37° Centígrados, 5% CO_2.

El segundo día, se prepararon placas de compuesto, las células se trataron con compuesto y la mezcla de reacción pAkt se agregó al lisado celular. Se prepararon placas de compuesto de 384 pocillos que contienen 1 µl del compuesto por pocillo partiendo de 5 mM y diluyendo 1:2 a través de la fila, lo que resulta en una dilución en serie de 22 pocillos. Se agregó 39 µl

del medio de crecimiento a la placa del compuesto en las filas 1-22 usando el PerkinElmer® FlexDrop PLUS lo que resulta en una concentración DMSO de 2.5%. Las placas de célula y las placas de compuesto diluido se colocaron en el VELOCITY11™ VPREP™ 384 ST donde la placa del compuesto se mezcló y 5 µl de compuesto diluido en serie o controlos se agregó a la placa de célula. La concentración final de los compuestos fue 25 µM diluida en serie hasta 11.9 pM en DMSO al 0.5%. Las placas celulares se incubaron entonces con el compuesto por dos horas a 37° Centígrados, 5% CO_2. Después de dos horas, el medio en las placas celulares se aspiró usando el lavador de placa BioTek® ELx405HT (Winooski, VT) removiendo la mayoría del medio y el compuesto sin perturbar las células U87 adherentes. Los siguientes reactivos de ensayo son componentes del kit de Punto 50K de fosforilación SureFire® Akt (Ser 473) (TGR BioSciences, Adelaide, Austalia) y un kit de detección IgG (PerkinElmer, Waltham, MA). Se agregó 5 µl de Solución Amortiguadora de Lisis 1x a cada pocillo usando el PerkinElmer® FlexDrop PLUS. Las placas se incubaron entonces a temperatura ambiente en un agitador por diez minutos. Se preparó la reacción AlphaScreen® bajo condiciones de luz baja (luz tenue o verde) que incluye solución amortiguadora de reacción p-Akt (Ser 473), solución amortiguadora de dilución, solución amortiguadora de reacción activación, Perlas aceptoras y Perlas donadoras a una relación de 40:20:10:1:1 respectivamente. La reacción AlphaScreen® se agregó al lisado celular a 6 µl por pocillo usando el PerkinElmer® FlexDrop PLUS. Las placas se colocaron en un ambiente de humedad para reducir los efectos de borde y se incuba durante la noche a temperatura ambiente con

flujo de aire restringido en la oscuridad.

Al final del día del experimento, las placas se leyeron en el lector de etiqueta múltiple PerkinElmer® EnVision™ 2103 usando la lectura AlphaScreen® estándar. El POC se calcula y los datos seanalizan para reportar el IC_{50} IP para pAkt en Serina 473.

Los datos de actividad para los compuestos probados en el ensayo Akt basado en célula PI3K se proporciona en la Tabla 1 bajo el encabezado de Columna U87

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir mTOR, PI3K o ambos. El ensayo enseguida puede usarse para determinar si el compuesto inhibe mTOR. De esta manera, un aspecto de la presente invención concierne a compuestos que inhiben PI3K y mTOR. En otro aspecto, la presente invención concierne a compuestos que inhiben primariamente mTOR. En otro aspecto, la presente invención concierne a compuestos que inhiben primariamente PI3K. La presente invención también contempla el uso de tales compuestos para el tratamiento de las enfermedades y afecciones, tales como cáncer, descritas en la presente.

ENSAYO MTOR IN VITRO

Puede usarse el ensayo Lanthascreen objetivo de rapamicina de mamífero (mTOR) de Invitrogen (Carlsbad, CA) para cuantificar la actividad de cinasa mTOR en un escenario in vitro. El mTOR activo fosforila el inicio de traducción eucariótica de la proteína 1 enlazada al factor 4E (4E-BP1) en el residuo de treonina 46. Este evento de fosforilación puede detectarse con un Ab etiquetado con terbio (Tb) fosfo-específico, uniendo de nuevo la etiqueta Tb en proximidad cercana al 4E-BP1 etiquetado con 4E-

BP1 y que permite la transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelta en tiempo (TR-FRET), que correlaciona los niveles de fosforilación 4E-BP1 con actividad de cinasa mTOR.

La solución amortiguadora de reacción de la enzima puede prepararse en agua desionizada que contiene HEPES 50 mM (pH 7.5), polisorbato 20 al 0.01%, EGTA 1 mM, y $MnCl_2$ 10 mM.

Las diluciones del compuesto a probarse pueden prepararse en placas de polipropileno de 96 pocillos (Fisher Scientific, Waltham, MA). Una fila representa una dosis de 10 puntos del compuesto diluido 1:3 en la solución amortiguadora de reacción de la enzima y dimetil sulfóxido al 20% (DMSO). La concentración superior para todos los compuestos es 36 µM. Los pocillos 6 y 12 pueden servir como los controles sin compuestos (sólo DMSO) y de alto compeusto.

Una solución de sustrato mTOR puede preparse en la solución amortiguadora de reacción de la enzima que contiene proteína fluorescente verde 1600 nM marcada con la proteína 1 enlazada al factor 4E de inicio de traducción eucariótico (GFP-4E-BP1) (Invitrogen, Carlsbad, CA) y 28 uM de adenosina trifosfato (ATP) (Calbiochem, Gibbstown, NJ).

La enzima mTOR (Invitrogen, Carlsbad, CA) puede diluirse en la solución amortiguadora de reacción de la enzima hasta una concentración de trabajo de 100 ng/mL.

La enzima puede correrse en placas de ensayo de volumen bajo de 384 pocillos (Corning, Corning, NY). Puede agregarse 2.5 uL de la solución de sustrato que contiene GFP-4E-BP1 y ATP a los pocillos apropiados en la placa de ensayo seguido por 2.5 µL de las diluciones del compuesto. Puede agregarse 5 µL de enzima mTOR

006821

apropiadamente diluida y la reacción se permite que proceda por 1 hora a temperatura ambiente. Las concentraciones de reactivo finales en el ensayo de enzima son 50 ng/mL mTOR, 400 nM GFP-4E-BP1, y 7 μM ATP.

El ensayo de enzima puede terminarse durante la adición de 10 μL de EDTA 20 mM y 4 nM de anticuerpo anti-fosfo-4E-BP1 [T46] etiquetado con Tb (Invitrogen, Carlsbad, CA). La placa de ensayo puede entonces incubarse a temperatura ambiente por 1 hora y los resultados se leen en una lector de placa Tecan Safire II (Tecan, Männedorf, Suiza).

Los datos de actividad para los compuestos probados en el ensayo se proporciona en la Tabla 1 bajo el encabezado de Columna mTOR.

ENSAYO DE CINASA POR FLUORESCENCIA RESUELTA EN TIEMPO HOMOGÉNEA B-RAF (HTRF)

Se estableció un ensayo de cinasa de Fluorescencia Resuelta en Tiempo Homogénea (HTRF) establecido para evaluar la capacidad del compuesto para inhibir la actividad de cinasa B-raf mutante humana en el sustrato MEK1. Para generación IC_{50}, el ensayo comienza cuando 1 μL de una curva de dosis de compuesto 50X en DMSO se agrega a 60 pM de HuBraf V600E recombinante en un volumen final de 40 μl de solución amortiguadora de reacción de cinasa. Después de una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción de cinasa se inicia con la adición de 10 μl de mezcla de sustrato, lo que resulta en una concentración final de 10 μM ATP (Km = alrededor de 20 μM), 100 nM His-Avitag-MEK1 (Δ 32-51, D190N cinasa muerta)

000822

(Km alrededor de 200 nM) en un volumen de reacción final de 50 µl. La concentración final de la solución amortiguadora de reacción de cinasa es Tris-HCl 50 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, glucosa al 0.5%, DTT 0.5 mM, BSA al 0.01%. La reacción de cinasa procede por 60 minutos a temperatura ambiente hasta que la reacción se apaga por la adición de 10 µl de solución amortiguadora de paro/Detección compuesta de solución amortiguadora de reacción de cinasa con la adición de Tween-20 (para una concentración final del 0.1%), Hexocinasa (0.01 unidad), estreptavidina-Aloficocianina (10 nM final), y anticuerpo anti-fosfo-MEK1/2 etiquetado con europio (ser217/221 de Cell Signaling Technology, Danvers, MA.) (final 300 pM). La reacción de detección procede por una hora y se lee en un contador RubyStar (BMG Labtech, Durham, NC). Los IC_{50} para los compuestos de prueba se generan usando software Excel-XLfit. Para el porcentaje de concentración sencillo de ensayos de control (POC; = 100 - porcentaje de inhibición), los compuestos se evaluaron como arriba a una concentración de prueba sencilla de 10 µM de compuesto de prueba. Todos los datos de ensayo se reportan como la media de al menos 2 determinaciones IC_{50} o POC separadas, con N-(3-clorofenil)-4-metil-3-(3-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)benzamida (WO 2005113494A2) usado como un control positivo.

Los datos para los compuestos probados en el ensayo se proporciona en la Tabla 2 titulada ensayo B-raf HTRF Mutante.

SELECCIÓN DE PANEL DE CINASA

Los compuestos se perfilaron usando una plataforma de Lector II LabChip® EZ y un Kit de Ensayo de Selectividad de Cinasa

ProfilerPro (Caliper Lifesciences Inc., Hopkinton, MA). Los compuestos se probaron a una concentración de 1 μM por duplicado, con los datos medios reportados como porcentaje de control (POC).

Los datos obtenidos de esta selección de cinasa se establecen en la Tabla 3 abajo titulada Selección de Panel de Cinasa.

Los datos enseguida muestran que el grupo R^2, particularmente cuando es metilo, en los compuestos de la Fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, proporcionan inesperadamente y sorprendentemente actividad de cinasa de lípido sobre la actividad de proteína cinasa.

TABLA 1

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki μM	mTOR IC_{50} μM	Célula U87 IC_{50} μM
16	>1.5	1.686	
17	>1.5	17.548	
18	22.621	>50	>25
19	5.618	>50	2.369
20	7.277	5.124	5.122
21	3.139	>50	>25

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
22	0.187	7.156	0.146
23	0.013	0.201	0.060
24	0.033	>50	0.227
25	0.107	7.734	0.356
26	0.024	0.535	0.296
27	0.130	>50	0.810
29	0.802	>50	3.013
30	0.008	0.178	0.030
31	0.242	>50	0.305
32	0.191	>50	0.587
33	0.055	>10	0.042
34	1.577	>10	>10
35	0.009	4.763	0.016

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
36	0.004	>10	0.022
37	0.129	>10	0.237
38	0.017	>10	0.145
39	0.055	>10	0.046
40	0.009	>10	0.006
41	0.061	>10	0.239
44	0.104	>10	0.126
46	0.130	6.992	0.079
47	0.036	>50	0.197
48	0.247	>10	0.828
49	0.500	14.240	1.153
50	1.334	5.953	3.073
54	0.160	>10	0.674

000826

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
55	1.411	>50	6.462
56	0.181	0.621	0.727
57	0.036	0.534	0.344
58	0.062	0.292	0.245
61	0.720	>10	3.629
64	0.050	>10	>10
65	0.119		
66	0.062	0.426	0.173
71	0.402	>50	1.190
72	0.033	2.752	8.534
73	0.083	>10	0.554
74	0.011	>10	0.089
75	0.023	0.248	0.179

000827

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
76	0.044	0.924	0.195
77	0.035	0.353	0.167
78	0.022	>10	0.479
79	0.009	>10	0.072
80	0.033	>10	0.305
81	0.042	>10	0.509
82	0.025	>10	0.226
83	0.045	>10	0.700
84	0.097	>10	1.910
85	0.019	>10	0.133
86	0.018	0.346	0.063
87	0.043	1.874	0.209
88	0.007	>10	0.045

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
89	0.042	0.612	0.146
90	0.009	0.743	0.129
91	0.057	>10	0.378
92	0.033	0.714	0.916
93	0.104	3.537	0.929
94	0.181	4.138	1.227
95	0.077	>10	0.272
96	0.035	>10	0.412
97	0.107	>10	0.441
98	0.079	>10	0.297
99	0.023	0.186	0.204
100	0.029	1.149	0.192
101	0.040	2.701	0.293

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
102	0.462	0.035	0.088
103	0.002	0.245	0.028
104	0.003	>10	0.130
105	0.009	0.270	0.159
106	0.012	0.084	0.140
107	0.359	>50	1.544
108	2.725	>50	1.215
109	1.914	>50	0.821
110	0.264	>10	2.415
111	0.252	>10	1.172
112	0.098	>10	0.450
113	0.038	>10	>10
114	0.327	>10	0.660

000830

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
115	0.868	>10	1.765
116	0.059	>10	0.589
117	0.018	>10	>10
118	0.113	>10	0.172
119	0.018	>10	0.653
120	0.097	>10	0.148
121	0.045	>10	0.190
122	0.051	>10	0.725
123	0.102	>10	>10
124	0.282	>10	>10
125	0.504	>10	>10
126	0.145	>10	0.240
127	0.011	>10	0.249

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
128	0.007	>10	0.021
129	0.100	1.344	0.083
130	0.020	>10	0.014
131	0.012	0.268	0.351
132	0.012	0.129	0.147
133	0.031	0.251	0.278
134	0.217	>10	1.247
135	0.120	>10	0.435
136	0.054	0.556	0.124
137	0.040	0.550	0.181
138	0.048	1.397	0.172
139	0.005	>10	0.185
140	0.006	0.476	0.034

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
141	0.002	>10	0.011
142	0.002	>10	0.006
143	0.002	>10	0.006
144	0.007	2.201	0.026
145	0.008	1.719	0.008
146	0.006	3.249	0.007
147	0.004	>10	0.007
148	0.004	>10	0.005
149	0.005	>10	0.053
150	0.001	>10	0.011
151	0.064	5.390	0.143
152	0.010	>10	0.037
153	0.021	>10	0.110

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
154	0.033	3.030	0.079
155	0.009	>10	0.054
156	0.065	>10	0.697
157	0.258	>10	0.227
158	0.007	3.284	0.016
159	0.011	>10	0.011
160	0.505	>10	3.172
161	0.036	>10	0.073
162	0.009	>10	0.030
163	0.007	>10	0.030
164	0.963	>10	>10
165	0.178	>10	2.589
166	0.177	>10	0.902

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
167	0.457	>10	1.162
168	0.610	>10	>10
169	0.017	>10	0.105
170	0.560	>10	0.596
171	0.611	>10	>10
172	0.006	>10	0.058
173	0.060	>10	0.353
174	0.455	>10	>10
175	0.063	>10	>10
176	0.044	>10	0.134
178	0.006	>10	0.050
179	0.063	2.475	0.088
180	0.124	>10	1.569

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
181	0.754	>10	0.562
182	0.344	0.050	0.092
183	0.026	>10	0.446
184	0.070	>10	0.394
185	0.022	>10	0.199
186	0.851	>10	>10
187	0.013	>10	0.018
188	2.082	>10	>10
189	0.409	>10	>10
190	0.002	5.320	0.891
191	0.004	>10	2.133
192	0.691	>10	0.941
193	0.080	>10	0.100

000836

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
194	0.153	>10	>10
195	0.016	>10	>10
196	0.052	1.115	0.322
197	0.033	>10	0.211
198	0.276	>10	0.219
199	0.068	>10	0.227
200	0.180	>10	>10
201	0.094	>10	0.066
202	0.147	>10	0.124
203	0.016	>10	0.562
204	0.040	>10	0.434
205	0.047	0.839	0.384
206	0.068	0.594	0.387

000837

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
209	0.008	1.138	0.062
211	0.017	>10	0.023
215	0.199	>10	0.350
217	0.278	>10	0.389
219	0.093	>10	0.295
220	0.160	>10	0.622
221	0.266	>10	0.219
222	0.153	>10	0.137
223	0.006	>10	0.028
224	0.022	>10	0.046
225	0.135	>10	0.275
226	0.354	>10	0.573
227	0.283	>10	0.151

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
228	0.016	3.578	0.038
229	0.059	>10	0.276
230	0.068	>10	2.474
231	0.446	>10	0.404
232	0.039	3.739	0.078
233	0.041	4.801	0.058
235	0.023	0.726	>10
236	0.004	4.767	>10
237	0.018	>10	0.046
238	0.045	>10	0.245
239	0.396	>10	3.453
240	0.008	0.849	0.043
241	0.043	>10	0.087

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
242	0.015	>10	0.023
243	0.163	1.749	1.524
244	1.459	0.389	1.486
245	0.008	>10	0.019
246	0.019	>10	0.042
247	0.008	>10	0.034
248	0.442	>10	2.295
249	0.021	2.614	0.088
250	0.011	>10	0.046
251	0.008	>10	0.029
252	0.060	>10	0.151
253	0.012	>10	0.280
254	0.067	>10	0.583

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
255	0.004	>10	0.037
256	0.005	>10	0.047
257	0.426	>10	>10
258	0.014	>10	0.192
259	0.081	>10	0.190
260	0.016	0.501	1.033
261	0.069	2.213	2.722
262	0.047	>10	0.180
263	0.643	>10	>10
264	0.005	0.389	0.150
265	0.324	0.471	0.349
266	0.155	0.463	1.105
267	0.369	0.623	0.486

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
268	0.103	0.161	0.739
269	0.033	0.581	0.089
270	0.002	>10	0.007
271	0.003	>10	0.003
272	0.001	>10	0.001
273	0.004	>10	0.013
275	0.032	>10	0.018
276	0.017	>10	0.091
277	0.056	0.517	0.170
278	0.045	>10	0.024
279	0.011	1.778	0.034
280	0.002	>10	0.014
281	0.006	>10	0.016

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
282	0.007	>10	0.026
283	0.003	>10	0.004
284	0.031	>10	0.063
285	0.103	>10	>10
286	0.011	1.950	0.111
287	0.020	>10	0.204
288	0.045	0.239	0.033
289	0.060	0.326	0.111
290	0.024	0.202	0.045
291	0.037	>10	0.007
292	0.044	4.015	0.020
293	0.004	0.252	0.024
294	0.012	>10	0.090

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
295	0.003	>10	0.006
296	0.018	>10	0.051
297	0.001	>10	0.009
298	0.004	0.242	0.023
299	0.061	>10	0.045
300	0.074	>10	0.017
301	0.110	4.875	0.070
302	0.024	>10	0.203
303	0.807	>10	>10
304	0.029	0.444	0.146
305	0.002	>10	0.001
306	0.001	>10	0.003
307	0.260	3.882	>10

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
308	0.019	1.892	0.060
309	0.044	2.674	0.046
310	0.036	0.127	0.065
311	0.008	>10	0.037
312	0.002	>10	0.022
312 primera elución	0.009	>10	0.031
312 Segunda elución	0.007	>10	0.025
313	0.007	>10	>10
314	0.017	2.231	0.034
315	0.027	>10	0.031
316	0.002	>10	0.001
317	0.018	>10	0.012
318	0.032	>10	0.044

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
319	0.021	1.579	0.052
320	0.124	0.263	0.061
321	0.034	3.093	0.080
322	0.086	0.599	0.051
323	0.034	0.379	0.046
324	0.059	1.085	0.106
325	0.006	>10	0.026
326	0.068	>10	0.057
327	0.069	0.917	0.146
328	0.002	0.026	0.001
329	0.010	>10	0.095
330	0.007	0.050	0.004
331	0.014	0.064	0.006

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
332	0.004	0.154	0.005
333	0.007	0.523	0.004
334	0.011	0.585	0.008
335	0.005	0.051	0.008
336	0.055	1.416	0.036
337	0.098	>10	0.021
338	0.005	0.017	0.046
339	0.003	0.046	0.045
340	0.004	0.081	0.014
341	0.019	>10	0.017
342	0.025	0.474	0.008
343	0.005	>10	0.015
344	0.005	>10	0.014

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
345	0.013	>10	0.035
346	0.377	>10	>10
347	0.075	>10	0.108
348	0.207	>10	0.146
349	0.059	>10	0.013
350	0.019	5.490	0.007
351	0.009	>10	0.070
352	0.023	2.540	0.097
353	0.015	2.125	0.071
354	0.012	5.999	0.037
355	0.191	>10	1.156
356	0.058	7.120	0.766
357	0.014	>10	0.083

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
358	0.024	1.745	0.121
359	0.045	2.990	0.090
360	0.011	>10	0.012
361	0.024	>10	0.031
362	0.002	1.209	0.010
363	0.015	>10	0.031
364	0.005	>10	0.007
365	0.006	0.345	0.048
366	0.014	0.416	0.040
367	0.044	0.420	0.246
368	0.270	0.262	0.117
369	0.008	0.472	0.009
370	0.010	0.700	0.003

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
371	0.007	0.322	0.019
372	0.005	0.339	0.004
373	0.006	0.315	0.001
374	0.015	0.388	0.007
375	0.152	3.298	0.175
376	0.071	1.942	0.267
377	0.279	>10	0.364
378	0.085	>10	0.095
379	0.012	3.847	0.046
380	0.059	0.264	0.016
381	0.018	5.394	0.040
382	0.015	3.190	0.023
383	0.007	>10	0.008

Ejemplo	PI3Kα AlphaScreen® Ki µM	mTOR IC_{50} µM	Célula U87 IC_{50} µM
384	0.002	0.163	0.024

TABLA 2

Ensayo de mutante B-raf HTRF Porcentaje de Control (POC) a 10µM de concentración de compuesto		
Ejemplo	Media POC n=2	IC_{50}
16	42	>1
17	38	>1
18	3	0.15
19	7	0.142
20	72	
22	118	
23	100	
24	94	
25	95	
26	84	
27	110	
30	92	
31	97	
32	107	
33	94	
35	98	
41	96	
44	94	
46	68	

Ensayo de mutante B-raf HTRF Porcentaje de Control (POC) a 10μM de concentración de compuesto		
Ejemplo	Media POC n=2	IC_{50}
47	91	
48	100	
50	87	
55	103	
56	58	>1
57	87	
58	97	
61	66	
64	107	
65	85	
66	103	
71	75	
72	77	
73	108	
74	111	
75	94	
76	108	
84	97	
85	90	
89	102	
90	99	
97	96	
107	62	>1
109	35	>1

TABLA 3

Selección de Panel de Cinasa POC (Porcentaje de control) a 1μM de concentración de compuesto							
Ejemplo	MAPKAPK2	AURORA A	PKC zeta	RSK1	PRAK	ERK1	PKD2
18	93	84	102	96	95	104	97
19	90	24	98	87	84	93	97
20	100	96	99	97	99	96	100
22	98	102	98	100	106	99	99
23	99	112	102	103	97	104	104
27	101	78	99	89	98	100	102
30	103	100	110	103	112	93	98
35	100	100	98	93	96	99	97
46	98	31	198	100	111	92	106
47	101	85	102	105	103	103	113
57	99	99	100	97	100	100	97
58	96	94	142	94	84	101	92
74	100	102	94	100	97	99	99
89	100	108	109	99	99	100	100
103	100	100	98	100	103	101	87

Ejemplo	CK1 delta	CHK1	ABL	FYN	LYN	CHK2	cMET
18	35	97	77	86	81	94	104
19	72	83	19	33	50	18	89
20	93	104	99	101	92	103	106
22	91	103	103	103	108	102	106
23	70	105	97	96	101	101	104
27	43	103	104	98	91	97	95
30	95	96	98	97	100	106	101
35	102	101	93	95	107	100	102
46	91	98	97	101	96	101	104
47	69	92	81	87	55	99	102
57	55	106	94	103	95	98	100
58	104	101	99	103	100	99	103
74	97	101	103	104	97	98	102
89	98	99	107	99	96	97	102
103	120	107	95	97	97	94	94

Ejemplo	LCK	SRC	GSK3 beta	ERK2	PKA alpha	AKT2	INSR
18	72	93	92	96	97	93	90

Selección de Panel de Cinasa

POC (Porcentaje de control) a 1μM de concentración de compuesto

Ejemplo	MAPKAPK2	AURORA A	PKC zeta	RSK1	PRAK	ERK1	PKD2
19	70	23	79	94	70	110	88
20	101	95	95	101	97	92	97
22	97	101	94	103	97	97	96
23	97	99	96	103	99	112	98
27	101	89	80	97	84	95	71
30	102	103	104	102	100	105	102
35	94	97	102	104	96	101	99
46	96	96	95	116	102	110	98
47	61	79	97	104	16	74	99
57	96	93	101	97	100	98	94
58	98	102	101	103	96	96	104
74	98	99	100	101	102	96	96
89	101	101	100	106	99	93	97
103	92	89	96	94	99	89	95

Ejemplo	p38 alpha	AKT1	MSK1	PKC beta2	ROCK2	CDK2	MST2
18	86	103	97	91	98	91	96
19	86	94	106	94	104	90	82
20	93	105	93	104	101	96	95
22	101	102	103	96	94	107	98
23	104	103	112	92	101	106	101
27	104	98	94	166	95	84	84
30	99	102	90	94	98	101	98
35	100	98	110	90	101	103	101
46	96	93	103	96	94	97	96
47	91	50	76	100	93	93	101
57	100	102	101	97	95	95	95
58	98	106	98	161	100	99	100
74	101	109	98	94	101	96	98
89	100	102	91	94	101	96	98
103	92	94	101	100	106	100	98

Ejemplo	PKGa2	PAK2	IGF1R	FGFR1	MARK1	CAMK2	PIM2
18	90	96	64	62	112	90	101
19	93	105	94	51	95	84	105
20	98	103	93	94	108	111	105
22	93	99	97	96	109	118	97
23	87	96	101	99	97	108	99

Selección de Panel de Cinasa

POC (Porcentaje de control) a 1μM de concentración de compuesto

Ejemplo	MAPKAPK2	AURORA A	PKC zeta	RSK1	PRAK	ERK1	PKD2
27	90	99	41	94	102	116	106
30	98	105	80	99	98	103	99
35	99	104	96	90	92	101	98
46	95	95	78	98	102	105	99
47	80	99	82	94	107	126	104
57	98	95	77	95	99	109	94
58	97	102	92	94	146	103	94
74	92	94	93	99	111	106	92
89	87	97	98	97	92	108	93
103	98	98	91	100	131	95	96

Ejemplo	BTK	TAK1	DYRK1a	CAMK4	AMPK	FLT3	HGK
18	99	97	59	71	83	106	92
19	75	90	66	77	57	25	50
20	98	99	102	100	93	120	94
22	99	99	96	95	92	105	97
23	100	102	93	98	98	106	99
27	99	102	92	56	83	73	91
30	97	99	93	94	91	99	96
35	97	98	98	98	98	103	97
46	98	98	96	96	91	99	104
47	93	106	82	91	87	89	91
57	98	97	91	93	92	92	93
58	102	107	93	95	99	112	104
74	99	98	100	95	100	122	94
89	102	93	88	109	91	95	95
103	97	115	83	95	102	85	85

Ejemplo	KDR	cRAF	p70S6K	SGK1	SYK
18	89	1	98	97	63
19	29	56	91	88	15
20	93	59	104	95	107
22	106	98	74	99	96
23	105	108	112	102	110
27	81	95	91	85	83
30	102	95	97	93	106
35	102	94	94	93	102
46	90	91	90	89	104

Selección de Panel de Cinasa POC (Porcentaje de control) a 1μM de concentración de compuesto							
Ejemplo	MAPKAPK2	AURORA A	PKC zeta	RSK1	PRAK	ERK1	PKD2
47	86	56	60	89	95		
57	90	100	94	92	100		
58	93	99	98	97	86		
74	97	101	98	108	97		
89	92	99	89	92	80		
103	91	100	109	96	99		

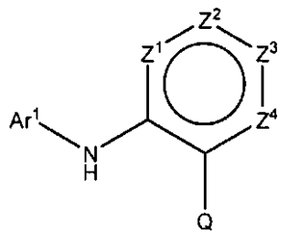
blanco = no determinado

Cabe señalar que si un ensayo se corre más de una vez el número de arriba representa un promedio de los resultados de cada experimento.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



I

caracterizado porque Ar^1 es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 hasta 10 miembros que puede contener desde cero hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y cuyo anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, oxo, $-OCHF_2$, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$,

$-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

Y es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 miembros o anillo bicíclico de 6, 7, 8, 9, ó 10 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, el cual está sustituido con 0, 1, ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$;

cada R^a es independientemente hidrógeno o R^b;

cada R^b es independientemente fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{4-8}, o cicloalquilo C_{3-8}, en donde el fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{4-8} o cicloalquilo C_{3-8} está sustituido por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo,-OH, $-S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, -Oalquilo C_{1-4}, $-NH_2$, -CN, o $-NR^aR^a$;

cada R^c es independientemente hidrógeno, $-OR^a$, $-NR^aR^a$, $-CF_3$, alquilo C_{1-6}, o el grupo CR^cR^c puede formar un anillo de cicloalquilo C_{3-8};

cada n es independientemente 0, 1, 2, ó 3;

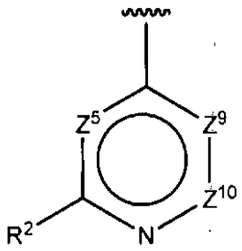
cada Z^1, Z^2, Z^3 ó Z^4 está independientemente seleccionado de N, NR ó CR; ó Z^1 y Z^2, Z^2 y Z^3, ó Z^3 y Z^4, cuando NR ó CR, puede formar un anillo de 5 ó 6 miembros cuando los dos Rs se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales se enlazan, y el anillo puede contener desde cero hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y el anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CH_2)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heterocicloalquilo C_{4-8}, arilo C_{6-8} ó heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$,

$-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno, oxo, haloalquilo C_{1-4}, halo, $-OCHF_2$, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-(CR^aR^a)nOR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cCR^c)_nO(CR^cCR^c)_nCF_3$, $-(CR^cCR^c)_nN(CR^cR^c)_nOR^a$, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo C_{6-8}, heterocicloalquilo C_{4-8}, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, oxo, alquilo C_{1-6}, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$,

$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, $-(CR^aR^a)n$ cicloalquilo C_{3-8}, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

Q es



R^2 es metilo o etilo;

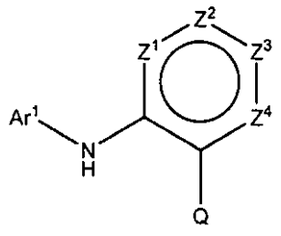
Z^5 es N o CR^c;

Z^9 es N, NR ó CR;

Z^{10} es N, NR, ó CR, ó Z^9 y Z^{10} puede formar un anillo de 5 ó 6 miembros cuando los dos Rs se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales se enlazan, y el anillo puede contener desde cero hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y el anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, -

$(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo C_{4-8}, arilo C_{6-8} ó heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$; y el grupo NR^aR^a, ya sea solo o una parte de un grupo más grande, puede ser un anillo heterocíclico de 4 hasta 6 miembros en donde los dos R^as tomados junto con el átomo de nitrógeno a los cuales se enlazan forman un anillo que puede tener desde cero hasta un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y el anillo puede estar sustituido o no sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-OR^c$, $-OC(=O)R^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-S(=O)_2NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, ó -alquinilo C_{2-6}.

2. Un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



I

caracterizado porque Ar^1 es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 hasta 10 miembros que puede contener desde cero hasta cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y cuyo anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemehte seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

Y es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 miembros o 6, 7, 8, 9, ó 10 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente

seleccionados de N, O y S, el cual está sustituido con 0, 1, ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$ o $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$;

cada R^a es independientemente hidrógeno ó R^b;

cada R^b es independientemente fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8}, en donde El fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} está sustituido por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, -Oalquilo C_{1-4}, $-NH_2$, -CN, o $-NR^aR^a$;

cada R^c es independientemente hidrógeno ó alquilo C_{1-6};

cada n es independientemente 0, 1, 2, ó 3;

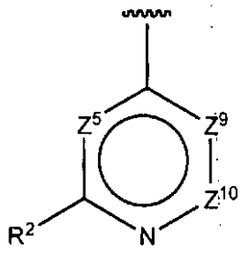
cada Z^1, Z^2, Z^3 ó Z^4 está independientemente seleccionado de N, NR ó CR; ó Z^1 y Z^2, Z^2 y Z^3, ó Z^3 y Z^4, cuando NR ó CR, puede formar un anillo de 5 ó 6 miembros cuando los dos Rs se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales se enlazan, y el anillo puede contener desde cero hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y el anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$,

$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{3-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CH_2)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-8} o heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

cada R está independientemente seleccionado de hidrógeno haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$,

$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{3-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-8} o heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, o $-(CR^aR^a)_nOR^a$;

Q es



R^2 es metilo o etilo;

Z^5 es N ó CR^c;

Z^9 es N, NR ó CR;

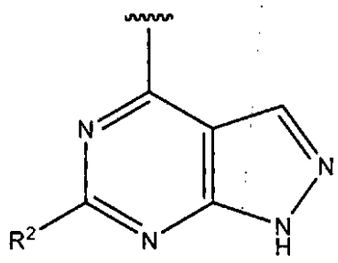
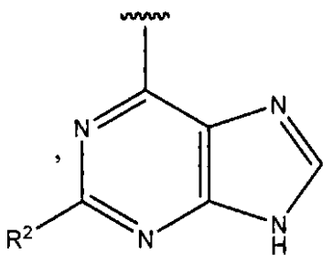
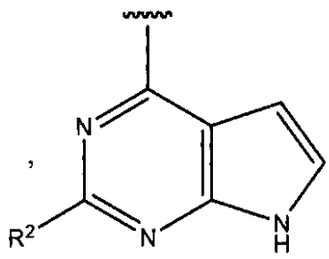
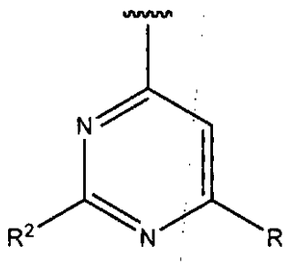
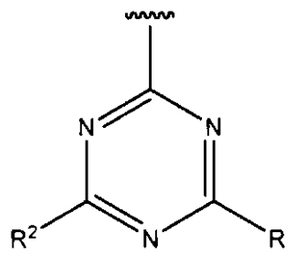
Z^{10} es N, NR, ó CR, o Z^9 y Z^{10} puede formar un anillo de 5 ó 6 miembros cuando los dos Rs se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales se enlazan, y el anillo puede

contener desde cero hasta tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, N ó S, y el anillo puede estar no sustituido o sustituido con grupos independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, -CN, nitro, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, -O-alquilo $C_{1-6}N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{3-8}, $-(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}, en donde alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heterocicloalquilo C_{3-8}, arilo C_{6-8} o heteroarilo C_{5-8} se sustituyen por 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, -Oalquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, -Oalquilo $C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$alquilo $C_{2-6}OR^a$, $-N(R^a)(CR^aR^a)_n$-Y, $-(CR^aR^a)_n$Y, ó $-(CR^aR^a)_nOR^a$; y

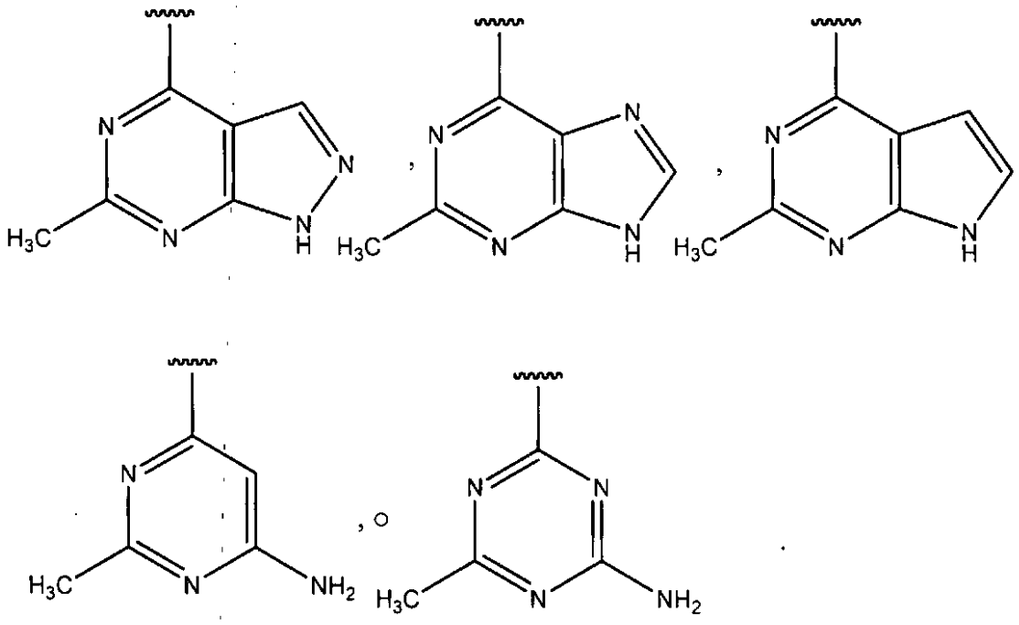
el grupo NR^aR^a, ya sea solo o una parte de un grupo más grande, puede ser un anillo heterocíclico de 4 hasta 6 miembros

en donde los dos R^as tomados junto con el átomo de nitrógeno a los cuales se enlazan forman un anillo que puede tener desde cero hasta un heteroátomo adicional seleccionado de N, O ó S, y el anillo puede estar sustituido o no sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, -CN, nitro, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-OR^c$, $-OC(=O)R^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-S(=O)_2NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, o -alquinilo C_{2-6}.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es



5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CR.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CH.

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Z^1, Z^2 y Z^4 son CR; y Z^3 es N.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Z^1 es N; Z^2 y Z^3 son CR; y Z^4 es N.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Z^1 es N; Z^2 y Z^4 son CH; y Z^3 es CR.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del

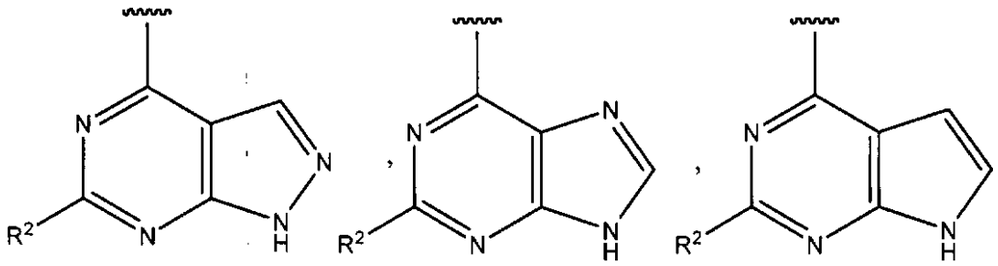
mismo, caracterizado porque Z^1 es N; Z^2 y Z^4 son CH; Z^3 es CR; y R es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo sustituido C_{1-6}, halo, haloalquilo C_{1-4}, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8}, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8}, $-(CR^cR^c)_n$heterocicloalquilo sustituido C_{4-8}, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8} sustituido, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$arilo C_{6-8} sustituido, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$heteroarilo C_{5-8} sustituido, alquenilo C_{2-6}, o $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$.

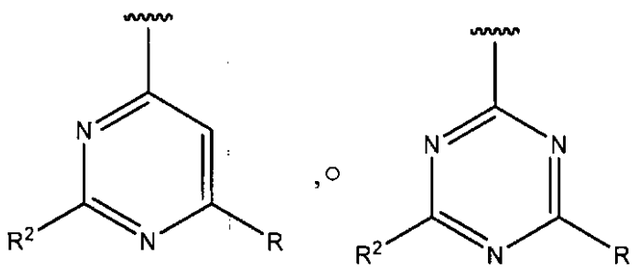
11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo o indazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo o indazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido con grupos seleccionados de $-OR^a$, halo, $-NR^aR^a$, haloalquilo C_{1-4}, $-N(R^a)C(=O)R^b$, ó $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es

000870



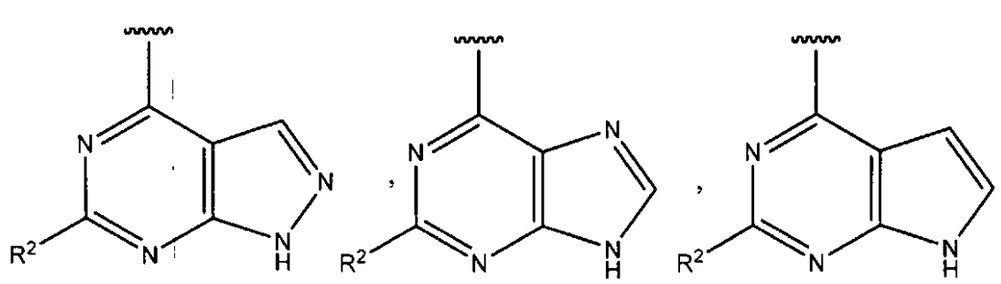


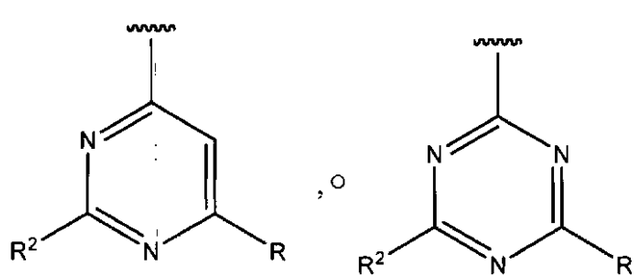
; y

Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CR; y

Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo o indazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es





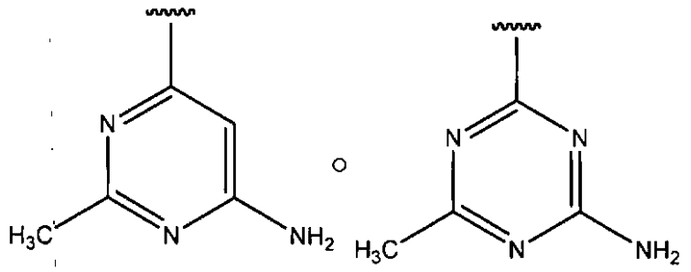
;

Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CH; y

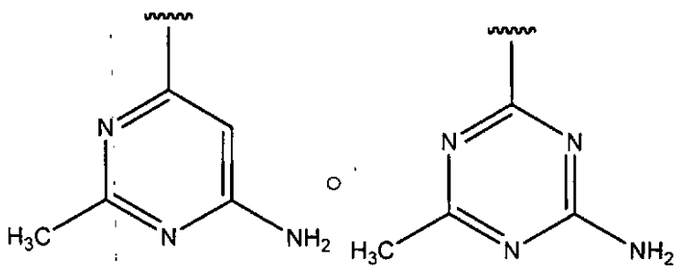
Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo o indazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5 hasta 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^2 es metilo.

16. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5 hasta 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es



17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es

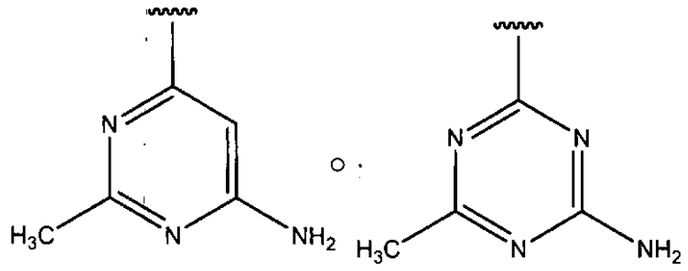


;

Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CR; y

Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo o indazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

18. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es



;

Z^1 es N;

Z^2 y Z^4 son CH;

Ar^1 es piridilo sustituido; y

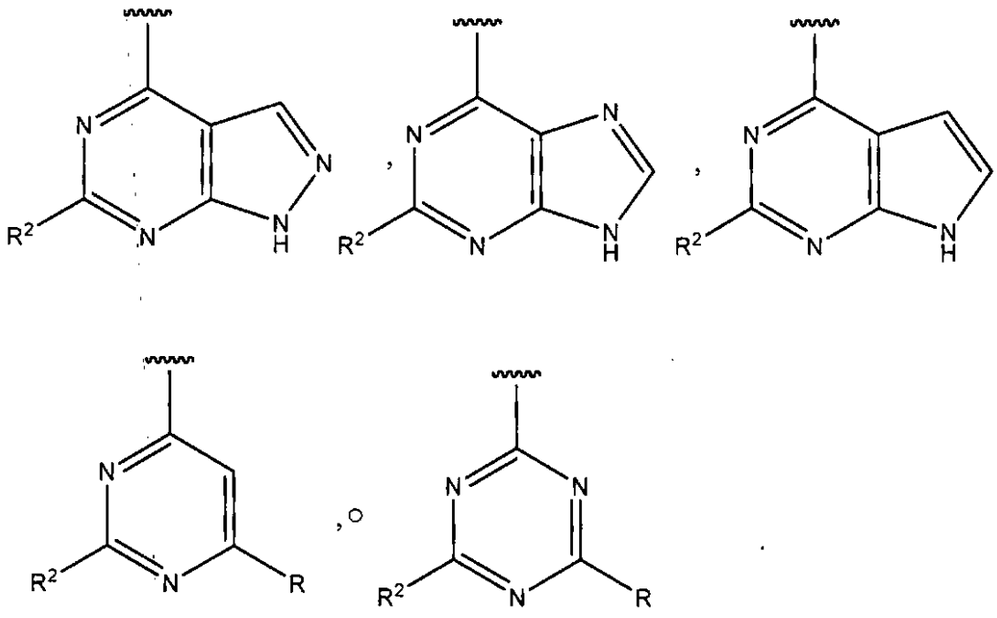
Z^3 es CR.

19. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, o benzotiadiazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

20. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, o benzotiadiazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido con grupos seleccionado de $-OR^a$, halo, $-NR^aR^a$, haloalquilo C_{1-4}, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$,

$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ o $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$.

21. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es

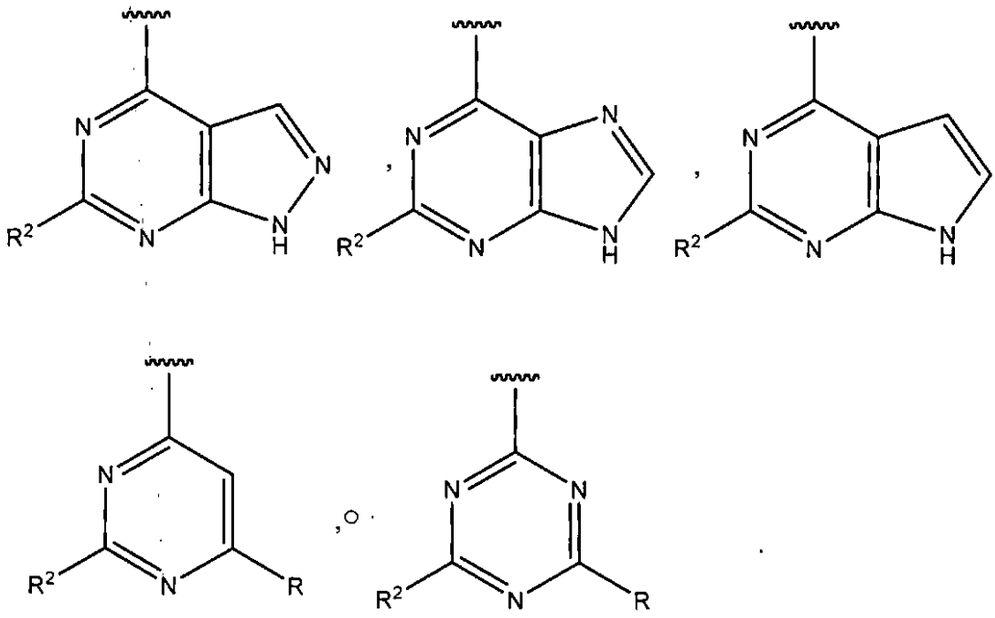


;

Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CR; y

Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, o benzotiadiazolilo.

22. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es

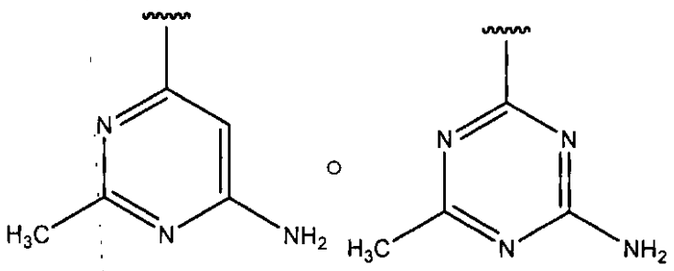


;

Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CH; y

Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, o benzotiadiazolilo.

23. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque Q es



;

Z^1 es N; y Z^2, Z^3 y Z^4 son CR; y

Ar^1 es seleccionado de pirazolilo, indolilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, o benzotiadiazolilo, que puede estar no sustituido o sustituido.

24. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, caracterizado porque se selecciona de:

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-1H-indol-4-amina;

3-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)fenol;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

3-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)fenol;

N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(3-(6-amino-5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

3-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)fenol;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

metil-6-(5-metil-2-(piridin-3-ilamino)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-metoxi-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-amina;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-

(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

4-metil-6-(5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina;

4-metil-6-(5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(pirimidin-5-ilamino)piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo[d]oxazol-6-amina;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(morfolinometil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metilpiridin-2-il)-1H-indol-4-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metilpiridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

4-(5-bromo-2-(4-metoxifenilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(6-etoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina;

4-(2-(6-cloropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-

triazin-2-amina;

N-(3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indol-4-amina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

N-(5-cloro-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(5-bromo-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

2-metoxi-N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)pirimidin-5-amina;

N-(5-((4-metoxibenciloxi)metil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-il)-1H-indol-4-amina;

(6-(1H-indazol-4-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metanol;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-vinilpiridin-2-amina;

5-etil-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

2-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)etanol;

(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metanol;

5-((4-metoxifenilamino)metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

5-((3-metoxifenilamino)metil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-3-ilamino)metil)piridin-2-amina;

N-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piridazin-3-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-4-ilamino)metil)piridin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((piridin-2-ilamino)metil)piridin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((fenilamino)metil)piridin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-amina;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-amina;

4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida;

4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida;

1-(4-((6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)etanona;

N5-(4-metoxifenil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N5-bencil-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-N5-fenilpiridin-2,5-diamina;

N5-(2-metoxietil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N5-etil-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N5-(4-metoxibencil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N5-(3-metoxifenil)-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2,5-diamina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-morfolinopiridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

1-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)pirrolidin-3-ol;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-amina;

((2S)-1-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol;

((2R)-1-(6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol;

N-(4-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)acetamida;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-amina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(5-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-ilamino)piridin-2-il)acetamida;

N5-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)piridin-2-il)piridin-2,5-diamina;

N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)-1H-indazol-4-amina;

N-(6-(4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-il)acetamida;

N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)-1H-indol-4-amina;

N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-4-il)-1H-indazol-4-amina;

6-metoxi-N-(3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-4-il)piridin-3-amina;

N-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)pirazin-2-il)-1H-indazol-4-amina; o

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)quinolin-2-amina.

25. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque se selecciona de:

4-(3-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-pirazinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(3-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-4-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

6-(3-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-pirazinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

4-(4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N4-(6-metoxi-3-piridinil)-2,4-pirimidindiamina;

4-(2-metoxi-4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-(4-morfolinil)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N4-(6-metoxi-3-piridinil)-N2,N2-dimetil-2,4-pirimidindiamina;

4-(4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-(1-pirrolidinil)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-(1-piperidinil)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-2-(4-piridinil)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(4-fluorofenil)-4-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-pirimidinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N2-ciclopentil-N4-(6-metoxi-3-piridinil)-2,4-pirimidindiamina;

5-cloro-N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinamina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-1,3-benzoxazol-5-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(4-morfolinilmetil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-5-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-morfolinilmetil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-

il)-3-piridinil)-2,2-dimetil-1-propanol;

(1S)-1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)-2,2-dimetil-1-propanol;

(1R)-1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)-2,2-dimetil-1-propanol;

5-((tert-butilamino)metil)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinamina;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-5-(((1-metiletil)amino)metil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinamina;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(((2-piridinilmetil)amino)metil)-2-piridinamina;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(((4-piridinilmetil)amino)metil)-2-piridinamina;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(((3-piridinilmetil)amino)metil)-2-piridinamina;

(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)(4-(metilsulfonil)fenil)metanol;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-2-piridinamina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-(metilsulfonil)bencil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1S)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1S)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)carbonil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(2-metoxietil)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridincarboxamida;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-

piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-3-morfolinona;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1-(metilsulfonil)-4-piperidinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-bencil-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-metil-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(((2R)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-N,N-dimetil-1-piperazincarboxamida;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((5-fluoro-6-hidroxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-N,N-dimetil-1-piperazincarboxamida;

5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)amino)-3-fluoro-2-piridinol;

4-(2-((5-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-N,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)-2-metil-1,3-benzoxazol-5-amina;

4-(2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6'-metoxi-N-(6-metoxi-3-piridinil)-3,3'-bipiridin-6-amina;

4-(2-((3,4-dimetoxifenil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)-2-metil-6-quinolinamina;

5'-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-2,3'-bipiridin-6'-amina;

4-(2-((5-cloro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-metil-6-(2-((5-metil-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)-2,4'-bipiridin-6-amina;

1-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)carbonil)-4-piperidinol;

6-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metanol;

3-(6-amino-2-metil-4-pirimidinil)-N-1H-indazol-4-il-2-quinoxalinamina;

N-(2-cloro-4-((3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinil)amino)fenil)acetamida;

N-(4-((3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinil)amino)fenil)ciclopropancarboxamida;

N-(5-metoxi-3-piridinil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-2-piridinamina;

4-(5-cloro-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-fluoro-2-((5-fluoro-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridincarbaldehído;

4-(5-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-cloro-2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-N-(2-metoxietil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

1-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-2-piridinil)-3-fenilurea;

1-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-2-piridinil)-3-(3-fluorofenil)urea;

1-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-2-piridinil)-3-(1-metiletil)urea;

N-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloro-2-piridinil)amino)-2-piridinil)acetamida;

(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloro-2-piridinil)amino)-2-piridinil)carbamato de metilo;

1-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloro-2-piridinil)amino)-2-piridinil)-3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)urea;

N-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)amino)-2-piridinil)acetamida;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-6-metil-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-6-(4-morfolinilmetil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-3-piridinil)amino)-6-metil-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-tiomorfolinilmetil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1-oxido-4-tiomorfolinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina;

((3S)-1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)-3-pirrolidinil)metanol;

(3S)-1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)-3-pirrolidinol;

(3R)-1-(6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(2-metil-9H-purin-6-il)-3-piridinil)-3-pirrolidinol;

4-(2-((2-metoxi-5-pirimidinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-N,N-dimetil-1-piperazinsulfonamida;

1-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-4-piperidinol;

((3R)-1-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-3-pirrolidinil)metanol;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(((3S)-3-metil-4-morfolinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-(1-azetidinilmetil)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-pirrolidinilmetil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-piperidinilmetil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((3-(metilsulfonil)-1-azetidinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperidinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-(((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)amino)etanol;

(2R)-2-(((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)amino)-1-propanol;

4-(5-(((2-metoxietil)amino)metil)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(((3R,S)-3-(metilsulfonil)-1-pirrolidinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-

triazin-2-amina;

1-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-3-azetidinol;

2-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-2,5,7-triazaespiro[3.4]octano-6,8-diona;

4-(5-((3-amino-1-azetidinil)metil)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(1-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-3-azetidinil)metansulfonamida;

4-(5-(5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-ilmetil)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)(hidroxi)metil)-4-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)(hidroxi)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida;

4-(amino(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida;

3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-2-quinolinamina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)fenil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-

(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-5-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-6-amina;

4-(2-((5-fluoro-3-piridinil)amino)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-metil-6-(5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-(1H-pirazol-4-ilamino)-3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-amina;

4-metil-6-(5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridinil)-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-6-fluoro-1H-indazol-4-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((3,4-difluorofenil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-1',2',3',6'-tetrahidro-3,4'-bipiridin-6-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1H-pirazol-4-il)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-6'-metil-3,3'-bipiridin-6-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(4-piridazinil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5'-fluoro-N-(6-metoxi-3-piridinil)-3,3'-bipiridin-6-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(6-metoxi-3-piridinil)-2,3'-bipiridin-6-amina;

5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-N-(5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)-2,3'-bipiridin-6-amina;

4-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-cloro-2-((5-fluoro-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-3-piridinil)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-6-(2-metoxietoxi)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)-1H-benzimidazol-5-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-piperazinilmetil)-2-piridinil)-1H-benzimidazol-5-amina;

4-(5-(difluorometoxi)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-2(1H)-piridinona;

N-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencensulfonamida;

N5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)-2-cloro-3,5-piridindiamina;

N-(4-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloro-2-

piridinil)amino)-2-fluorofenil)acetamida;

N-(4-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)amino)-2-fluorofenil)acetamida;

N-(4-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-2-piridinil)amino)fenil)acetamida;

(1R,S)-1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-2,2,2-trifluoroetanol;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)metil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1S)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-2-propanol;

6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1S)-1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

4-(5-(1-amino-1-metiletil)-2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-(1-amino-1-metiletil)-2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-metil-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-metil-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-metil-1-(4-morfolinil)etil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-((6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)ciclopropil)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(s)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-

triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina; o

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina.

26. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque se selecciona de:

6-(3-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)pirazin-2-il)-2-metilpirimidin-4-amina;

2-(6-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)propan-2-ol;

1-(6-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)etanona;

6-(3-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)pirazin-2-il)-2-metilpirimidin-4-amina;

(R)-N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)-5-fluoroquinolin-7-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina;

4-(1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)piridin-3-il)etil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-

amina;

(R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-morfolinoetil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-5-amina;

4-(1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida;

N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5-((S)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)piridin-2-amina;

(R)-N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-9H-purin-6-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-amina;

1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)ciclopropanol;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(isopropilamino)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-(1-aminociclopropil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-(3-aminopentan-3-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(5-isopropil-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-

(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(5-(etilsulfonil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(5-((3-(6-amino-2-metil-4-pirimidinil)-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)metansulfonamida;

6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

6-(2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-5-((1R)-1-((2S)-2-metil-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)etil)-3-piridinil)-2-metil-4-pirimidinamina;

N-(5-((3-(6-amino-2-metil-4-pirimidinil)-2-pirazinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)metansulfonamida;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(6-cloropiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-2-il)quinolin-7-amina;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-1-ol;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((4-

(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanolejemplo;

(S)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((3-metilmorfolino)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(6-cloropiridin-3-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(S)-4-(2-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)-5-((2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

4-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol;

(S)-1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol;

4-(5-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-2-(6-metoxipiridin-3-

ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)isoquinolin-7-amina;

4-(5-(1-aminoetil)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloropiridin-2-ilamino)-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxipiridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

N'-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxi-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)-n,n-dimetilsulfamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

N'-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(4-morfolinilmetil)-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)-n,n-dimetilsulfamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxipiridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)morfolin-4-sulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-ilamino)-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-2-metoxipiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(2-cloro-5-(3-(2-metil-9h-purin-6-il)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)metansulfonamida;

N-(2-cloro-5-(3-(2-metil-9h-purin-6-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)metansulfonamida;

N'-(2-cloro-5-((3-(2-metil-9h-purin-6-il)-5-(1-(4-morfolinil)etil)-2-piridinil)amino)-3-piridinil)-n,n-dimetilsulfamida;

(R)-4-(2-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

4-(5-(3,6-dihidro-2h-piran-4-il)-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

2-(5-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

Ácido 2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropanoico;

1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropan-1,2-diol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)etanol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5,6-dimetoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

3-clorobenzoato de 1-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropilo;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-(metilsulfonil)piridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

2-(5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-(fenilsulfonil)piridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-ol;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-N-metilpiperazin-1-carboxamida;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilaamino)piridin-3-il)metil)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxamida;

4-((5-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)metil)-N-ciclopropil-N-metilpiperazin-1-carboxamida;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((R)-1-((R)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((S)-1-((R)-2-

metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(2-metoxipirimidin-5-ilamino)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

4-(2-(6-cloropiridin-3-ilamino)-5-((R)-1-((S)-2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

(R)-4-(2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-((3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)ciclopropansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)morfolin-4-sulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)-N-isopropil-N-metilaminosulfamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxipiridin-2-il)-2-cloropiridin-3,5-diamina;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

(R)-N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

(S)-N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

(R)-N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

(S)-N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

N-(5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(5-(3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloropiridin-2-ilamino)-2-metilpiridin-3-il)metansulfonamida;

N-(2-cloro-5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

N-(5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-vinilpiridin-2-ilamino)-2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida;

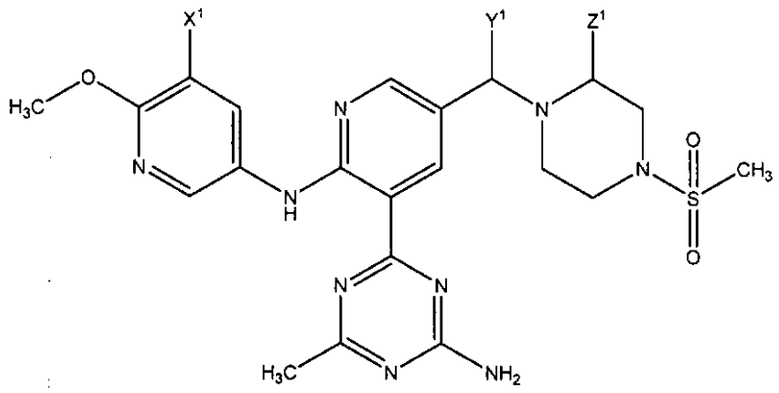
(R)-N-(2-cloro-5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

(S)-N-(2-cloro-5-(3-(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-5-(1-morfolinoetil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-N,N-dimetilaminosulfamida;

4-(5-((1,1-dioxidohexahidro-5h-isotiazolo[2,3-a]pirazin-5-il)metil)-2-((5-fluoro-6-metoxi-3-piridinil)amino)-3-piridinil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina; o

N'-(5-((3-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-5-cloro-2-piridinil)amino)-2-cloro-3-piridinil)-N,N-dimetilsulfamida.

27. Un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



II

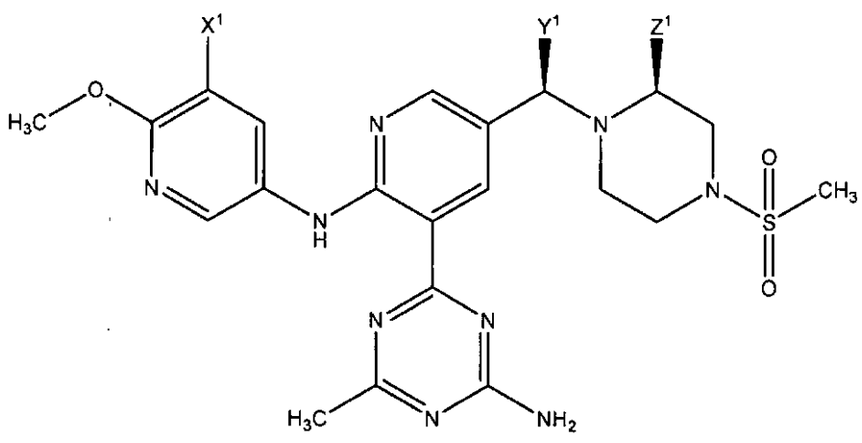
caracterizado porque X^1 es flúor o hidrógeno;

Y^1 es hidrógeno o metilo; y

Z^1 es hidrógeno o metilo.

28. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque X^1 es flúor; Y^1 es hidrógeno o metilo; y Z^1 es hidrógeno o metilo.

29. Un compuesto de la Fórmula IIa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



IIa

caracterizado porque X^1 es flúor o hidrógeno;

Y^1 es hidrógeno o metilo; y

Z^1 es hidrógeno o metilo.

30. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque X^1 es flúor; Y^1 es hidrógeno o metilo; y Z^1 es hidrógeno o metilo.

31. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende: un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

32. Un método para tratar melanoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de próstata, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crónica, o cáncer de tiroides, el método caracterizado porque comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

000905

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 November 2010 (04.11.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/126895 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/52* (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/032593

(22) International Filing Date:
27 April 2010 (27.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/173,520 28 April 2009 (28.04.2009) US
61/258,532 5 November 2009 (05.11.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **AMGEN INC.** [US/US]; One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799 (US).

(72) Inventors; and

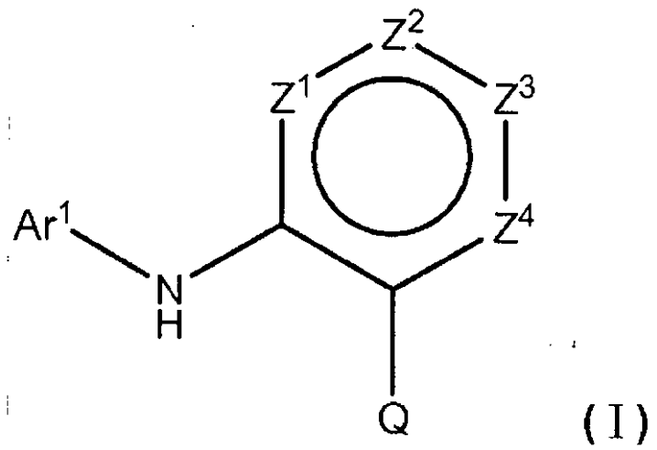
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ANDREWS, Kristin** [US/US]; 3154 Foxtail Court, Thousand Oaks, CA 91362 (US). **BO, Yunxin, Y.** [CN/US]; 419 Calle Veracruz, Thousand Oaks, CA 91320 (US). **BOOKER, Shon** [US/US]; 71 McAfee Court, Thousand Oaks, CA 91360 (US). **CEE, Victor, J.** [US/US]; 2881 Capella Way, Thousand Oaks, CA 91362 (US). **D'ANGELO, Noel** [US/US]; 658 Warwick Avenue, Thousand Oaks, CA 91360 (US). **HERBERICH, Bradley, J.** [US/US]; 1197 Ramona Dr., Newbury Park, CA 91320 (US). **HONG, Fang-Tsao** [—/US]; 822 Lynnmere Drive, Thousand Oaks, CA 91360 (US). **JACKSON, Claire, L., M.** [CA/US]; 1922 Deerfield Street, Thousand Oaks, CA 91362 (US). **LANMAN, Brian, A.** [US/US]; 762 Deer Run Lane #246, Oak Park, CA 91377 (US). **LIAO, Hongyu** [CN/US]; 751 Warwick Avenue, Thousand Oaks, CA 91360 (US). **LIU, Longbin** [US/US]; 753 Rushing Creek Place, Thousand Oaks, CA 91360 (US). **NISHIMURA, Nobuko** [JP/US]; 24050 Arminta Street, West Hills, CA 91304 (US). **NORMAN, Mark, H.** [US/US]; 130 Venus Street, Thousand Oaks, CA 91360 (US). **PETTUS, Liping, H.** [US/US]; 3309 Big Cloud Circle, Thousand Oaks, CA 91360 (US). **REED, Anthony, B.** [US/US]; 3101 Peninsula Road #304, Oxnard, CA 93035 (US). **SMITH, Adrian, L.** [GB/US]; 106 Golden Glen Drive, Simi Valley, CA 93065 (US). **TADESSE, Seifu** [US/US]; 130 Marblehead Street, Simi Valley, CA 93065 (US). **TAMAYO, Nuria, A.** [US/US]; 4394 Camino de la Rosa, Newbury Park, CA 91320 (US). **WU, Bin** [CN/US]; 1820 Via Petirrojo, Apt. J., Thousand Oaks, CA 91320 (US). **WURZ, Ryan** [CA/US]; 53 Ocatillo Avenue, Newbury Park, CA 91320 (US). **YANG, Kevin** [US/US]; 8871 Camino Real Avenue, San Gabriel, CA 91775 (US).

(74) Agent: **CRISSEY, Todd, M.**; Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Patent Operations, M/S 28-2-C, Thousand Oaks, CA 91320-1799 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,

[Continued on next page]

(54) Title: INHIBITORS OF PI3 KINASE AND / OR MTOR



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; methods of treating diseases or conditions, such as cancer, using the compounds; and pharmaceutical compositions containing the compounds, wherein the variables are as defined herein.

WO 2010/126895 A1

NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

000907

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2010/032593

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

CRISSEY, Todd, M.
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Patent Operations, M/S 28-2-C
Thousand Oaks, CA 91320-1799
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
18 June 2010 (18.06.2010)

Applicant's or agent's file reference
A-1484-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2010/032593

International filing date *(day/month/year)*
27 April 2010 (27.04.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SMITH, Adiran, L.
106 Golden Glen Drive
Simi Valley, CA 93065
United States of America

State of Nationality: GB
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
SMITH, Adrian, L.
106 Golden Glen Drive
Simi Valley, CA 93065
United States of America

State of Nationality: GB
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Authorized officer
Baechler Francois

e-mail pt12.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 12

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/EHYXL5W50

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-134794- -00000-0000
Fecha: 2011-10-11 14:39:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/YII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 908

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE [illegible] ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☑ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐