

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 206**

51 Int. Cl.:
C07D 239/48 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04764093 .3**
- 96 Fecha de presentación: **13.08.2004**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1660458**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **2,4-Pirimidindiaminas útiles para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios y del sistema inmunitario**

30 Prioridad:
15.08.2003 GB 0319227
24.09.2003 GB 0322370

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH y
IRM LLC

72 Inventor/es:
GARCIA-ECHEVERRIA, Carlos;
KANAZAWA, Takanori;KAWAHARA, Eiji ;
MASUYA, Keiichi; MATSUURA, Naoko;
MIYAKE, Takahiro; OHMORI, Osamu;
UMEMURA, Ichiro; STEENSMA, Ruo;
CHOPIUK, Greg; JIANG, Jiqing;
WAN, Yongqin; DING, Qiang;
ZHANG, Qiong; GRAY, Nathanael, Schiander y
KARANEWSKY, Donald

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

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

ES 2 380 206 T3

DESCRIPCIÓN

2,4-pirimidindiaminas útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios y del sistema inmunitario.

5

[0001] La presente invención se refiere al uso de derivados de pirimidina novedosos, a ciertos derivados de pirimidina novedosos, a procedimientos para su producción, a su uso como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

10

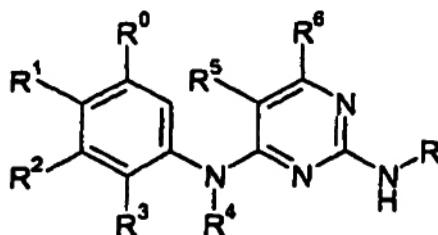
[0002] Se conocen ciertos compuestos de pirimidina. El documento WO 01/60816 desvela compuestos de derivados de pirimidina sustituidos usados como inhibidores de la actividad de cinasas. El documento WO 00/39101 desvela compuestos de derivados de 2,4-diaminopirimidina sustituidos, sus usos como inhibidores de la actividad del ciclo celular. El documento WO 97/19065 desvela 2-anilinpirimidinas sustituidas como inhibidores de proteínas cinasas.

15

[0003] El documento WO 01/64656 desvela derivados de pirimidina sustituidos y su uso como inhibidores de la serina/treonina cinasa dependiente de ciclinas (CDK) y de la cinasa de adhesión focal (FAK). El documento WO 00/12485 desvela compuestos de derivados de 2,4-aminopirimidina sustituidos, sus usos como agentes anticancerígenos.

20

[0004] Las presentes invenciones generalmente desvelan compuestos de fórmula I



(I)

25 en la que

R se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀;

30 cada uno de R⁰, R¹, R² y R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₈, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, aminoalquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo C₅₋₁₀ sin sustituir o sustituido, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, hidroxil, alcoxi C₁₋₈, hidroxialcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-alcoxi C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, aril C₅₋₁₀-alcoxi C₁₋₈ sin sustituir o sustituido, heterociclioxi sin sustituir o sustituido, o heterociclihalcoxi C₁₋₈ sin sustituir o sustituido, amino sin sustituir o

35 sustituido, alquiltio C₁₋₈, alquil C₁₋₈-sulfinilo, alquil C₁₋₈-sulfonilo, aril C₅₋₁₀-sulfonilo, halógeno, carboxi, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, carbamoilo sin sustituir o sustituido, sulfamoilo sin sustituir o sustituido, ciano, nitro, -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃, -S(O)₀₋₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)R₁₃ y -C(O)OR₁₃; en las que R₁₂ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₈; y R₁₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y cicloalquilo C₃₋₁₂;

40 o R⁰ y R¹, R¹ y R² y/o R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

45 cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halógeno, carboxi, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, carbamoilo sin sustituir o sustituido, ciano o nitro;

R está sin sustituir o sustituido con R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R'₁₀;

50 R₇, R₈, R₉, R₁₀ o R'₁₀ es un sustituyente independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₈, aril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, aminoalquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo C₅₋₁₀ sin sustituir o sustituido, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, hidroxil,

alcoxi C₁-C₈, hidroxialcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, aminoalcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, aril C₅-C₁₀-alcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, heterocicliloxi sin sustituir o sustituido, o heterociclilalquilo C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, heterociclilalcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, amino sin sustituir o sustituido; alquiltio C₁-C₈, alquil C₁-C₈-sulfino, alquil C₁-C₈-sulfonilo, aril C₅-C₁₀-sulfonilo, heterociclosulfonilo, halógeno, 5 carboxi, alquil C₁-C₈-carbonilo, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo sin sustituir o sustituido, sulfamoilo sin sustituir o sustituido, ciano, nitro, -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃, -S(O)₀₋₂R₁₂, -C(O)R₁₁, -OXR₁₁, -NR₁₂XR₁₁, -NR₁₂XNR₁₂R₁₃, -OXNR₁₂R₁₃, -OXOR₁₂ y -XR₁₁;

o dos sustituyentes adyacentes en R pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un 10 anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

X es un enlace o alquileo C₁₋₆; y

15 R₁₁ se selecciona independientemente de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀;

y cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₁ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, -C(O)R₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -XNR₁₂R₁₃, -NR₁₂XNR₁₂R₁₃ y -NR₁₂C(O)R₁₃; en las que X es un enlace o 20 alquileo C₁₋₆; R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

y sales de los mismos en el tratamiento de una enfermedad asociada a la actividad de tirosina cinasas de cinasa del linfoma anaplásico (ALK) o para la preparación de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades, además del uso en el tratamiento de dichas enfermedades, a procedimientos de uso de tales 25 derivados de pirimidina en el tratamiento de dichas enfermedades y a composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados de pirimidina para el tratamiento de dichas enfermedades.

[0005] Los términos generales usados anteriormente en este documento y denominados en lo sucesivo tienen preferentemente dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique 30 lo contrario:

Si la forma plural se usa para los compuestos, sales y similares, se toma que ésta también significa un único compuesto, sal o similares.

35 **[0006]** Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S), preferentemente en la configuración (R) o (S). Por tanto, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferentemente como diaestereómeros puros en enantiómeros.

40 **[0007]** La invención también se refiere a posibles tautómeros de los compuestos de fórmula I.

[0008] Alquilo C₁-C₈ denota un radical alquilo que tiene de 1 hasta 8, especialmente hasta 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión tanto lineales como ramificados con una única o múltiples ramificaciones; preferentemente, alquilo C₁-C₈ es butilo tal como *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, propilo tal como *n*-propilo o isopropilo, etilo o metilo; especialmente metilo, propilo o *terc*-butilo. 45

[0009] Alquenilo C₂-C₈ denota un radical alquenilo que tiene de 2 hasta 8, especialmente hasta 5 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión tanto lineales como ramificados con una única o múltiples ramificaciones; preferentemente, alquenilo C₂-C₈ es pentenilo tal como 3-metil-2-buten-2-ilo, butenilo tal como 1- o 2-butenilo o 2-buten-2-ilo, propenilo tal como 1-propenilo o alilo, o vinilo. 50

[0010] Alquinilo C₂-C₈ denota a un radical alquinilo que tiene de 2 hasta 8, especialmente hasta 5 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión tanto lineales como ramificados; preferentemente, alquinilo C₂-C₈ es propinilo tal como 1-propinilo o propargilo, o acetilenilo.

55 **[0011]** Cicloalquilo C₃-C₈ denota un radical cicloalquilo que tiene de 3 hasta 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, preferentemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[0012] Alcoxi C₁-C₈ es especialmente metoxi, etoxi, isopropiloxi o *terc*-butoxi.

60 **[0013]** Hidroxialquilo C₁-C₈ es especialmente hidroximetilo, 2-hidroxietilo o 2-hidroxi-2-propilo.

[0014] Hidroxialcoxi C₁-C₈ es especialmente 2-hidroxietoxi o 3-hidroxipropoxi.

- [0015]** Alcoxi C₁-C₈-alcoxi C₁-C₈ es especialmente 2-metoxietoxi.
- [0016]** Alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈ es especialmente metoximetilo, 2-metoxietilo o 2-etoxietilo.
- 5 **[0017]** Halógeno es preferentemente flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.
- [0018]** Haloalquilo C₁-C₈ es preferentemente cloroalquilo C₁-C₈ o fluoroalquilo C₁-C₈, especialmente trifluorometilo o pentafluoroetilo.
- 10 **[0019]** Haloalcoxi C₁-C₈ es preferentemente cloroalcoxi C₁-C₈ o fluoroalcoxi C₁-C₈, especialmente trifluorometoxi.
- [0020]** Alcoxi C₁-C₈-carbonilo es especialmente *terc*-butoxicarbonilo, *iso*-propoxicarbonilo, metoxicarbonilo
- 15 o etoxicarbonilo.
- [0021]** Carbamoilo sin sustituir o sustituido es carbamoilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₈, aril C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ sin sustituir o sustituido o aminoalquilo C₁-C₈, o carbamoilo en el que los sustituyentes y el átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo representan un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que comprende además 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y es preferentemente carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, propilcarbamoilo, hidroxietil-metil-carbamoilo, di(hidroxietil)carbamoilo, dimetilaminoetilcarbamoilo o pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, especialmente carbamoilo o dimetilcarbamoilo.
- 20 **[0022]** Sulfamoilo sin sustituir o sustituido es sulfamoilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₈, aril C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ sin sustituir o sustituido o aminoalquilo C₁-C₈, o sulfamoilo en el que los sustituyentes y el átomo de nitrógeno del grupo sulfamoilo representan un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que comprende además 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y es preferentemente sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo, ciclopropilmetil-sulfamoilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfamoilo, dimetilaminoetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, hidroxietil-metilsulfamoilo, di(hidroxietil)sulfamoilo o pirrolidinosulfonilo, piperidinosulfonilo, N-metilpiperazinosulfonilo o morfolinossulfonilo, especialmente sulfamoilo o metilsulfamoilo. Amino sin sustituir o sustituido con uno o dos
- 30 sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₈, aril C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ sin sustituir o sustituido, aminoalquilo C₁-C₈, acilo, por ejemplo formilo, alquil C₁-C₈-carbonilo, aril C₅-C₁₀-carbonilo, alquil C₁-C₈-sulfonilo o aril C₅-C₁₀-sulfonilo, y es preferentemente amino, metilamino, dimetilamino, propilamino, bencilamino, hidroxietil-metil-amino, di(hidroxietil)amino, dimetilaminoetilamino, acetilamino, acetil-metil-amino, benzoilamino, metilsulfonilamino o fenilsulfonilamino, especialmente amino o dimetilamino. Aminoalquilo C₁-C₈ es especialmente aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo o dimetilaminopropilo.
- 35 **[0023]** Arilo C₅-C₁₀ sin sustituir o sustituido es, por ejemplo, fenilo, indenilo, indanilo, naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, metilendioxi, amino, amino sustituido, halógeno, carboxi, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, sulfamoilo, ciano o nitro; preferentemente fenilo, tolilo, trifluorometilfenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, metilendioxfenilo, clorofenilo o bromofenilo, por lo que los sustituyentes pueden estar en posición orto, meta o para, preferentemente meta o para.
- 45 **[0024]** Ariloxi C₅-C₁₀ es especialmente fenoxi o metoxifenoxi, por ejemplo, p-metoxifenoxi.
- [0025]** Aril C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈ es especialmente bencilo o 2-feniletilo.
- [0026]** Aril C₅-C₁₀-alcoxi C₁-C₈ es especialmente benciloxi o 2-feniletoxi.
- 55 **[0027]** El heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S puede estar insaturado, parcialmente insaturado o saturado, y adicionalmente condensado con un grupo benzo o un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros, y puede unirse mediante un heteroátomo o un átomo de carbono y es, por ejemplo, pirrolilo, indolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, piperidilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, purinilo, tetrazinilo, oxazolilo, isoxalilo, morfolinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, oxadiazolilo y benzoxadiazolilo. Sustituyentes considerados son alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxilo, amino, amino sustituido, alcoxi C₁-C₈,
- 60

halógeno, carboxi, alquil C₁-C₈-carbonilo, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, alquil C₁-C₈-carbamoilo, ciano, oxo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido como se define en este párrafo. Heterociclilo de 5 ó 6 miembros comprende preferentemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y es especialmente indolilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, imidazolilo, N-metilimidazolilo, bencimidazolilo, S,S-dioxoisotiazolidinilo, piperidilo, 4-acetilaminopiperidilo, 4-metilcarbamoilpiperidilo, 4-piperidinopiperidilo, 4-cianopiperidilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-(2-hidroxietil)piperazinilo, morfolinilo, 1-aza-2,2-dioxo-2-tiaciclohexilo o sulfolanilo.

[0028] En heterociclilo sin sustituir o sustituido, heterociclilo tiene el significado que se define anteriormente, y es especialmente N-metil-4-piperidilo. En heterociclilalcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, heterociclilo tiene el significado que se define anteriormente, y es especialmente 2-pirrolidinoetoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 1-metil-piperidin-3-ilmetoxi, 3-(N-metilpiperazino)propoxi o 2-(1-imidazolil)etoxi.

[0029] En un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y está formado por dos sustituyentes adyacentes junto con el anillo de benceno, el anillo puede estar adicionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxilo, amino, amino sustituido, alcoxi C₁-C₈, halógeno, carboxi, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, ciano u oxo. Los dos sustituyentes adyacentes que forman un anillo tal son preferentemente propileno, butileno, 1-aza-2-propilideno, 3-aza-1-propilideno, 1,2-diaza-2-propilideno, 2,3-diaza-1-propilideno, 1-oxapropileno, 1-oxapropilideno, metilendioxo, difluorometilendioxo, 2-aza-1-oxopropileno, 2-aza-2-metil-1-oxopropileno, 1-aza-2-oxopropileno, 2-aza-1,1-dioxo-1-tiapropileno o los derivados de butileno correspondientes que forman un anillo de 6 miembros.

[0030] Sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I'.

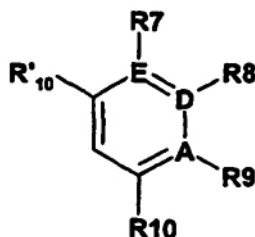
[0031] Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano o etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos tales como ácido ascórbico.

[0032] Para fines de aislamiento o purificación también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para uso terapéutico sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (si procede en forma de preparaciones farmacéuticas) y, por tanto, se prefieren éstos.

[0033] En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, que incluyen aquellas sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente y posteriormente en este documento debe entenderse que también se refiere a las sales correspondientes, según convenga y sea oportuno.

[0034] Los compuestos de fórmula I tienen valiosas propiedades farmacológicas como se describe anteriormente y posteriormente en este documento.

[0035] En la fórmula I se prefieren los siguientes significados independientemente, conjuntamente o en cualquier combinación o subcombinación. R es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ o heterocicloalquilo C₃₋₁₀, preferentemente R es



en la que R₇, R₈, R₉, R₁₀ o R'₁₀ son como se definen anteriormente;

5 **[0036]** En cada uno de los siguientes significados A, D o E es C o N pero A, D y E pueden no ser todos N, preferentemente A, D o E es C:

(a) cada uno de R⁰ o R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₅-C₁₀ sin sustituir o sustituido, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, haloalcoxi C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₅-C₁₀, por ejemplo, fenoxi, heterociclioxi sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterocicliilalcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino sin sustituir o sustituido, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, alquil C₁-C₈-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, carbamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, sulfamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo; preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino o 1-metil-4-piperidiloxi, -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃, -S(O)₀₋₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃ y -C(O)OR₁₃, en particular hidrógeno;

(b) R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₅-C₁₀ sin sustituir o sustituido, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, haloalcoxi C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₅-C₁₀, por ejemplo, fenoxi, heterociclioxi sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterocicliilalcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino sin sustituir o sustituido, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, alquil C₁-C₈-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, carbamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, sulfamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo; preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, 1-metil-4-piperidiloxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, en particular hidrógeno;

(c) R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo o etilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, 2-pirrolidonilo o S,S-dioxoisotiazolidinilo, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, amino sustituido, por ejemplo, acetilamino, acetyl-metil-amino, benzoilamino, metilsulfonilamino o fenilsulfonilamino, alquil C₁-C₈-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, propil-sulfonilo, ciclohexil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, aril C₅-C₁₀-sulfonilo, por ejemplo, fenilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, carboxi, carbamoilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etil-amino-carbonilo o dimetilcarbamoilo, sulfamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo, isopropilsulfamoilo, isobutilsulfamoilo, ciclopropilmetil-sulfamoilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo o morfolinosulfonildimetil-sulfamoilo, etilsulfamoilo, 1-etil-propil-sulfamoilo, ciclopentil-sulfamoilo, 45 ciclobutil-sulfamoilo; preferentemente sulfamoilo, metilsulfamoilo o propilsulfamoilo;

(d) cada par de sustituyentes adyacentes R⁰ y R¹, o R¹ y R², o R² y R³ son -CH₂-NH-CO-, -CH₂-CH₂-NH-CO-, -CH₂-CO-NH-, -CH₂-CH₂-CO-NH-, -CH₂-NH-SO₂-, -CH₂-CH₂-NH-SO₂-, -CH₂-SO₂-NH-, -CH₂-CH₂-SO₂-NH-, -CH₂-CH₂-SO₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO₂-, -O-CH₂-O- o -O-CF₂-O-, y tales pares en los que el hidrógeno en NH está sustituido con alquilo C₁-C₈; preferentemente el par de sustituyentes adyacentes R⁰ y R¹, o R¹ y R² que es -O-CH₂-O-, y el par de sustituyentes adyacentes R² y R³ que es -CH₂-NH-CO- o -CH₂-NH-SO₂-.

(e) R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo; preferentemente hidrógeno;

(f) R⁵ es hidrógeno; alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo o etilo, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, ciano o nitro; preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, cloro, bromo, trifluorometilo o nitro; en particular cloro o bromo;

5

(g) R⁶ es hidrógeno;

(h) cada uno de R⁷ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, alquil C₁-C₈-carbonilo, por ejemplo, metilcarbonilo, aminoalcoxi, por ejemplo, dietilaminoetoxi, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₅-C₁₀ sin sustituir o sustituido, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, haloalcoxi C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₅-C₁₀, por ejemplo, fenoxi, heterociclioxi sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclihalcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino sin sustituir o sustituido, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, alquil C₁-C₈-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, heterociclosulfonilo, por ejemplo, piperazinilsulfonilo, heterociclocarbonilo, por ejemplo, metilpiperazinilcarbonilo, ciano, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, carbamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, sulfamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo; preferentemente hidrógeno, metilo, isopropilo, trifluorometilo, fenilo, metoxifenilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, isopropoxi, fenoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, dimetilamino, flúor, morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo o ciclohexilcarbamoilo;

(i) R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₅-C₁₀, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, heterociclihalquilo, por ejemplo, metilpiperazinoetilo, heterociclihalcoxi, por ejemplo, piperazinocarbonilo, heterociclihalquil C₁-C₈-amino, por ejemplo, piridiletil(metil)amino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, haloalcoxi C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₅-C₁₀, por ejemplo, fenoxi, heterociclioxi sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclihalcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino sin sustituir o sustituido, por ejemplo, metilamino o dimetilamino, alquil C₁-C₈-amino-alquil C₁-C₈-amino, por ejemplo, dimetilamino-propilamino, alquil C₁-C₈-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, carbamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, sulfamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo, ciano o nitro; preferentemente hidrógeno, metilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, 1-metil-4-piperidiloxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-(N-metilpiperazino)-propoxi, metilamino, flúor, cloro, sulfamoilo o nitro;

40

(j) R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o butilo, hidroxil, ciano, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi o etoxi, cicloalquilalcoxi, ariloxi, haloalcoxi C₁-C₈, heterociclihalcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, amino sin sustituir o sustituido, por ejemplo, metilamino o dimetilamino, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro; carboxi, carbamoilo o sulfamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo; preferentemente metilo, butilo, metoxi, etoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, metilamino, dimetilamino o flúor; y

(k) cada par de sustituyentes adyacentes R⁷ y R⁸, o R⁸ y R⁹ o R⁹ y R¹⁰, son -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂C(CH₃)₂O-, -CH=C(CH₃)O-, -OCH₂CH₂O-, - (morfolinopropil)N-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH₂-O- o -O-CF₂-O-; preferentemente el par de sustituyentes adyacentes R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹ que es -O-CH₂-O- o el par de sustituyentes adyacentes R⁹ y R¹⁰ que es -NH-CH=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -O-CF₂-O-.

(l) o R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹⁰ son etoxi, etilo, propilo, metilo, t-butilo, trifluorometilo, nitrilo, ciclobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metoxi, isobutiloxi, t-butiloxi, isopropiloxi, metil-amino-carbonilo, ciclopropil-metoxi, dimetilamino-propil-amino, metoxi-etoxi, -XR₁₁, -C(O)R₁₁ y -OXR₁₁; en las que X es un enlace, metileno o etileno; R₁₁ se selecciona de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, azepanilo y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilo; en la que R₁₁ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, isopropilo, acetilo, acetil-metil-amino, 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino, etil-metil-amino-etoxi, dietil-amino-etoxi, amino-carbonilo, etilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con metilo o etilo, morfolino, dimetilamino, dimetilamino-propil-amino, metil-amino y etil-amino.

60

[0037] Más preferidos son los siguientes significados, independientemente, conjuntamente o en cualquier combinación o subcombinación:

(a') cada uno de R^0 o R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, heterociclioxi sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclihalcoxi C_1-C_8 sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino sin sustituir o sustituido, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro; preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino o 1-metil-4-piperidiloxi, en particular hidrógeno;

(b') R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, heterociclioxi sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclihalcoxi C_1-C_8 sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino sin sustituir o sustituido, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro; preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, 1-metil-4-piperidiloxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, en particular hidrógeno;

(c') R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo o etilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, 2-pirrolidono o S,S-dioxoisotiazolidinilo, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi, amino sustituido, por ejemplo, acetilamino, acetil-metil-amino, benzoilamino, metilsulfonilamino o fenilsulfonilamino, alquil C_1-C_8 -sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, aril C_5-C_{10} -sulfonilo, por ejemplo, fenilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, carboxi, carbamoilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, carbamoilo, metilcarbamoilo o dimetilcarbamoilo, sulfamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo, isopropilsulfamoilo, isobutilsulfamoilo, ciclopropilmetil-sulfamoilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo o morfolinosulfonilo; preferentemente sulfamoilo, metilsulfamoilo o propilsulfamoilo;

(d') cada par de sustituyentes adyacentes R^0 y R^1 , o R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 son $-CH_2-NH-CO-$, $-CH_2-NH-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-O-CH_2-O-$ o $-O-CF_2-O-$, y tales pares en los que el hidrógeno en NH está sustituido con alquilo C_1-C_8 ; preferentemente el par de sustituyentes adyacentes R^0 y R^1 , o R^1 y R^2 que es $-O-CH_2-O-$, y el par de sustituyentes adyacentes R^2 y R^3 que es $-CH_2-NH-CO-$ o $-CH_2-NH-SO_2-$.

(e') R^4 es hidrógeno;

(f') R^5 es hidrógeno, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, o nitro; preferentemente hidrógeno, cloro, bromo, trifluorometilo o nitro; en particular cloro o bromo;

(g) R^6 es hidrógeno;

(h') cada uno de R^7 y R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, arilo C_5-C_{10} sin sustituir o sustituido, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, heterociclioxi sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclihalcoxi C_1-C_8 sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino sin sustituir o sustituido, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, carbamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, sulfamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo; preferentemente hidrógeno, metilo, isopropilo, trifluorometilo, fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, isopropoxi, fenoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, dimetilamino, flúor, morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo o ciclohexilcarbamoilo;

(i') R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, arilo C_5-C_{10} , por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, haloalcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C_5-C_{10} , por ejemplo, fenoxi, heterociclioxi sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclihalcoxi C_1-C_8 sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-

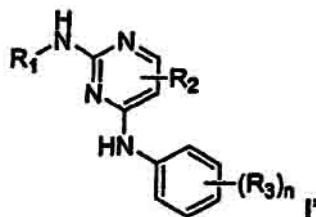
morfolinoetoxi, amino sin sustituir o sustituido, por ejemplo, metilamino o dimetilamino, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, sulfamoilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo, o nitro; preferentemente hidrógeno, metilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, 1-metil-4-piperidiloxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-(N-metilpiperazino)-propoxi, metilamino, flúor, cloro, sulfamoilo o nitro;

(j') R¹⁰ es alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o butilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi o etoxi, heterociclilalcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, amino sin sustituir o sustituido, por ejemplo, metilamino o dimetilamino, halógeno, por ejemplo, flúor o cloro; preferentemente metilo, butilo, metoxi, etoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, metilamino, dimetilamino o flúor; y

(k') cada par de sustituyentes adyacentes R⁷ y R⁸, o R⁸ y R⁹ o R⁹ y R¹⁰, son -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- o -O-CF₂-O-; preferentemente el par de sustituyentes adyacentes R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹ que es -O-CH₂-O- o el par de sustituyentes adyacentes R⁹ y R¹⁰ que es -NH-CH=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -O-CF₂-O-.

[0038] Los más preferidos como compuestos de fórmula I son aquellos en los que los sustituyentes tienen el significado facilitado en los ejemplos.

20 **[0039]** La invención proporciona un compuesto de fórmula I'



n' se selecciona de 1 y 2;

25

R'₂ se selecciona de hidrógeno y halo;

R'₃ se selecciona de halógeno, -S(O)₀₋₂NR'₅R'₆, -S(O)₀₋₂R'₆, -NR'₅S(O)₀₋₂R'₆, -C(O)NR'₅R'₆ y -C(O)OR'₆; en las que R'₆ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R'₆ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₁₂; y

30

R'₁ se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazolilo y pirimidinilo; en la que cualquiera de R'₁ está sustituido con 3 radicales independientemente seleccionados de etoxi, etilo, propilo, metilo, t-butilo, trifluorometilo, nitrilo, ciclobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metoxi, isobutiloxi, t-butiloxi, isopropiloxi, metilamino-carbonilo, ciclopropil-metoxi, dimetilamino-propil-amino, metoxi-etoxi, -X'R'₄, -C(O)R'₄ y -OX'R'₄; en las que X' es un enlace, metileno o etileno; R'₄ se selecciona de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, azepanilo y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo; en las que R'₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, isopropilo, acetilo, acetil-metil-amino, 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino, etil-metil-amino-etoxi, dietil-amino-etoxi, amino-carbonilo, etilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con metilo o etilo, morfolino, dimetilamino, dimetilamino-propil-amino, metil-amino y etil-amino.

40

[0040] Incluso más preferentemente, un compuesto de fórmula I' en la que R'₂ se selecciona de hidrógeno y halo; y R'₃ se selecciona de halógeno, dimetil-sulfamoilo, isobutil-sulfamoilo, metil-sulfamoilo, etil-sulfamoilo, propil-sulfonilo, etil-amino-carbonilo, 1-etil-propil-sulfamoilo, ciclopentil-sulfamoilo, isopropil-sulfamoilo, ciclohexil-sulfonilo, ciclopropil-metil-sulfamoilo, ciclobutil-sulfamoilo, isopropil-sulfonilo.

45

[0041] Lo más preferentemente, un compuesto del Ejemplo 53, compuesto número 344, 348, 351, 355, 359, 366, 371 ó 377.

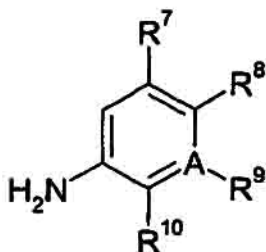
[0042] Los compuestos de fórmula I' pueden prepararse usando un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

50



(II)

en la que R⁰, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente, y Y es un grupo saliente, preferentemente halógeno tal como bromuro, yodo, o en particular cloruro;
5 con un compuesto de fórmula III



(III)

en la que R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen anteriormente;

10

y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I, en la que los sustituyentes tienen el significado que se ha definido anteriormente, en otro compuesto de fórmula I como se ha definido;

15 y recuperar el compuesto resultante de fórmula I en forma libre o como una sal, y, si se requiere, convertir el compuesto de fórmula I obtenido en forma libre en la sal deseada, o una sal obtenida en la forma libre.

[0043] La reacción puede llevarse a cabo de un modo por sí conocido, dependiendo las condiciones de reacción especialmente de la reactividad del grupo saliente Y y la reactividad del grupo amino en la anilina de fórmula III, normalmente en presencia de un disolvente adecuado o diluyente o de una mezcla de los mismos y, si fuera necesario, en presencia de un ácido o una base, con enfriamiento o, preferentemente, con calentamiento, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente +150°C, especialmente aproximadamente de 0°C a +100°C, preferentemente de temperatura ambiente (aprox. +20°C) a +80°C, en un recipiente de reacción abierto o cerrado y/o en la atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno. Alternativamente, la reacción puede avanzar en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, di-bencil-acetona de paladio) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio) y en presencia de un facilitador de la reacción adecuado (por ejemplo, xantfos).

[0044] Si uno o varios grupos funcionales, por ejemplo, carboxi, hidroxi o amino, van a o necesitan protegerse en un compuesto de fórmula II o III, debido a que no deben tomar parte en la reacción, éstos son grupos tales como los normalmente usados en la síntesis de compuestos peptídicos, cefalosporinas y penicilinas, además de derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

[0045] Los grupos protectores ya pueden estar presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales en cuestión de reacciones secundarias no deseadas tales como reacción de sustitución o solvolisis. Es una característica de los grupos protectores que se presten fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias no deseadas, a la eliminación, normalmente por solvolisis, reducción, fotólisis, o también por actividad enzimática, por ejemplo, en condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que no estén presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente en este documento.

40

[0046] Pueden prepararse sales de un compuesto de fórmula I con un grupo formador de un modo por sí conocido. Por tanto, las sales de adición de ácido de compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado.

[0047] Las sales pueden convertirse normalmente en compuestos en forma libre, por ejemplo, tratando con agentes básicos adecuados, por ejemplo, con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, normalmente carbonato de potasio o hidróxido sódico.

5

[0048] Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de diaestereómeros, pueden separarse en sus isómeros correspondientes de un modo por sí conocido por medio de procedimientos de separación adecuados. Las mezclas diaestereoméricas pueden separarse, por ejemplo, en sus diaestereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en disolventes y procedimientos similares. Esta separación

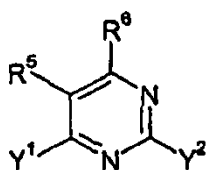
10

[0049] Debe enfatizarse que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tener lugar al nivel de productos intermedios apropiados.

[0050] Los compuestos de fórmula I, que incluyen sus sales, también son obtenibles en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la cristalización (presente como solvatos).

20

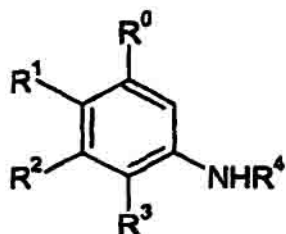
[0051] El compuesto de fórmula II usado como materiales de partida puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV



(IV)

25

con un compuesto de fórmula V



(V)

30 en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente, y Y¹ y Y² son grupos salientes idénticos o diferentes como se definen anteriormente para Y. Las condiciones de reacción son aquellas mencionadas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

[0052] Los compuestos de fórmula IV y V son conocidos o pueden producirse según procedimientos

35

[0053] Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban *in vitro* en ensayos de cinasas libres de células y en ensayos celulares y, por tanto, son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos de la invención son

40

[0054] La cinasa de adhesión focal (FAK) es una enzima clave en la cascada de señales de fuera a dentro mediada por integrinas (D. Schlaepfer y col., Prog Biophys Mol Biol 1999, 71, 435-478). La interacción entre células y las proteínas de la matriz extracelular (ECM) se transduce como señales intracelulares importantes para el crecimiento, la supervivencia y la migración a través de los receptores de la superficie celular, las integrinas. La FAK desempeña una función esencial en estas cascadas de señales de fuera a dentro mediadas por integrinas. El

45

desencadenante en la cascada de transducción de señales es la autofosforilación de Y397. Y397 autofosforilado es un sitio de enlace SH2 para las tirosina cinasas de la familia Src. La cinasa c-Src unida fosforila otros residuos de tirosina en FAK. Entre ellos, Y925 fosforilado se convierte en un sitio de unión para el sitio SH2 de la proteína adaptadora pequeña Grb2. Esta unión directa de Grb2 a FAK es una de las etapas clave para la activación de dianas aguas abajo tal como la cascada de la cinasa Ras-ERK2/MAP.

[0055] La inhibición de resultados de la señalización de FAK endógena produce motilidad reducida y en algunos casos induce muerte celular. Por otra parte, la potenciación de la señalización de FAK por expresión exógena aumenta la motilidad celular y la transmisión de una señal de supervivencia celular de ECM. Además, FAK se expresa en exceso en cánceres epiteliales, mesenquimatosos, de tiroides y de próstata invasivos y metastásicos. Por consiguiente, es probable que un inhibidor de FAK sea un fármaco para el crecimiento antitumoral y metástasis. Por tanto, los compuestos de la invención están indicados, por ejemplo, para prevenir y/o tratar un vertebrado y más particularmente un mamífero afectado por un enfermedad neoplásica, en particular tumor de mama, cáncer del intestino (colon y recto), cáncer de estómago y cáncer de ovario y próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado, melanoma, tumor de vejiga y cáncer de cabeza y cuello.

[0056] La relación entre la inhibición de FAK y el sistema inmunitario se describe, por ejemplo, en G.A. van Seventer y col., Eur. J. Immunol. 2001, 31, 1417-1427. Por tanto, los compuestos de la invención son, por ejemplo, útiles para prevenir y/o tratar un vertebrado, y más particularmente un mamífero, afectado por trastornos del sistema inmunitario, enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, mastocitos y/o eosinófilos, por ejemplo, rechazo agudo o crónico de órgano o aloinjertos o xenoinjertos de tejido, aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular tal como angioplastia, reestenosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del SNC tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA, choque séptico o síndrome disneico del adulto, lesión por isquemia/reperusión, por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia del intestino, insuficiencia renal o choque por hemorragia, o choque traumático. El agente de la invención también es útil en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas o trastornos o enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes (tipo I y II) y los trastornos asociados a la misma, enfermedades respiratorias tales como asma o lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades inmunológicamente mediadas, enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas (tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis de contacto irritante y adicionalmente dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica), enfermedades oculares inflamatorias, por ejemplo, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis o uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

[0057] Los compuestos de la invención son activos en un sistema de ensayo de FAK como se describe en los ejemplos, y muestran una CI_{50} de inhibición en el intervalo de 1 nM a 100 nM. Particularmente activos son los compuestos de Ejemplo nº 3-12 y nº 3-17 descritos más adelante en este documento que muestran valores de CI_{50} en el intervalo de 1 a 5 nM.

[0058] Algunos de los compuestos de la invención también presentan actividad inhibidora de la proteína tirosina cinasa ZAP-70 (proteína asociada a la cadena zeta de 70 kD). La interacción de la proteína tirosina cinasa ZAP-70 de los agentes de la invención puede demostrarse por su capacidad para prevenir la fosforilación de, por ejemplo, LAT-11 (ligador para la activación de linfocito T) por la proteína tirosina cinasa ZAP-70 humana en disolución acuosa como se describe en los ejemplos. Por tanto, los compuestos de la invención están indicados para la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que la inhibición de ZAP-70 desempeña una función.

[0059] Los compuestos de la invención son activos en un sistema de ensayo de ZAP-70 como se describe en los ejemplos, y muestran una CI_{50} de inhibición en el intervalo de 1 μ M a 10 μ M, como los compuestos Ejemplo nº 2 y nº 3-2 descritos más adelante en este documento.

[0060] Los compuestos de la presente invención también son buenos inhibidores del IGF-1R (receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina) y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por IGF-1R, por ejemplo, tales enfermedades incluyen enfermedades proliferativas tales como tumores como, por ejemplo, de mama, renales, de próstata, colorrectales, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronales, de pulmón, uterinos y tumores gastrointestinales, además de osteosarcomas y melanomas. La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de tirosina cinasas de IGF-1R puede demostrarse usando un "ELISA de captura" celular. En este ensayo se determina la actividad de los compuestos de la invención contra la autofosforilación del IGF-1R inducida por el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).

[0061] Los compuestos de fórmula I' y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban *in vitro* en ensayos de cinasas libres de células y en ensayos celulares y, por tanto, son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos de la invención son inhibidores de la cinasa de adhesión focal (ALK) y son útiles como productos farmacéuticos para tratar afecciones producidas por un mal funcionamiento de las cascadas de señales conectadas a la cinasa de adhesión focal, en particular tumores como se describen más adelante en este documento.

[0062] La señalización mediada por ALK podría desempeñar una función en el desarrollo y/o la progresión de varios tumores sólidos comunes (Pulford, K., y col., J. Cell. Physiol. 2004 Jun;199(3):330-58). Los compuestos de la presente invención también presentan una poderosa inhibición de la actividad de tirosina cinasas de cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y sus proteínas de fusión, particularmente la proteína de fusión NPM-ALK. Esta proteína tirosina cinasa resulta de una fusión de genes de nucleofosmina (NPM) y la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), haciendo que la actividad de las proteínas tirosina cinasas sea independiente del ligando de ALK. NPM-ALK desempeña una función clave en la transmisión de señales en varias células hematopoyéticas y otras humanas conduciendo a enfermedades hematológicas y neoplásicas, por ejemplo, en linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL) y linfomas no Hodgkin (NHL), específicamente en ALK+ NHL o alcomas, en tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT) y neuroblastomas (Duyster J y col. 2001 Oncogene 20, 5623-5637). Se ha mostrado que NPM-ALK es un potente oncogén *in vitro*, pudiendo transformar diversas líneas celulares y células hematopoyéticas primarias. Además, las células de la médula ósea transducidas por NPM-ALK puede inducir una enfermedad similar a linfoma después del trasplante en ratones receptores irradiados. Las rutas de señalización activadas por NPM-ALK incluyen las rutas ras, PLC y PI3K y, además, se ha mostrado que STAT5 se fosforila por NPM-ALK. Además de NPM-ALK se han identificado otras fusiones de genes en enfermedades hematológicas y neoplásicas humanas; principalmente TPM3-ALK (una fusión de tropomiosina 3 de no músculo con ALK). Además, la proteína de fusión de ALK CLTC-ALK está asociada a enfermedades que incluyen ALCL de linfocitos T o nulo clásico, ALK⁺ DLBCL y tumores miofibroblásticos inflamatorios. También se cree que CLTC-ALK desempeña una función en la patogénesis de linfomas de linfocitos B grandes.

[0063] Además, la proteína de fusión de ALK CLTC-ALK está asociada a enfermedades que incluyen ALCL de linfocitos T o nulo clásico, ALK⁺ DLBCL y tumores miofibroblásticos inflamatorios. También se cree que CLTC-ALK desempeña una función en la patogénesis de linfomas de linfocitos B grandes.

[0064] La actividad anómala de ALK participa en el desarrollo de tumores cerebrales y se ha informado de la expresión en exceso de ALK en neuroblastomas y varias líneas celulares derivadas de tejido neural. La señalización mediada por ALK podría desempeñar una función en el desarrollo y/o la progresión de varios tumores sólidos comunes (Pulford, K., y col., J. Cell. Physiol. 2004 Jun;199(3):330-58).

[0065] La inhibición de la actividad de tirosina cinasas ALK puede demostrarse usando procedimientos conocidos, por ejemplo, usando el dominio de cinasas recombinante de ALK en analogía al ensayo de cinasas VEGF-R descrito en J. Wood y col. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). Los ensayos enzimáticos *in vitro* usando la proteína tirosina cinasa GST-ALK se realizan en placas de 96 pocillos como un ensayo de unión a filtro en Tris-HCl 20 mM, pH = 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 0,1 μCl/ensayo (= 30 μl) de [³³P]-ATP, ATP 2 μM, 3 μg/ml de poli (Glu, Tyr 4:1) Poly-EY (Sigma P-0275), 1% de DMSO, 25 ng de enzima ALK. Los ensayos se incuban durante 10 min a temperatura ambiente. Las reacciones se terminan añadiendo 50 μl de EDTA 125 mM y la mezcla de reacción se transfiere a una placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.) previamente humedecida con metanol, y se rehidrata durante 5 min con H₂O. Tras el lavado (0,5% de H₃PO₄), las placas se cuentan en un contador de centelleo líquido. Los valores de CI₅₀ se calculan por análisis de regresión lineal de la inhibición en porcentaje. En comparación con el control sin inhibidor, los compuestos de fórmula I inhiben la actividad enzimática el 50% (CI₅₀), por ejemplo, en una concentración de 0,001 a 0,5 μM, especialmente de 0,01 a 0,1 μM.

[0066] Los compuestos de fórmula I' inhiben potentemente el crecimiento de células BaF3 murinas que expresan en exceso NPM-ALK humana (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania). La expresión de NPM-ALK se logra transfectando la línea celular BaF3 con un vector de expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI, USA) que codifica NPM-ALK y posterior selección de células resistentes a G418. Las células BaF3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. A diferencia, las células BaF3 que expresan NPM-ALK (llamadas BaF3-NPM-ALK en lo sucesivo) pueden proliferar en ausencia de IL-3 debido a que obtienen la señal proliferativa por la cinasa NPM-ALK. Por tanto, los inhibidores putativos de la cinasa NPM-ALK abolen la señal de crecimiento y producen actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad antiproliferativa de inhibidores putativos de la cinasa NPM-ALK puede vencerse mediante la adición de IL-3 que proporciona señales de crecimiento por un mecanismo independiente de NPM-ALK [para un sistema de células análogo usando FLT3 cinasa véase E Weisberg y col. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)]. La actividad inhibitoria de los compuestos de fórmula I se determina, brevemente, del siguiente modo: células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de placa de microtitulación) se transfieren a placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos de prueba

[disueltos en sulfóxido de dimetilo (DMSO)] se añaden en una serie de concentraciones (series de dilución) de tal forma que la concentración final de DMSO no sea superior al 1% (v/v). Después de la adición, las placas se incuban durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin compuesto de prueba pueden experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se mide por medio de tinción Yopro™ [T Idziorek y col. J. Immunol. Methods; 185: 249-258 (1995)]: 25 µl de tampón de lisis que consisten en citrato de sodio 20 mM, pH 4,0, cloruro sódico 26,8 mM, 0,4% de NP40, EDTA 20 mM y 20 mM se añaden a cada pocillo. La lisis de células se completa en el plazo de 60 min a temperatura ambiente y la cantidad total de ADN unido a Yopro se determina por medición usando el lector de 98 pocillos Cytofluor II (PerSeptive Biosystems) con los siguientes parámetros: excitación (nm) 485/20 y emisión (nm) 530/25.

10

[0067] Los valores de CI_{50} se determinan por un sistema asistido por ordenador usando la fórmula:

$$CI_{50} = [(ABS_{prueba} - ABS_{inicial}) / (ABS_{control} - ABS_{inicial})] \times 100 \text{ (ABS = absorción)}$$

15 **[0068]**

El valor de CI_{50} en aquellos experimentos se facilita como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que produce una cifra de células que es el 50% inferior a la obtenida usando el control sin inhibidor. Los compuestos de fórmula I' presentan una actividad inhibitoria con una CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 µM.

20 **[0069]**

La acción antiproliferativa de los compuestos de fórmula I' también puede determinarse en la línea celular de linfoma KARPAS-299 humano (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania) [descrita en WG Dirks y col. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002)] usando la misma metodología descrita anteriormente para la línea celular BaF3-NPM-ALK. Los compuestos de fórmula I presentan actividad inhibitoria con una CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 µM.

25

[0070] La acción de los compuestos de fórmula I' sobre la autofosforilación de ALK puede determinarse en la línea celular de linfoma KARPAS-299 humano por medio de una inmunotransferencia como se describe en WG Dirks y col. Int J. Cancer 100, 49-56 (2002). En esa prueba, los compuestos de fórmula I presentan una CI_{50} de aproximadamente de 0,001 a 1 µM.

30

[0071] Entre los compuestos de fórmula I, la 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida es un inhibidor de ALK especialmente potente debido a que este compuesto inhibe el crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK con una CI_{50} de 97 nM. Compuestos más específicamente preferidos que inhiben la actividad de tirosina cinasas de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) son los compuestos descritos en lo sucesivo en los Ejemplos 7A y 7B, además de 7-2, 7-15, 19-5, 21-1, 26-3 y 28-5, respectivamente, todos los cuales tiene una CI_{50} dentro del intervalo de <0,5 a 200 nM.

35

[0072] Para los usos anteriores en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunitario, la dosificación requerida variará por supuesto dependiendo del modo de administración, la afección particular que va a tratarse y el efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente a dosificaciones diarias de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2000 mg, convenientemente administrada, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada.

40

[0073] Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía convencional, en particular parenteralmente, por ejemplo, en forma de disoluciones o suspensiones inyectables, enteralmente, preferentemente por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, tópicamente, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o un supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéutico aceptable pueden prepararse de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Formas de dosificación unitaria para administración por vía oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa. La administración tópica es, por ejemplo, a la piel. Otra forma de administración tópica es al ojo.

45

[0074] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de un modo por sí conocido, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización.

55 **[0075]**

Se da preferencia al uso de disoluciones del principio activo, y también a suspensiones o dispersiones, especialmente disoluciones, dispersiones o suspensiones acuosas isotónicas que, por ejemplo, en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el principio activo solo o junto con un vehículo, por ejemplo,

60

manitol, pueden prepararse hasta antes de uso. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones y se preparan de un modo por sí conocido, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de disolución y liofilización. Dichas disoluciones o suspensiones pueden comprender agentes que aumentan la viscosidad, normalmente carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona o gelatinas, o también solubilizantes, por ejemplo, Tween 80® (mono-oleato de polioxietileno(20)-sorbitano).

[0076] Las suspensiones en aceite comprenden como componente de aceite los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos tradicionales para fines de inyección. Respecto a esto puede hacerse mención especial de ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen como componente de aceite un ácido graso de cadenas largas que tiene de 8 a 22, especialmente de 12 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo, ácido oleico, ácido elaídico, ácido erúcico, ácido brasídico o ácido linoleico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, -caroteno o 3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ésteres de ácidos grasos tiene un máximo de 6 átomos de carbono y es un alcohol monovalente o polivalente, por ejemplo, uno mono-, di- o trivalente, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o los isómeros de los mismos, pero especialmente glicol y glicerol. Por tanto, como ésteres de ácidos grasos se mencionan los siguientes: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (polioxietilenglicerol), "Labrafil M 1944 CS" (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholólisis de aceite de huesos de albaricoque y que consisten en glicéridos y éster de polietilenglicol), "Labrasol" (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholólisis de TCM y que consisten en glicéridos y éster de polietilenglicol; todos disponibles de Gattefossé, Francia) y/o "Miglyol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados de longitud de cadena C₈ a C₁₂ de Hüls AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja y más especialmente aceite de cacahuete.

[0077] La preparación de preparaciones inyectables se lleva a cabo normalmente bajo condiciones estériles como es el envasado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los recipientes.

[0078] Las composiciones farmacéuticas para administración por vía oral pueden obtenerse, por ejemplo, combinando el principio activo con uno o más vehículos sólidos, si se desea granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla o los gránulos, si se desea o es necesario, por la inclusión de excipientes adicionales para formar comprimidos o núcleos de comprimido.

[0079] Vehículos adecuados son especialmente cargas tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, trifosfato de calcio o hidrogenofosfato de calcio, y también aglutinantes tales como almidones, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o de patata, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona y/o, si se desea, disgregantes tales como los almidones anteriormente mencionados, es decir, carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. Excipientes adicionales son especialmente acondicionadores del flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo tal como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol, o derivados del mismo.

[0080] Los núcleos de comprimido pueden proporcionarse con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, mediante el uso de, entre otros, disoluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o disoluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para la preparación de recubrimientos entéricos, disoluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimido, por ejemplo, para fines de identificación o para indicar diferentes dosis de principio activo.

[0081] Las composiciones farmacéuticas para administración por vía oral también incluyen cápsulas duras que consisten en gelatina, y también cápsulas selladas blandas que consisten en gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el principio activo en forma de gránulos, por ejemplo, en mezcla con cargas tales como almidón de maíz, aglutinantes y/o deslizantes tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizadores. En las cápsulas blandas, el principio activo está preferentemente disuelto o suspendido en excipientes líquidos adecuados tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de etileno de ácidos grasos o propilenglicol, a los que también pueden añadirse estabilizadores y detergentes, por ejemplo, del tipo de ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitano.

[0082] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que consisten en una combinación del principio activo y una base de supositorio. Bases de supositorio

adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcanoles superiores.

5 **[0083]** Para administración parenteral son especialmente adecuadas disoluciones acuosas de un principio activo en forma soluble en agua, por ejemplo, de una sal soluble en agua, o suspensiones para inyección acuosa que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano y, si se desea, estabilizadores. El principio activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en forma de un liofilizado y puede prepararse en una disolución antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados.

10

[0084] Disoluciones como tales se usan, por ejemplo, para administración parenteral, también pueden emplearse como disoluciones para infusión.

15 **[0085]** Conservantes preferidos son, por ejemplo, antioxidantes tales como ácido ascórbico, o microbicidas tales como ácido sórbico o ácido benzoico.

20 **[0086]** Los compuestos de la invención pueden administrarse como el único principio activo o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas o útiles en pautas de inmunomodulación. Por ejemplo, los agentes de la invención pueden usarse según la invención en combinación con composiciones farmacéuticas eficaces en diversas enfermedades como se han descrito anteriormente, por ejemplo, con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, vincristina, vinblastina, etopósido, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib o imatinib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus o everolimus, corticosteroide, por ejemplo, prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, sales de oro, 25 sulfasalazina, antipalúdicos, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetilo, 15-desoxispergualina, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, CTLA4lg.

30

[0087] Según lo anterior, la presente invención también proporciona:

(1) Un compuesto de la invención para su uso como producto farmacéutico;

35 (2) una composición farmacéutica, por ejemplo, para su uso en cualquiera de las indicaciones expuestas anteriormente en este documento que comprende un compuesto de la invención como principio activo junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables;

40 (3) un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento de cualquier indicación particular expuesta anteriormente en este documento en un sujeto en necesidad del mismo;

45 (4) el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la que la activación de FAK y/o ALK y/o ZAP-70 y/o IGF-I desempeña una función o participa, preferentemente ALK;

50 (5) el procedimiento como se ha definido anteriormente en (3) que comprende co-administración, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más principios activos adicionales, siendo dicho principio activo adicional útil en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente en este documento;

55 (6) una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más principios activos adicionales, siendo dicho principio activo adicional útil en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente en este documento;

(7) uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad que responde a inhibición de la cinasa del linfoma anaplásico;

60 (8) el uso según (8), en el que la enfermedad que va a tratarse se selecciona de linfoma, linfoma de células grandes anaplásico, linfomas no Hodgkin, tumores miofibroblásticos inflamatorios y neuroblastomas;

(9) el uso según (8) o (7), en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de los compuestos descritos en lo sucesivo en los ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable de uno

cualquiera de estos;

(10) compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad que responde a inhibición de la cinasa del linfoma anaplásico, especialmente una enfermedad seleccionada de linfoma de células grandes anaplásico, linfomas no Hodgkin, tumores miofibroblásticos inflamatorios y neuroblastomas,

[0088] Un compuesto adicionalmente preferido según la presente invención que es útil como se ha descrito anteriormente en este documento es un compuesto específicamente mencionado en los ejemplos.

10

[0089] Compuestos específicamente preferidos adicionales según la presente invención que son útiles tanto como inhibidor de FAK, como inhibidor de ALK como para la inhibición de ambos y que pueden prepararse esencialmente según los procedimientos descritos anteriormente en este documento son los siguientes:

15 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida,
 N^2 -(4-[1,4']Bipiperidinil-1-il-2-metoxi-fenil)-5-cloro- N^4 -[2-(propano-1-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[5-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil)-piperazin-1-il]-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-isopropil-bencenosulfonamida,
 2-[5-Bromo-2-(2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida
 2-[2-[5-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-2-metoxi-fenilamino]-5-bromo-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 20 N-[5-Bromo-2-(2,5-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-N-(4-morfolin-4-il-fenil)-metanosulfonamida,
 5-Bromo-N-4-(4-fluoro-fenil)- N^{2*} -(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 2-[5-Bromo-2-(5-fluoro-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 2-[5-Cloro-2-(5-fluoro-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-isobutil-bencenosulfonamida, y
 25 2-[5-Cloro-2-[2-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 5-Cloro- N^{2*} -[2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]- N^{4*} -[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

[0090] La divulgación también proporciona un compuesto de fórmula 2-[5-cloro-2-[4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-bencenosulfonamida. La divulgación también proporciona un compuesto de fórmula 5-cloro- N^{2*} -[2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]- N^{4*} -[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina

[0091] Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención.

35

Ejemplos

Abreviaturas

40 **[0092]** AcOH = ácido acético, ALK = cinasa del linfoma anaplásico, ATP = adenosin 5'-trifosfato, salmuera = disolución saturada de cloruro sódico, BSA = albúmina de suero bovino, DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo, DIPCDI = N,N'-diisopropilcarbodiimida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, DTT = 1,4-ditio-D,L-treitol, EDTA = ácido etilendiaminatetraacético, Et = etilo, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Eu-PT66 = anticuerpo antifosfotirosina marcado con europio W1024 LANCE™ (Perkin Elmer), FAK = cinasa de adhesión focal,
 45 FRET = transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, HEPES = ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico, HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, Me = metilo, RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa, SA-(SL)APC = estreptavidina conjugada con alofocianina SuperLight™ (Perkin Elmer), sust. = sustituido, TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilamonio, THF = tetrahidrofurano.

50

Ejemplo 53:

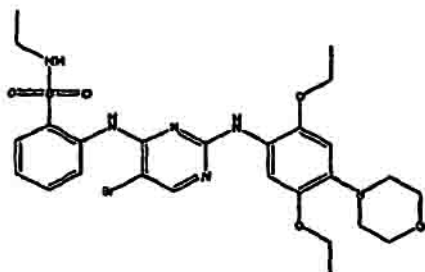
[0093]

Número de compuesto

Estructura

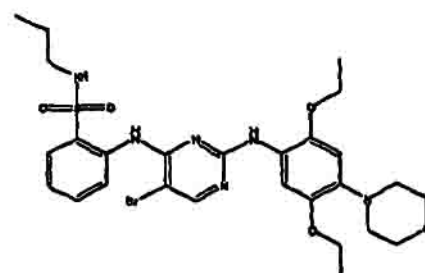
Datos físicos
 RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
 EM m/z 621,20 / 623,20 (M + 1)

344



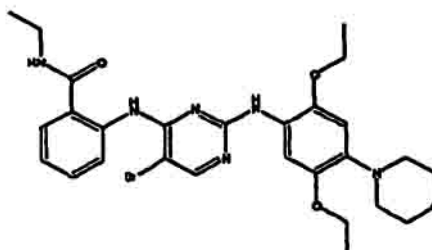
EM m/z 635,20 / 637,20 (M + 1)

348

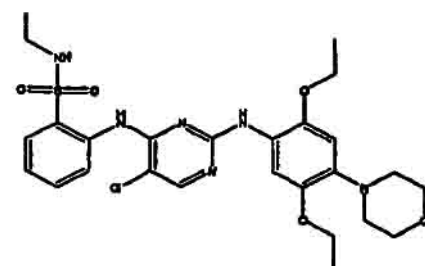


EM m/z 585,20 / 587,20 (M + 1)

351

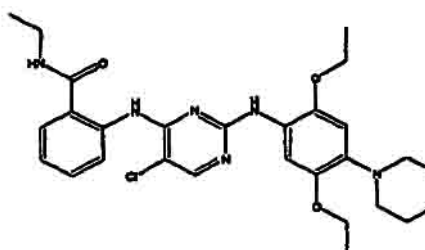


355



RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,54 (s, a, 1H), 8,76 (s, a, 1H), 8,31 (s, 1), 8,28 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 5,64 Hz, 7,85 (dd, J = 7,95, 1,48 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,53 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,05 (q, J = 6,92, 2H), 3,98 (m, 4H), 3,71 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,82 (D, J = 5,77 EM m/z 563,20 / 565,20 (M + 1)

359



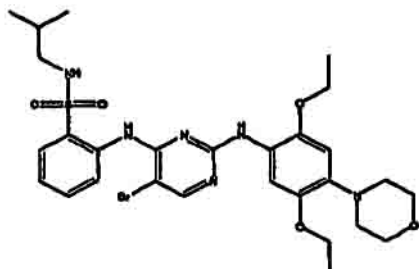
EM m/z 541,20 / 543,20 (M + 1)

Número de compuesto

Estructura

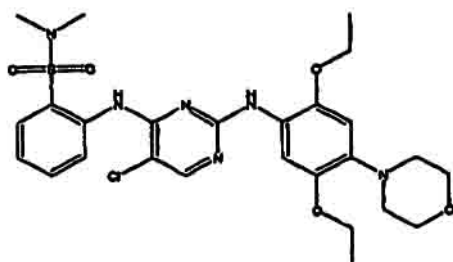
Datos físicos
 RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
 EM m/z 649,20 / 651,20 (M + 1)

366



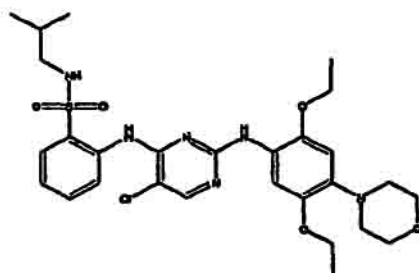
EM m/z 577,20 / 579,20 (M + 1)

371



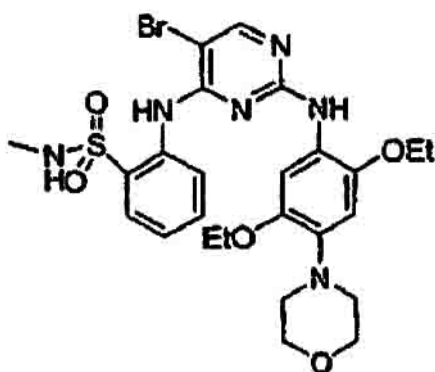
EM m/z 605,30 / 607,20 (M + 1)

377



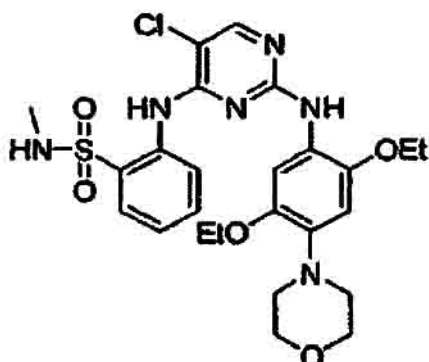
EM m/z 607,1 (M + 1)

302



EM m/z 563,2 (M + 1)

337

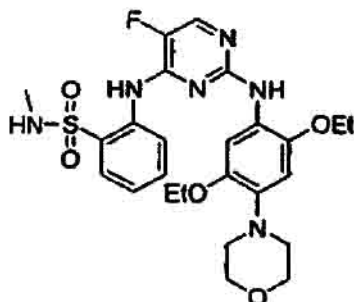


Número de compuesto

Estructura

Datos físicos

339



RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
 RMN 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,00 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,83 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM m/z 547,2 (M + 1)

[0094] Los siguientes ejemplos proporcionan una divulgación de compuestos de fórmula I que no se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1.

5 Ejemplo 1: 2-[2-(2,5-Dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

[0095]



10

[0096] A una disolución de 2-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,29 mmoles) en EtOH (3 ml) se añade 2,5-dimetoxianilina (49 mg, 0,32 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 78°C durante 5 h. El disolvente se evapora, y la mezcla se purifica por HPLC de fase inversa dando el producto del título. R_f = 0,47 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$), δ (ppm): 2,36 (d, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,4-7,6 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,0-8,2 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 11,0 (s, 1H).

Preparación de 2-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida:

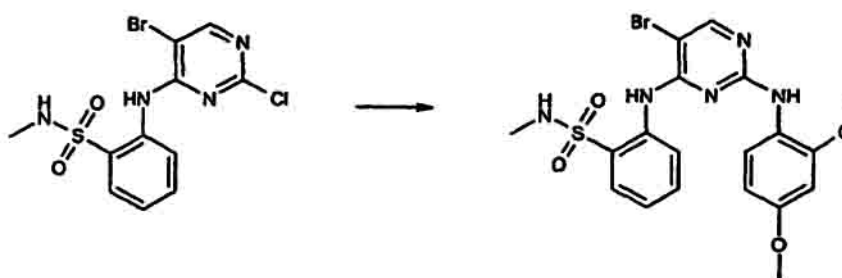
20 [0097] Se disuelven 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (1,94 g, 10 mmoles) y 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (1,86 g, 10 mmoles) en CHCl $_3$ (30 ml). La mezcla de reacción se calienta a 61°C durante 2 h. El disolvente se evapora y el residuo se lava con éter dando el producto del título.

R_f = 0,5 (n-hexano : acetato de etilo = 1:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$), δ (ppm): 2,67 (d, 3H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,7 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,2 (s, 1H).

Ejemplo 2: 2-[5-Bromo-2-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

[0098]

30



[0099] A una disolución de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida (300 mg, 0,79 mmoles) se añade 2,4-dimetoxianilina (181,5 mg, 1,18 mmoles) en etanol (3 ml), ácido clorhídrico 1 N (0,03 ml) y se agita a condición de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. El residuo se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 5:1 a 1:1) proporcionando el compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 8,95 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,58 (ddd, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,64 (d, 3H). Rf (*n*-hexano : acetato de etilo = 10:1): 0,31.

Preparación de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida

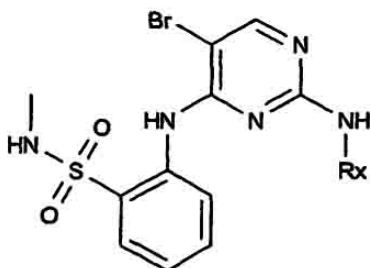
[0100] Una disolución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (684 mg, 3,0 mmoles) y 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (559 mg, 3,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) que contiene carbonato de potasio (830 mg, 6,0 mmoles) se agita a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añade cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío. El residuo se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de *n*-hexano - acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 2,67 (d, 3H), 4,79 (q, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,52 (s, 1H). Rf (*n*-hexano : acetato de etilo = 10:3): 0,33.

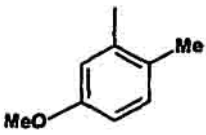
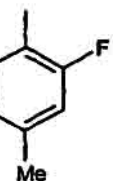
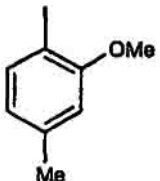
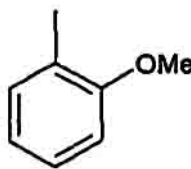
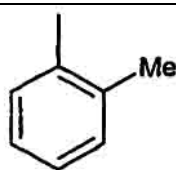
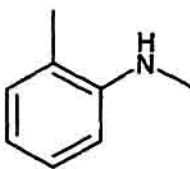
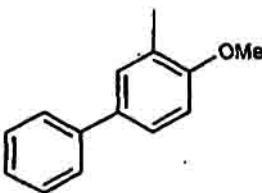
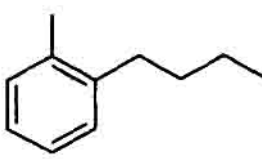
25 Ejemplo 3:

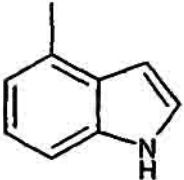
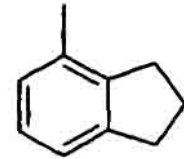
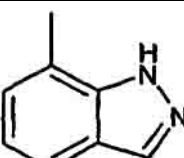
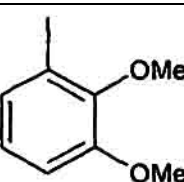
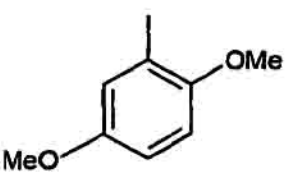
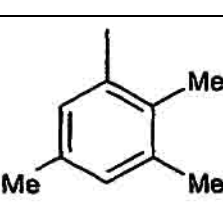
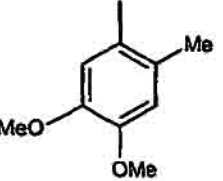
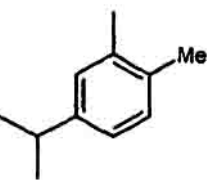
[0101] Las siguientes 2-[5-bromo-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benceno-sulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:

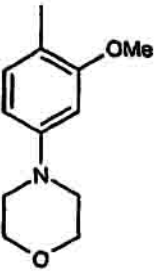
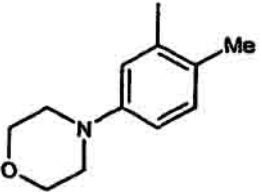
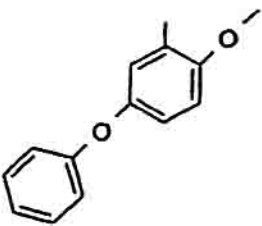
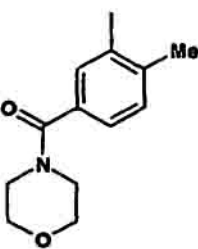
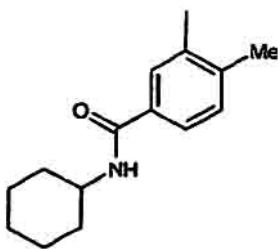
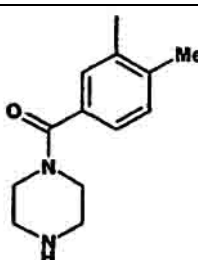
30

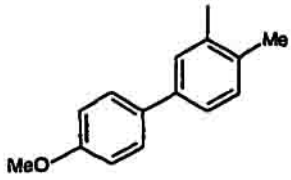
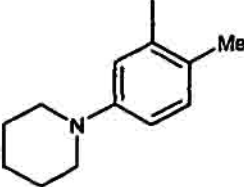
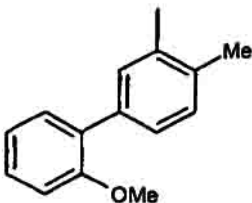
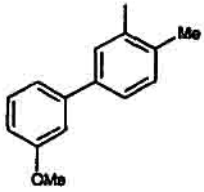
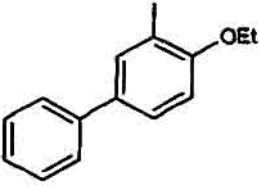
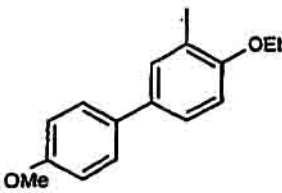
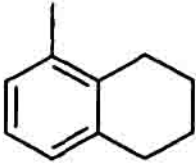


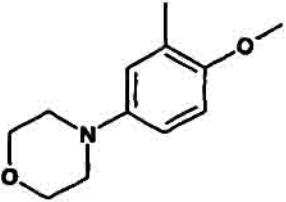
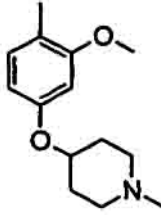
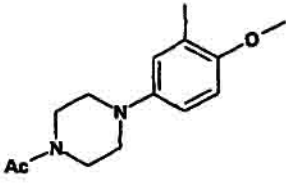
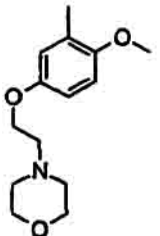
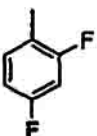
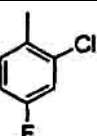
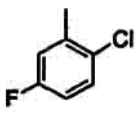
Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-1		0,48 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,64 (d, 3H), 4,48-4,40 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,87 (s a, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,54 (ddd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,32 (dd, 1H), 9,07 (s, 1H)
3-2		0,58 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,25 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,63 (d, 3H), 4,53-4,45 (m, 1H), 6,61 (s a, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,18 (ddd, 1H), 7,43 (ddd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 9,08 (s, 1H)

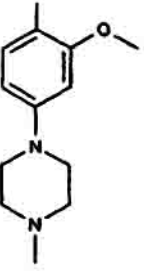
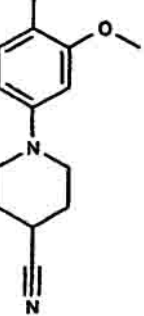
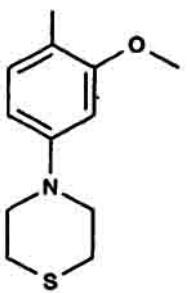
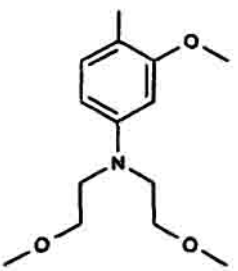
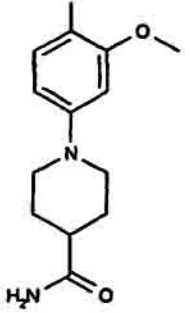
Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-3		0,36 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,23 (s, 3H), 2,62 (d, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,53-4,44 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,69 (s a, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,44 (dd, 1H), 9,09 (s1, 1H)
3-4		0,41 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,32 (s, 3H), 2,63 (d, 3H), 4,45-4,44 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,00 (s a, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,00 (s a, 1H)
3-5		0,39 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,33 (s, 3H), 2,63 (d, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,46-4,44 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,92 (s a, 1H)
3-6		0,27 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,45-4,40 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,94 (s a, 1H)
3-7		0,34 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,30 (s, 3H), 2,63 (d, 3H), 4,44-4,43 (m, 1H), 6,68 (s a, 1H), 7,00-6,68 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,01 (s a, 1H)
3-8		0,12 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,62 (d, 3H), 2,81 (s, 3H), 4,07-3,98 (m, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 6,37 (s a, 1H), 6,77-6,73 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,19 (s a, 1H)
3-9		0,28 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,62 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,49-4,43 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 3H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,63 (s a, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,89 (s a, 1H)
3-10		0,23 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 0,91 (t, 3H), 1,37 (dd, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 2,64-2,60 (m, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 6,69 (s a, 1H), 7,23-7,10 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,73 (d 1H), 7,92 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,38-8,46 (m, 1H), 9,09 (s a, 1H)

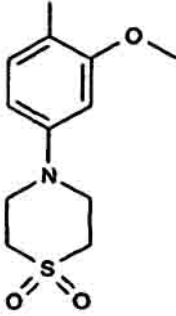
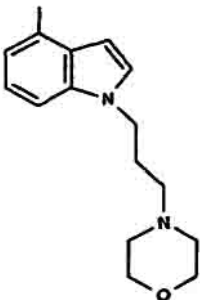
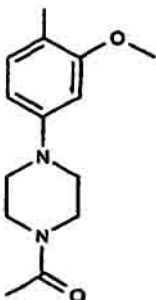
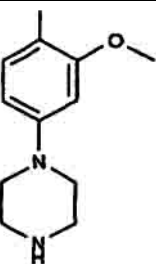
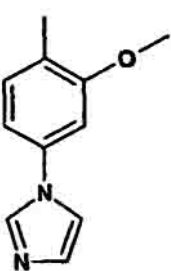
Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-11		0,12 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 4,15-4,10 (m, 1H), 6,58 (s a, 1H), 7,31-7,10 (m, 4H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,71(d 1H), 7,95 (d, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,03 (s a, 1H)
3-12		0,4 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,09 (dd, 2H), 2,63 (d, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 6,73 (s a, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,74 (d 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,02 (s a, 1H)
3-13		0,33 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 4,63-4,64 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,19-8,10 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,6-11,4 (m, 1H)
3-14		0,28 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,47-4,41 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,95 (s, 1H)
3-15		0,30 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,45-4,44 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,97 (dd, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,96 (s, 1H)
3-16		0,22 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,17 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,63 (d, 3H), 4,46-4,44 (m, 1H), 6,57 (s a, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,06 (s, 1H)
3-17		0,46 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2,22 (s, 3H), 2,63 (d, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52-4,47 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,12 (s, 1H)
3-18		0,35 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 1,16 (d, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,62 (d, 3H), 2,77 (t, 1H), 4,49-4,48 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,02 (s, 1H)

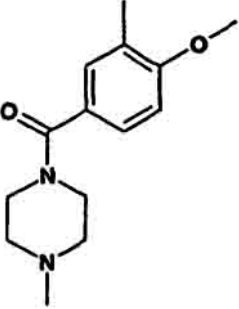
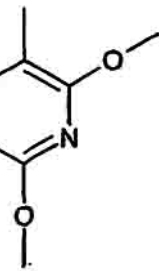
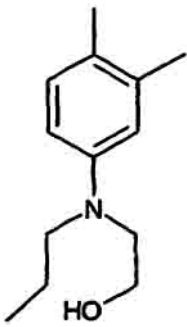
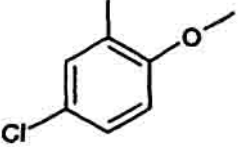
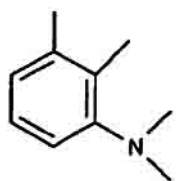
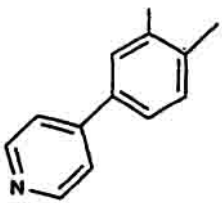
Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-19		0,23 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 3,13-3,10 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,89-3,86 (m, 4H), 4,97-4,93 (m, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,98 (s, 1H)
3-20		0,36 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,22 (s, 3H), 2,64 (d, 3H), 3,00-3,2,97 (m, 4H), 3,76-3,74 (m, 4H), 4,54-4,50 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,09 (s, 1H)
3-21			
3-22		0,27 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2,33 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 3,60-3,45 (m, 8H), 4,53-4,49 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,13 (s, 1H)
3-23		0,38 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1,24-1,08 (m, 2H), 1,46-1,32 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,64 (d, 3H), 3,95-3,90 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,48-7,31 (m, 2H), 7,91 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (s, 1H)
3-24		0,11 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2,35 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,07-2,73 (m, 2H), 3,86-3,31 (m, 6H), 6,85 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 9,11 (s, 1H)

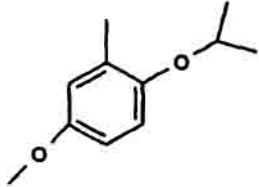
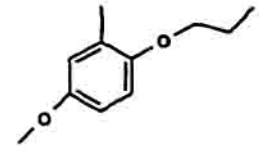
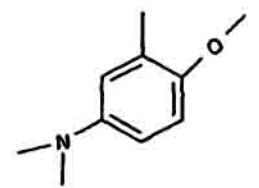
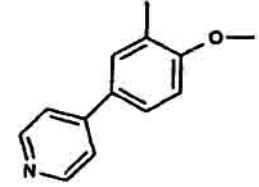
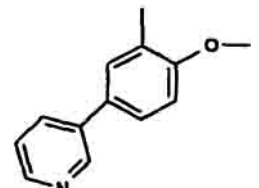
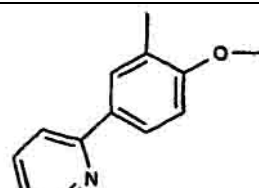
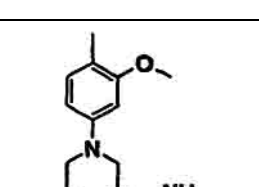
Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-25		0,5 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,52 (d, 3H), 2,62 (s, 3H), 4,36-4,32 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,00-6,91 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,04 (s, 1H)
3-26		0,45 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 1,62-1,34 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,56 (d, 3H), 3,01-2,87 (m, 4H), 4,54-4,38 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,69-6,59 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,01 (s, 1H)
3-27		0,45 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,32 (s, 3H), 2,58 (d, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,37-4,44 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H)
3-28		0,35 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,34 (s, 3H), 2,64 (d, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,57-4,50 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,91-6,84 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 9,00 (s, 1H)
3-29		0,45 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 1,50 (t, 3H), 2,62 (d, 3H), 4,17 (dd, 2H), 4,51-4,44 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,31-7,23 (m, 5H), 7,67 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,89 (s, 1H)
3-30		0,45 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 1,49 (t, 3H), 2,63 (d, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,16 (dd, 2H), 4,55-4,48 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,95-6,91 (m, 3H), 7,11 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,90 (s, 1H)
3-31		0,29 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	RMN ¹ H : (CDCl ₃) 1,83-1,72 (4H, m), 2,63 (3H, d), 2,66-2,62 (2H, m), 2,80 (2H, t), 4,41-4,44 (1H, m), 6,64 (1H, s), 6,92 (1H, d), 7,09 (1H, dd), 7,18 (1H, dd), 7,45 (1H, dd), 7,59 (1H, dd), 7,92 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,42 (1H, d), 9,08 (1H, s).

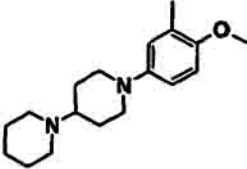
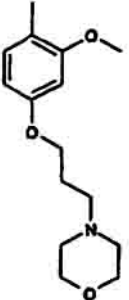
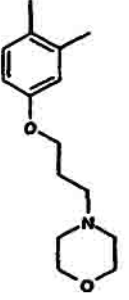

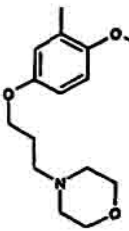
Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-32		0,3 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO-d ₆ : 2,43 (s, 3H), 2,80-2,82 (m, 4H), 3,61-3,64 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,62 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,77 (dd, 2H), 8,14 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 9,14 (s a, 1H)
3-33		0,61 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:1)	DMSO-d ₆ : 1,59-1,68 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,13-2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,32-4,40 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,70-7,78 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,38-8,41 (m, 1H), 9,22 (s, 1H)
3-34		0,17 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2,11 (s, 3H), 2,68 (d, 3H), 2,76-2,83 (m, 2H), 2,89-2,97 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,70-4,78 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,02-8,03 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,99 (s a, 1H)
3-35		0,22 (AcOEt solo)	DMSO-d ₆ : 2,40-2,48 (m, 7H), 2,63 (t, 2H), 3,50-3,58 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,91 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,21 (s, 1H)
3-36		0,4 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO-d ₆ : 2,43 (s, 3H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,24 (s, 1H)
3-37		0,4 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,64 (d, 3H), 4,53-4,54 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,14-7,28 (m, 3H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,16-8,21 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,33-8,36 (m, 1H), 9,05 (s, 1H)
3-38		0,42 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,64 (d, 3H), 4,46-4,47 (m, 1H), 6,63-6,68 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 8,20-8,39 (m, 3H), 9,03 (s, 1H)

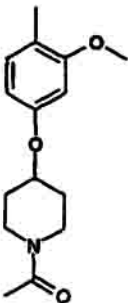
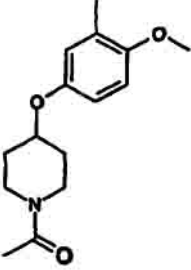
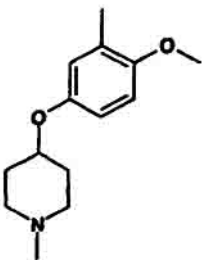
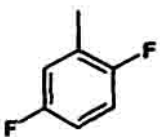
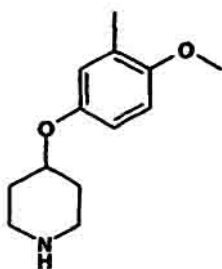
Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-39		562, 564 [M + 1] ⁺	CDCl ₃ : 2,37 (s, 3H), 2,58-2,64 (m, 7H), 3,15-3,18 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,60-4,65 (m, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,44-6,54 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,95 (s, 1H)
3-40		572, 574 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,79-1,88 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 3,02-3,08 (m, 3H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,41-8,44 (m, 1H), 9,21 (s, 1H)
3-41		565, 567 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,44 (d, 3H), 2,69-2,71 (m, 4H), 3,49-3,52 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,45 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,42-8,45 (m, 1H), 9,22 (s, 1H)
3-42		595, 597 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,44 (s, 3H), 3,31 (s, 6H), 3,48-3,53 (m, 8H), 3,72 (s, 3H), 6,24 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 1H), 7,72-7,76 (m, 2H), 8,17-8,19 (m, 2H), 8,40-8,50 (m, 1H), 9,23 (s, 1H)
3-43		590, 592 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,64-1,71 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 1H), 2,43 (d, 3H), 2,62-2,67 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,45 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,75-6,81 (m, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,40-8,47 (m, 1H), 9,22 (s, 1H)

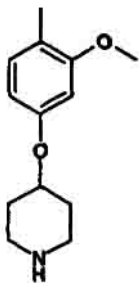
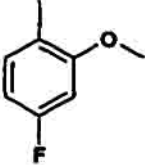
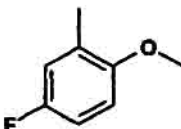
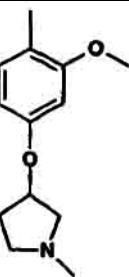
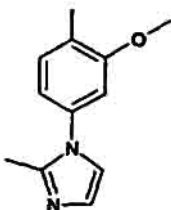
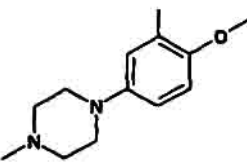
Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-44		597, 599 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,44 (s, 3H), 3,12-3,17 (m, 4H), 3,68-3,85 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,55 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 8,19-8,22 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,38-8,45 (m, 1H), 9,20 (s a, 1H)
3-45		600, 602 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,85-1,95 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,25-2,35 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 3,52-3,64 (m, 4H), 4,19 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,23 (s, 1H)
3-46		590, 592 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,05 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,08-3,17 (m, 4H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,40-8,47 (m, 1H), 9,22 (s a, 1H)
3-47		548, 550 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,43 (s, 3H), 2,82-2,87 (m, 4H), 2,99-3,15 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,43 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,38-8,45 (m, 1H), 9,12-9,28 (m, 1H)
3-48		EM 530, 532	CDCl ₃ : 2,65 (d, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,40-4,48 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H), 9,00 (s, 1H).

Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-49		Rf (AcOEt : MeOH = 9:1) 0,20	CDCl ₃ : 2,18-2,50 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 3,10-3,75 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,50-4,61 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,37-8,43 (m, 2H), 9,02 (s, 1H).
3-50		Rf 0,4 (hexano/AcOEt=1/1)	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,39-4,47 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,96 (s, 1H)
3-51		EM 535, 537	CDCl ₃ : 1,17 (t, 3H), 1,71-1,79 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,62 (d, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,79 (q, 2H), 4,41-4,48 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,10-6,18 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).
3-52		Rf	CDCl ₃ : 2,66 (d, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,41-4,47 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,26-7,35 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,27-8,32 (m, 2H), 8,38 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H).
3-53		EM 491, 493	CDCl ₃ : 2,26 (s, 3H), 2,62 (d, 3H), 2,68 (s, 6H), 4,72 (q, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,91 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 9,11 (s, 1H).
3-54		EM 525, 527	CDCl ₃ : 2,04 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 4,42-4,48 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,87-7,91 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,23-8,26 (m, 2H), 8,53 (d, 2H), 9,07 (s, 1H).

Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-62		Rf (hexano : AcOEt = 3:1) 0,31	CDCl ₃ : 1,36 (d, 6H), 2,63 (d, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,41-4,52 (m, 2H), 6,45 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,91-7,98 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,96 (s, 1H).
3-63		Rf (hexano : AcOEt = 3:1) 0,40	CDCl ₃ : 1,07 (t, 3H), 1,84 (m, 2H), 6,63 (d, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 4,40-4,49 (m, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,97 (s, 1H).
3-64		Rf (hexano : AcOEt = 3:1) 0,19	CDCl ₃ : 2,62 (d, 3H), 6,68 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 4,41-4,48 (m, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,51-7,62 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,3*9-8,45 (m, 1H), 8,91 (s, 1H).
3-65		Rf (hexano : AcOEt = 1:1) 0,12	CDCl ₃ : 2,66 (d, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,47-4,55 (m, 1H), 6,96-7,10 (m, 3H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).
3-66		EM 541, 543	CDCl ₃ : 2,65 (d, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,61-4,71 (m, 1H), 6,89-7,05 (m, 3H), 7,16 (dd, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,51 (a, s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).
3-67		EM 541, 543	CDCl ₃ : 2,65 (d, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,51 (q, 1H), 6,90-7,06 (m, 3H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H).
3-68		EM-CL 590	CDCl ₃ : 1,45-1,59 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,62-2,77 (m, 2H), 3,56-3,70 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,46 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,82-6,88 (a, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,50-7,80 (m, 2H), 8,14-8,20 (a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,39-8,48 (m, 1H), 9,16-9,26 (a, 1H).

Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-69		0,34 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9:1)	CDCl ₃ : 1,58-1,82 (a, 7H), 1,88-2,03 (a, 3H), 2,44-2,45 (m, 5H), 3,42-3,52 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,44 (a, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,35-8,37 (m, 1H), 9,17 (s, 1H)
3-70		EM: 607, 609	DMSO-d ₆ : 1,84-1,92 (m, 2H), 2,34-2,41 (m, 4H), 2,41-2,45 (m, 3H), 2,44 (t, 2H), 3,58 (t, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,02 (t, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,22 (s, 1H)
3-71		EM: 591, 593	DMSO-d ₆ : 1,84-1,92 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,35-2,4 (m, 4H), 2,43 (t, 2H), 2,44 (d, 3H), 3,58 (t, 4H), 4,01 (t, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,3-7,39 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,35-8,44 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,27 (s, 1H)
3-72		EM: 620, 622	DMSO-d ₆ : 1,82-1,9 (m, 2H), 2,13-2,17 (m, 3H), 2,25-2,47 (m, 13H), 3,75 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,5 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,37-8,44 (m, 1H), 9,22 (s, 1H)
3-73		EM: 607, 609	DMSO-d ₆ : 1,78 (t, 2H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,35-2,38 (m, 3H), 3,54-3,59 (m, 4H), 3,74 (t, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,38-6,42 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,86-6,95 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,85-8,15 (m, 3H), 8,64-8,8 (m, 1H).

Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-74		EM: 605, 607	DMSO-d ₆ : 1,47-1,67 (m, 2H), 1,84-2,01 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,41-2,46 (m, 3H), 3,23-3,39 (m, 2H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,8-3,88 (m, 1H), 4,58-4,65 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,2-7,26 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,7-7,8 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,37-8,44 (m, 1H), 9,22 (s a, 1H)
3-75		EM: 605, 607	DMSO-d ₆ : 1,38-1,6 (m, 2H), 1,74-1,9 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 2,42-2,47 (m, 3H), 3,12-3,3 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,27-4,34 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,24-7,3 (m, 1H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,74-7,83 (m, 2H), 8,09 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,19 (s a, 1H)
3-76		EM: 577, 579	DMSO-d ₆ : 1,51-1,61 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,42-2,47 (m, 3H), 2,52-2,6 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,02-4,09 (m, 1H), 6,6 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,24-7,3 (m, 1H), 7,52-7,6 (m, 2H), 7,74-7,82 (m, 2H), 8,08 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 9,2 (s a, 1H)
3-77		Rf : 0,4 (n-hexano : AcOEt = 7:3)	DMSO-d ₆ : 2,41-2,45 (m, 3H), 6,89-6,96 (m, 1H), 6,69 (s a, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,63-7,7 (m, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,21 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H)
3-78		EM: 563, 565	DMSO-d ₆ : 1,33-1,43 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 2H), 2,43-2,46 (m, 3H), 2,46-2,53 (m, 2H), 2,87-2,94 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,07-4,14 (m, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,7-9,5 (s a, 1H)

Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN ¹ H (400 MHz), δ (ppm)
3-79		EM: 563, 565	DMSO-d ₆ : 1,41-1,51 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,41-2,45 (m, 3H), 2,54-2,63 (m, 2H), 2,92-3,0 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,35-4,43 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,22-8,25 (m, 1H), 8,37-8,42 (m, 1H), 8,9-9,5 (s a, 1H)
3-80		EM: 482, 484	DMSO-d ₆ : 2,4-2,46 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,72 (ddd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,29-8,37 (m, 2H), 8,8-9,6 (m, 1H)
3-81		EM: 482, 484	DMSO-d ₆ : 2,41-2,49 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,80 (ddd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,3-7,35 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,7-7,8 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 9,18 (s a, 1H)
3-82		EM: 563, 565	DMSO-d ₆ : 1,73-1,82 (m, 1H), 2,23-2,34 (m, 4H), 2,34-2,42 (m, 3H), 2,42-2,46 (m, 3H), 2,59 (dd, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H), 3,75 (s, 1H), 4,85-4,91 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,68-7,79 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,37-8,43 (m, 1H), 9,21 (s a, 1H).
3-83		EM 544, 546	2,36 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,46-4,51 (m, 1H), 6,75-6,80 (m, 2H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,98 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,36-8,44 (m, 2H), 9,01 (s, 1H).
3-84		EM 562, 564	CDCl ₃ : 2,32 (s, 3H), 2,39-2,47 (m, 4H), 2,64 (d, 3H), 2,89-2,97 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,54-4,52 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 2H), 7,94-7,99 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,93 (s, 1H).

Ejemplo 4: 2-[5-Bromo-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-propil-bencenosulfonamidas

[0102] Estos compuestos se preparan en analogía al Ejemplo 2 usando 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-propil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente dando los compuestos n° 4-1 a 4-31 que tienen el sustituyente Rx como se enumera en el Ejemplo 3 para los compuestos n° 3-1 a 3-31.

Preparación de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-propil-bencenosulfonamida

10 **[0103]** A una disolución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (90 µl, 0,70 mmoles) y 2-amino-N-

propilbencenosulfonamida (100 mg, 0,47 mmoles) se añade hidruro de sodio (54,2 mg, 0,56 mmoles) en DMSO (1,0 ml) y la disolución resultante se agita a 80°C durante 3,0 h. La mezcla se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lava con agua y luego salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío. El residuo se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 5:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo.

RMN ¹H (δ, ppm): 0,89 (t, 3H), 1,41 (q, 2H), 3,56 (t, 2H), 4,92 (s a, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 8,79 (s, 1H)

10 Rf (hexano : acetato de etilo = 1:1): 0,64.

Ejemplo 5: 2-[5-Trifluorometil-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbencenosulfonamidas

[0104] Estos compuestos se preparan en analogía al Ejemplo 2 usando 2-(2-cloro-5-trifluorometilpirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente dando los compuestos nº 5-1 a 5-31 que tienen el sustituyente Rx como se enumera en el Ejemplo 3 para los compuestos nº 3-1 a 3-31.

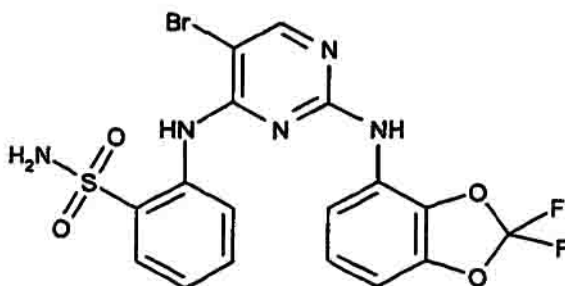
Preparación de 2-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida

20 **[0105]** A una disolución de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (386 mg, 1,79 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se añaden sucesivamente 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (333 mg, 1,79 mmoles) y 1,8-diaza[5.4.0]-biciclo-7-undeceno (280 µl, 1,88 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 h a temperatura ambiente se añade diclorometano (30 ml) a la mezcla y la disolución se lava con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro sódico saturado acuoso, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. El sólido resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,73 (s, 3H), 6,67-6,69 (m, 1H), 6,72-6,73 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H).
Rf (hexano : acetato de etilo = 1:1): 0,28.

30 **Ejemplo 6: 2-[5-Bromo-2-(2,3-[difluorometilendioxi]fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida**

[0106]



35

[0107] Este compuesto se obtiene como producto secundario formado por N-desmetilación de la reacción de 2-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida con 2,3-(difluorometilendioxi)anilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. También puede prepararse haciendo reaccionar 2-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)bencenosulfonamida con 2,3-(difluorometilendioxi)-anilina.

40

Rf (*n*-hexano : acetato de etilo = 1:1): 0,46.

RMN ¹H : (CDCl₃) 4,83 (s a, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

45 **[0108]**

Preparación de 2-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)bencenosulfonamida: A una disolución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (300 mg, 1,32 mmoles) y 2-amino-bencenosulfonamida (340 mg, 1,97 mmoles) en 2-propanol (3 ml) se añade ácido clorhídrico concentrado (0,06 ml) y la mezcla se agita a 90°C durante 4,5 horas. La mezcla se vierte en hidrogenocarbonato de sodio acuoso y se extrae con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 2:1) proporcionando el compuesto del título.

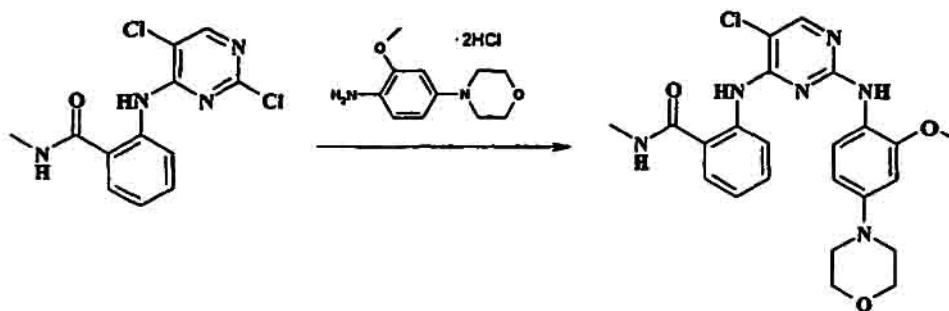
50

Rf (hexano : acetato de etilo = 1:1): 0,55. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,78 (s a, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,61 (ddd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 7A: 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

5

[0109]



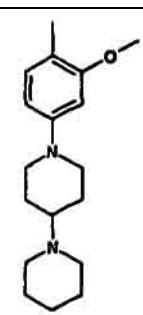
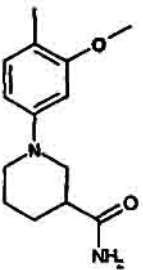
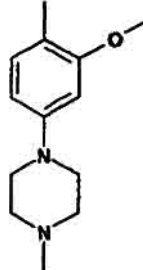
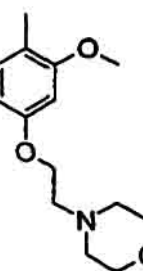
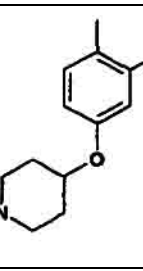
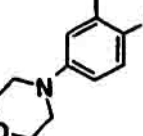
[0110] A una suspensión de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il-amino)-N-metil-benzamida (5,05 g, 17,0 mmoles) en
 10 90 ml de 2-metoxietanol se añaden diclorhidrato de 2-metoxi-4-morfolinoanilina (4,56 g, 16,2 mmoles) y 17,0 ml de
 disolución etanólica 1 N de cloruro de hidrógeno (17,0 mmoles). Después de agitarse la mezcla de reacción a 110°C
 durante 4 horas y enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se neutraliza con disolución acuosa de NaOH 1 N
 y se extrae con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a
 15 presión reducida. El sólido negro resultante se lava con EtOH (90 ml), luego se purifica con cromatografía en
 columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 a CH_2Cl_2 : AcOEt = 1:2) dando 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-
 pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 2,80 (d, 3H,
 $J = 4,52$ Hz), 3,10-3,20 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 4H), 6,49 (dd, 1H, $J = 8,56, 2,52$ Hz), 6,66 (d, 1H, $J =$
 $2,52$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J = 8,04, 8,04$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 8,56$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 8,04, 1,48$ Hz), 8,10 (s, 1H),
 8,13 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, $J = 8,04$ Hz) 8,68-8,75 (m, 1H), 11,59 (s, 1H). EM m/z 469, 471 ($M + 1$)⁺.

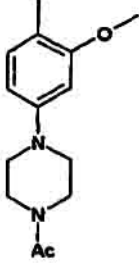
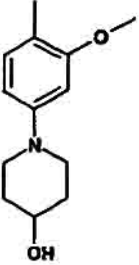
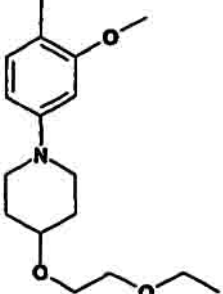
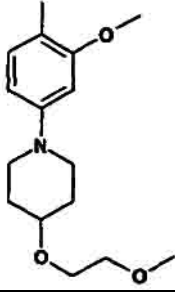
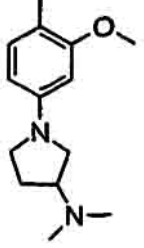
20

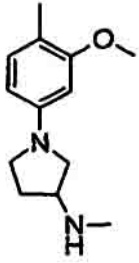
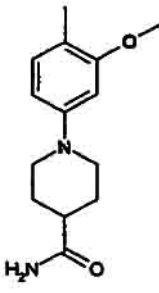
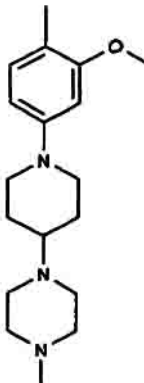
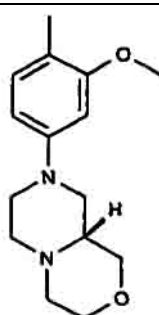
[0111] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamidas se prepara
 a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il-amino)-N-metil-benzamida y la anilina correspondiente siguiendo el
 procedimiento del Ejemplo 7A.

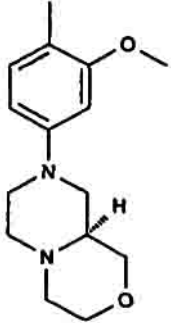
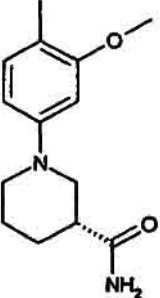
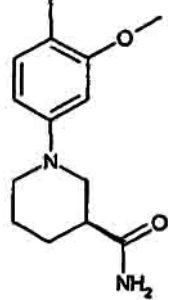
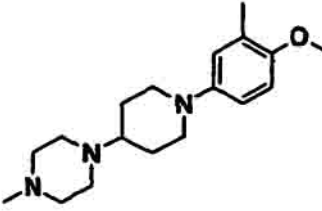
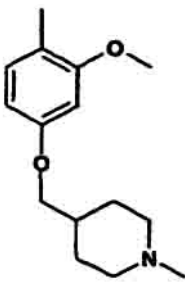


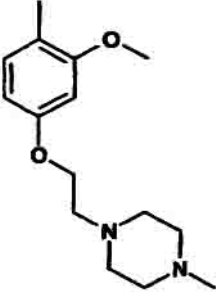
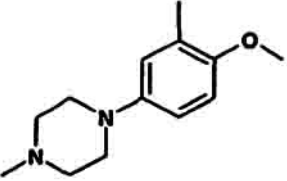
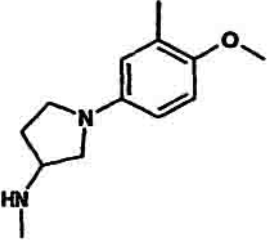
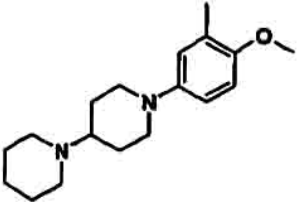
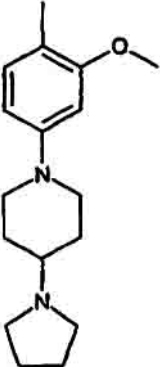
25

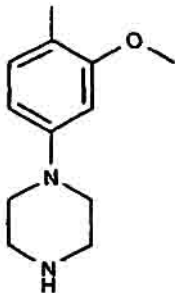
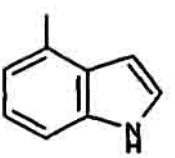
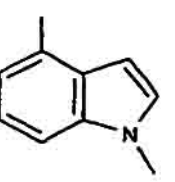
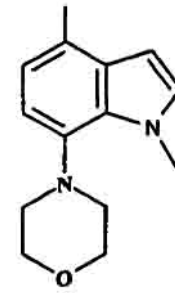
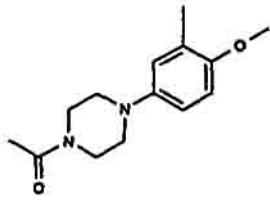
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
7-1		EM: m/z 550, 552 (M + 1)	DMSO-d ₆ : 1,44-1,33 (m, 2H), 1,64-1,45 (m, 6H), 1,73-1,89 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 2,80 (d, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,75 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 11,58 (s, 1H)
7-2		0,3 (MeOH : AcOEt = 5:95)	CDCl ₃ : 1,70-1,97 (m, 4H), 2,62-2,79 (m, 1H), 3,04 (d, 3H), 3,02-3,18 (m, 2H), 3,23-3,33 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,39-5,47 (m, 1H), 6,15-6,24 (m, 1H), 6,55-6,62 (m, 2H), 6,74-6,82 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 11,0 (s a, 1H)
7-3		EM (ESI) m/z 482, 484 (M + 1) ⁺	DMSO-d ₆ : 2,24 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,80 (d, 3H, J = 4,52 Hz), 3,12-3,17 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H, J = 8,56, 2,52 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 2,52 Hz), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,56 Hz), 7,69-7,72 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,55-8,65 (m, 1H), 8,67-8,75 (m, 1H), 11,59 (s, 1H)
7-4		0,46 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	DMSO-d ₆ : 2,48-2,55 (m, 4H), 2,71 (t, 2H), 2,80 (d, 3H), 3,58-3,61 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,11 (t, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,54-8,60 (m, 1H), 8,60-8,75 (m, 1H), 11,6 (s, 1H)
7-5		m/z 497, 499 (M + 1) ⁺	DMSO-d ₆ : 1,60-1,70 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,13-2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,60-2,67 (m, 2H), 2,80 (d, 3H, J = 4,52 Hz), 3,75 (s, 3H), 4,30-4,40 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H, J = 8,56, 2,0 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,56 Hz), 7,68-7,73 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,52-8,59 (m, 1H), 8,68-8,75 (m, 1H), 11,57 (s, 1H)
7-6		0,25 (n-hexano : AcOEt = 1:2)	CDCl ₃ : 2,95 (m, 4H), 3,03 (d, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,21-6,19 (a, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 11,07 (s, 1H)

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
7-7		EM m/z 510, 512 (M + 1)	DMSO-d ₆ : 2,06 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 3,11 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,60 (dd, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,51 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H), 8,70-8,71 (m, 1H), 11,59 (s, 1H)
7-8		0,48 (MeOH : AcOEt = 5:95)	CDCl ₃ : 1,46 (d, 1H), 1,68-1,82 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 2H), 3,03 (d, 3H), 3,44-3,53 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,15-6,23 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,56 (s a, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 11,0 (s a, 1H)
7-9		0,4 (n-hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 1,22 (t, 3H), 1,73-1,85 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 2H), 3,03 (d, 3H), 3,41-3,56 (m, 3H), 3,56 (dd, 2H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,64-3,68 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,15-6,24 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,06-8,08 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 11,0 (s a, 1H)
7-10		0,4 (n-hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 1,73-1,85 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,03 (d, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,56-3,58 (m, 2H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,14-6,22 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,06-8,08 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 11,0 (s a, 1H)
7-11		0,54 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	DMSO-d ₆ : 1,78-1,89 (m, 1H), 2,13-2,22 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,79 (d, 3H), 3,04-3,10 (m, 1H), 3,23-3,50 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,57-8,66 (m, 1H), 8,66-8,73 (m, 1H), 11,6 (s, 1H)

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
7-12		0,27 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:1)	DMSO-d ₆ : 1,77-1,87 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,79 (d, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 3,23-3,50 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,09 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,57-8,67 (m, 1H), 8,67-8,73 (m, 1H), 11,6 (s, 1H)
7-13		0,23 (MeOH : AcOEt = 5:95)	CDCl ₃ : 1,62-1,74 (m, 3H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,64-2,69 (m, 2H), 2,79 (d, 3H), 3,56-4,04 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,78 (s a, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,09-8,11 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 11,6 (s a, 1H)
7-14		0,30 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 4:1)	DMSO-d ₆ : 1,61-1,46 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,41-2,23 (m, 5H), 2,60-2,45 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 2,79 (d, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,71-3,75 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,65-8,56 (m, 1H), 8,75-8,67 (m, 1H), 11,6 (s, 1H)
7-15		EM (ESI) m/z 524, 526 (M + 1) ⁺	DMSO-d ₆ : 2,19-2,37 (m, 4H), 2,65-2,85 (m, 3H), 2,80 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,48-3,59 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,55-8,63 (m, 1H), 8,68-8,73 (m, 1H), 11,60 (s, 1H)

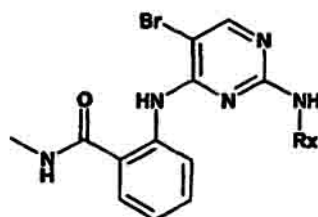
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
7-16		EM (ESI) m/z 524, 526 ($M + 1$) ⁺	DMSO- d_6 : 2,19-2,37 (m, 4H), 2,65-2,85 (m, 3H), 2,80 (d, 3H, $J = 4,5$ Hz), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,48-3,59 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,5$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,42 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,55-8,63 (m, 1H), 8,68-8,73 (m, 1H), 11,60 (s, 1H)
7-17		EM 510	DMSO- d_6 : 0,98 (t, 3H), 1,81-1,71 (m, 3H), 1,95-1,84 (m, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,80 (d, 3H), 3,12-3,08 (m, 4H), 3,28 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,50 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,86 (s a, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,46-7,19 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,66-8,58 (m, 1H), 8,77-8,70 (m, 1H), 11,6 (s, 1H)
7-18		EM 510	DMSO- d_6 : 0,98 (t, 3H), 1,81-1,71 (m, 3H), 1,95-1,84 (m, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,80 (d, 3H), 3,12-3,08 (m, 4H), 3,28 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,50 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,86 (s a, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,46-7,19 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,66-8,58 (m, 1H), 8,77-8,70 (m, 1H), 11,6 (s, 1H)
7-19		0,16 (CH_2Cl_2 : MeOH = 9:1)	1,40-1,53 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,19-2,44 (m, 5H), 2,80 (d, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,72-8,77 (m, 1H), 11,68 (s, 1H)
7-20		EM: 511	1,25-1,37 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 3H), 1,81-1,9 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 5H), 3,76 (s, 3H), 3,8-3,88 (m, 2H), 6,45-6,55 (m, 1H), 6,6-6,67 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,67-7,78 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,5-8,62 (m, 1H), 8,66-8,8 (m, 1H), 11,6 (s, 1H)

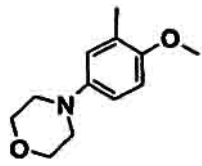
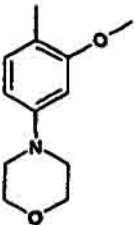
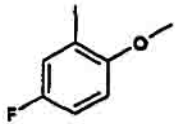
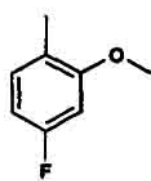
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
7-21		EM: 526	2,17 (s, 3H), 2,29-2,39 (m, 3H), 2,45-2,56 (m, 4H), 2,7 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,5-8,6 (m, 1H), 8,67-8,75 (m, 1H), 11,6 (s, 1H)
7-22		EM: 482	2,24 (s, 3H), 2,42-2,5 (m, 4H), 2,8 (d, 3H), 2,94-3,0 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,34-7,4 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,7-8,77 (m, 1H), 11,7 (s, 1H)
7-23		EM: 482	1,67-1,76 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,25-2,31 (m, 3H), 2,8 (d, 3H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,14-3,3 (m, 3H), 3,7 (s, 3H), 6,26 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,7-8,78 (m, 1H), 11,6 (s, 1H)
7-24		EM: 550	1,35-1,57 (m, 8H), 1,7-1,78 (m, 2H), 2,81 (d, 3H), 3,46-3,52 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,71-8,78 (m, 1H), 11,7 (s, 1H)
7-25		536 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,48-1,58 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 4H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,49-2,55 (m, 4H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,79 (d, 3H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,03-7,09 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,55-8,65 (m, 1H), 8,69-8,73 (m, 1H), 11,59 (s, 1H)

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
7-26		468 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,80 (d, 3H), 2,84-2,89 (m, 4H), 3,04-3,08 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,69 -7,73 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,55-8,63 (m, 1H), 8,68-8,73 (m, 1H), 11,59 (s, 1H) (un NH alifático está escondido)
7-27		393 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,80 (d, 3H), 6,64-6,67 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,65-8,73 (m, 2H), 9,15 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 11,63 (s, 1H)
7-28		407 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,81 (d, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,67 (d, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,64 (s, 1H)
7-29		492 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,80 (d, 3H), 2,91-2,99 (m, 4H), 3,65-3,81 (m, 2H), 3,82-3,95 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 6,58 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,63-8,67 (m, 1H), 8,68-8,72 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 11,64 (s, 1H)
7-30		EM m/z 510	DMSO-d ₆ : 2,02 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,82-2,92 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 2H), 3,44-3,53 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,69-8,76 (m, 1H), 11,66 (s, 1H).

[0112] Las siguientes 2-[5-bromo-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamidas se preparan a partir de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-etil-benzamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

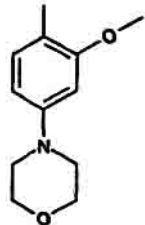
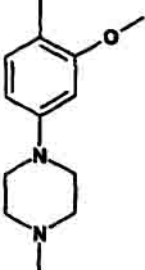
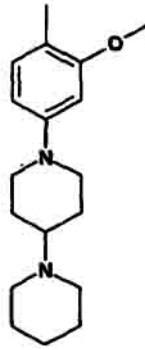
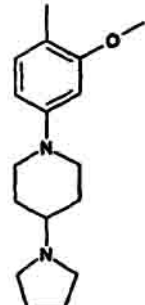
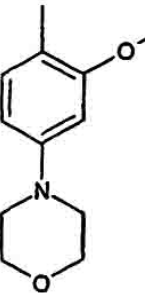
5

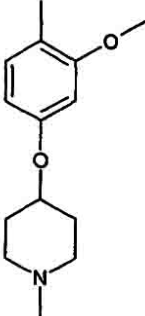
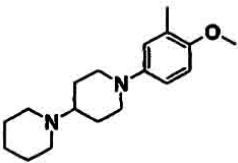


Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN
8-1		0,27 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:2)	DMSO-d ₆ : 2,80 (d, 3H), 2,88 (t, 4H), 3,65 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,47-7,46 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,72-8,71 (m, 1H), 11,41 (s, 1H)
8-2		m/z 513, 515 (M + 1)	DMSO-d ₆ : 2,79 (d, 3H, J = 4,04 Hz), 3,10-3,20 (m, 4H), 3,77 (s, 3H); 3,70-3,80 (m, 4H), 6,45-6,55 (m, 1H), 6,63-6,69 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,50-8,56 (m, 1H), 8,65-8,72 (m, 1H), 11,40 (s, 1H)
8-3		0,48 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 4:1)	DMSO-d ₆ : 2,80 (d, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,11 (t, 2H), 6,82 (ddd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,70-8,77 (m, 1H), 11,3 (s, 1H).
8-4		EM 446,448	2,79 (d, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,75 (ddd, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,3-7,36 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,66-8,73 (m, 1H), 11,4 (s a, 1H).

[0113] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamidas se preparan a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-etil-benzamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento 5 del Ejemplo 7A

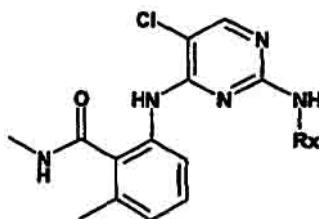


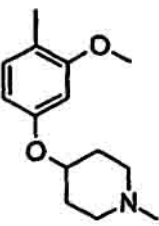
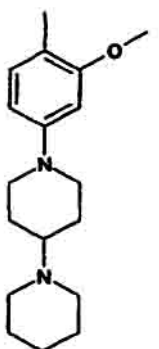
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
9-1		0,35 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:2)	CDCl ₃ : 1,27 (t, 3H), 3,10-3,15 (m, 4H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,85-3,93 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,08-6,17 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,42-7,53 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,94 (s, 1H).
9-2		EM (ESI) <i>m/z</i> 497, 499 (M + 1) ⁺	CDCl ₃ : 1,26 (t, 3H, J = 7,56 Hz), 2,37 (s, 3H), 2,57-2,62 (m, 4H), 3,15-3,20 (m, 4H), 3,49 (dq, 2H, J = 7,56, 1,52 Hz), 3,87 (s, 3H), 6,11-6,16 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H, J = 8,56, 2,52 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 2,52 Hz), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 8,56 Hz), 8,65-8,69 (m, 1H), 10,93 (s, 1H)
9-3		<i>m/z</i> 564, 566 (M + 1) ⁺	DMSO-d ₆ : 1,26 (t, 3H, J = 7,56 Hz), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 4H), 1,67-1,82 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 4H), 2,63-2,73 (m, 2H), 3,51 (dq, 2H, J = 7,56, 1,52 Hz), 3,62-3,69 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,10-6,15 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H, J = 8,56, 2,52 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 2,52 Hz), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H) 8,05-8,11 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,65-8,69 (m, 1H), 10,91 (s, 1H)
9-4		0,39 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	DMSO-d ₆ : 1,19 (t, 3H), 1,52-1,68 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 4H), 1,92-2,05 (m, 2H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 2H), 3,65-3,73 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,54 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,15-8,18 (m, 1H), 8,60-8,68 (m, 1H), 8,74-8,83 (m, 1H).
9-5		Rf (hexano : AcOEt = 1:2): 0,30	CDCl ₃ : 1,27 (t, 3H), 3,08-3,14 (m, 4H), 3,52 (q, 2H), 3,71-3,90 (m, 7H), 6,05-6,18 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,41-7,53 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,94 (s, 1H).

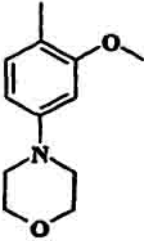
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
9-6		Rf (AcOEt : MeOH = 4:1) 0,050	DMSO: 1,11 (t, 3H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,55-2,68 (m, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,33-4,43 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,75 (dd, 1H), 11,49 (s, 1H).
9-7		0,44 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 8:2)	CDCl ₃ : 1,34 (t, 3H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,93-2,18 (m, 8H), 2,37-2,40 (a, 2H), 2,74-2,86 (a, 3H), 3,20-3,23 (m, 2H), 3,34 (a, 2H), 3,53 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,13-8,17 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,42-8,53 (a, 1H), 10,91 (s, 1H), 11,59-11,75 (a, 1H)

[0114] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-6,N-dimetilbenzamidias se preparan a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-6,N-dimetil-benzamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

5

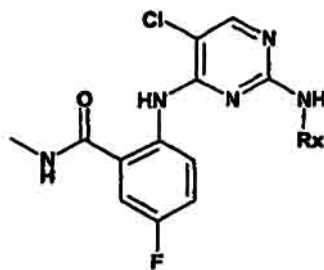


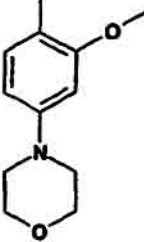
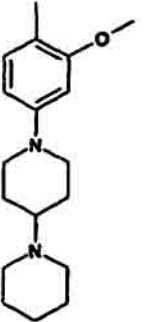
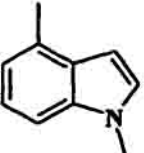
Ej. nº	Rx	Identificación
10-1		RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 1,58-1,68 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 2H), 2,76 (d, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,29-4,37 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,37-8,43 (m, 1H), 8,49 (s, 1H). Rf: 0,39 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4).
10-2		RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 1,35-1,42 (m, 2H), 1,45-1,60 (m, 6H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,43-2,50 (m, 4H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,76 (d, 3H, J = 5,0 Hz), 3,65-3,74 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,40 (dd, 1H, J = 9,0, 2,0 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,91-7,94 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,36-8,42 (m, 1H), 8,47 (s, 1H). EM (ESI) <i>m/z</i> 564, 566 (M + 1) ⁺

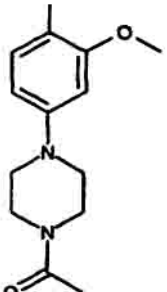
Ej. nº	Rx	Identificación
10-3		DMSO-d ₆ : 2,29 (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 3,07-3,11 (m, 4H), 3,73-3,76 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,41 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,37-8,42 (m, 1H), 8,49 (s, 1H). EM m/z 483 [M + 1] ⁺

[0115] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamidas se preparan a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

5



Ej. nº	Rx	Identificación
11-1		RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 2,79 (d, 3H), 3,10-3,15 (m, 4H), 3,74-3,78 (m, 7H), 6,50 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,55-8,65 (m, 1H), 8,75-8,82 (m, 1H), 11,39 (s, 1H). EM (ESI): m/z 487, 489 (M + 1).
11-2		RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 1,68-1,33 (m, 8H), 1,93-1,73 (m, 2H), 2,35-2,60 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,74 (d, 3H), 3,25-3,38 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,83-3,71 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,65-8,55 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 11,39 (s, 1H) EM (ESI): m/z 568, 570 (M + 1)
11-3		DMSO-d ₆ : 2,80 (d, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,64 (d, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,42-7,49 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,62-8,69 (m, 1H), 8,75-8,82 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,43 (s, 1H). EM m/z 425 [M + 1] ⁺

Ej. n°	Rx	Identificación
11-4		DMSO-d ₆ : 2,06 (s, 3H), 2,79 (d, 3H), 3,10-3,14 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 2H), 3,55-3,62 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,52 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,56-8,65 (m, 1H), 8,75-8,81 (m, 1H), 11,39 (s, 1H). EM m/z 528 [M + 1] ⁺

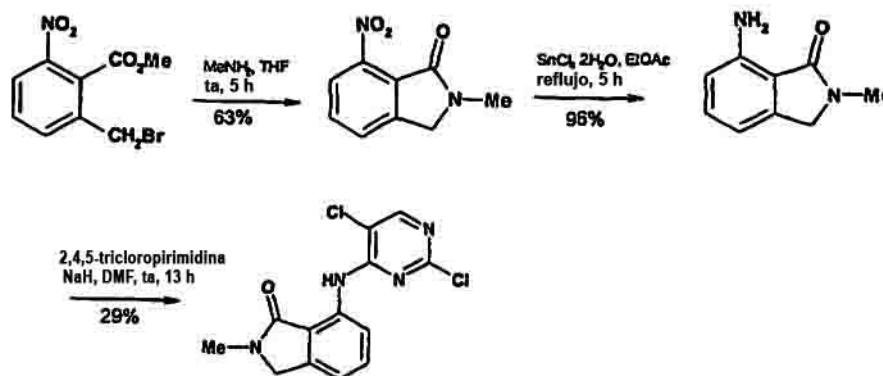
12-1 Preparación de 7-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

5 Procedimiento de síntesis para 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

[0116] *N-Metil-7-nitro-2,3-dihidroisoindol-1-ona*. A temperatura ambiente, una disolución de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (1,26 g, 4,63 mmoles) en THF (13 ml) se trata con solución 2 M de metilamina en THF (14 ml), se agita durante 5 h, se diluye con EtOAc (100 ml), se lava con disolución acuosa sat. de NaHCO₃ (15 ml) y salmuera (15 ml), se seca (MgSO₄) y se evapora. Una cromatografía ultrarrápida (30 g de gel de sílice; CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) da *N-metil-7-nitro-2,3-dihidroisoindol-1-ona* (0,561 g, 2,92 mmoles) al 63%. Sólido amarillo. *R_f* (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) 0,46. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 3,21 (s), 4,44 (s), 7,63 - 7,69 (m, 2 H), 7,70 - 7,75 (m, 1H).

[0117] *7-Amino-N-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona*. A temperatura ambiente, una disolución de *N-metil-7-nitro-2,3-dihidroisoindol-1-ona* (561,0 mg, 2,92 mmoles) en EtOAc (8,4 ml) se trata con SnCl₂·2H₂O (2,68 g), se agita a 80°C a reflujo durante 5 h y se trata con 30 ml de NaOH 5 N a 0°C. Después de separarse ambas fases, la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x 8 ml), los extractos combinados se lavan con salmuera (5 ml), se secan (MgSO₄) y se evaporan dando *7-amino-N-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona* (455,9 g, 2,81 mmoles) en 96%. Sólido amarillo. *R_f* (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) 0,53. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 3,12 (s), 4,28 (s), 5,20 (s a), 6,56 (d, *J* = 8,0), 6,68 (d, *J* = 8,0), 7,21 (dd, *J* = 8,0, 8,0).

[0118] *7-(4-Amino-2,5-dicloropirimidin-4-il)amino-N-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona*. A 0°C, una disolución de *7-amino-N-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona* (232,6 mg, 1,43 mmoles) en DMF (2,0 ml) se trata con 60% de NaH (89,8 mg), se agita a la misma temperatura durante 1,5 h, se trata con una disolución de 2,4,5-tricloropirimidina (0,557 g) en DMF (3,5 ml), se agita durante 1 h y se calienta hasta temperatura ambiente. Después de agitarse adicionalmente durante 13 h, la mezcla se trata con NH₄Cl acuoso sat. (6 ml) y los precipitados marrones resultantes se recogen por filtración, seguido de lavado con H₂O, hexano y CH₃CN dando *7-(4-amino-2,5-dicloropirimidin-4-il)amino-N-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona* (130,2 g, 0,416 mmoles) al 26%. Sólido marrón. *R_f* (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) 0,50. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,22 (s), 4,43 (s), 7,15 (d, *J* = 8,0), 7,59 (dd, *J* = 8,0, 8,0), 8,24 (s), 8,71 (d, *J* = 8,0), 11,05 (s a).



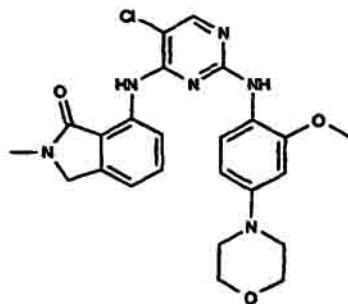
[0119] Las siguientes 7-(5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-

onas se preparan a partir de 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A.

7-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

5

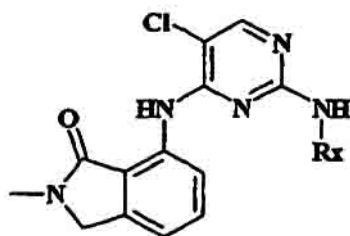
[0120]

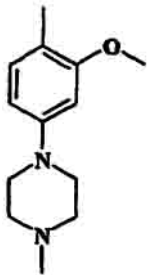
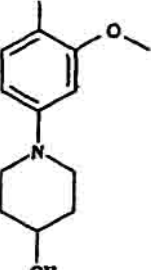
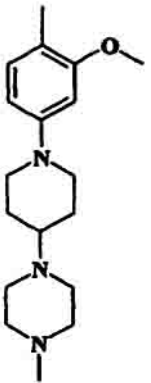
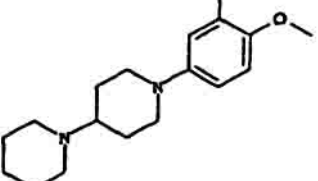
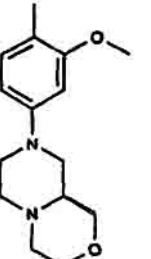


10 [0121] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,07 (s, 3H), 3,13-3,17 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,34-3,78 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 6,54 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25-7,34 (m, 1H) 7,36 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,13 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,37-8,50 (m, 1H) 10,57 (s, 1H). EM (ESI) *m/z* 481. 483 (M + 1)⁺

[0122] Las siguientes 7-(5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3- dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:

15



Ej. n°	Rx	Masa (m/z)	RMN (400 MHz), δ (ppm)
12-2		494 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,24 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,15-3,19 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,35-8,45 (m, 1H), 10,57 (s, 1H)
12-3		495 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,48-1,57 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,69 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,35-8,45 (m, 1H), 10,57 (s, 1H)
12-4		577 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,48-1,59 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 4H), 2,42-2,60 (m, 5H), 2,66-2,73 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,73-3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,35-8,45 (m, 1H), 10,57 (s, 1H)
12-5		562 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,35-1,65 (m, 8H), 1,73-1,85 (m, 2H), 2,40-2,59 (m, 7H), 3,08 (s, 3H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,45-8,53 (m, 1H), 10,64 (s, 1H)
12-6		EM m/z 536	DMSO-d ₆ : 2,19-2,42 (m, 4H), 2,65-2,89 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,11-3,30 (m, 1H), 3,48-3,61 (m, 2H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,75-3,83 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,48-6,52 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,26-7,37 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 10,57 (s, 1H).

[0123] Las siguientes 7-(5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino)-2-etil-2,3-dihidroisoindol-1-onas se preparan a partir de 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente 5 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:



Ej. nº	Rx	Masa (m/z)	RMN (400 MHz), δ (ppm)
13-1		508 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,19 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,47-2,51 (m, 4H), 3,15-3,21 (m, 4H), 3,54 (q, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,54 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,37-8,48 (m, 1H), 10,58 (s, 1H)

5 **Ejemplo 7B: 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-N-ilaminol-N-metil-benzamida (síntesis alternativa a los Ejemplos 7A)**

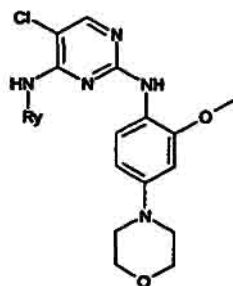
[0124] A una suspensión de ácido 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico (5,5 g, 12,1 mmoles) en 100 ml de THF se añaden Et₃N (2,06 ml, 14,8 mmoles) y cloroformiato de isobutilo (1,7 ml, 12,8 mmoles) a -5°C. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min, la mezcla de reacción se agita adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añade H₂O a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con H₂O y se seca a presión reducida dando un producto intermedio (4,80 g) (10,96 mmoles, 91%) como un sólido amarillo.

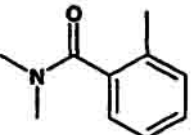
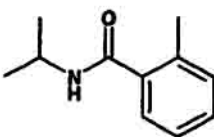
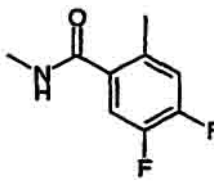
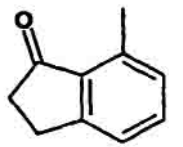

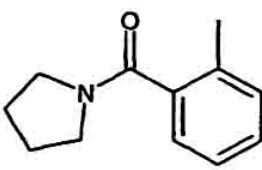
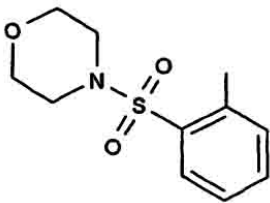
15 RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,10-3,20 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 6,53 (dd, 1H, J = 9,08, 2,0 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 8,56 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 9,08 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 8,56 Hz), 12,60 (s, 1H).

[0125] A una disolución 1 M de metilamina en THF (560 μ l, 0,56 mmoles) se añaden 82 mg del producto intermedio obtenido (0,187 mmoles) seguido de disolución 1 M de NaHMDS en THF (560 μ l, 0,56 mmoles) gota a gota. Después agitarse la mezcla de reacción durante 10 minutos se añaden 5 ml de H₂O y la extracción se realiza con AcOEt. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : AcOEt = 1:1 a AcOEt) dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Los datos se facilitan en el Ejemplo 7A.

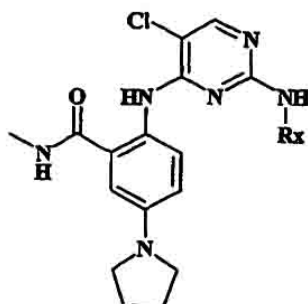
25

[0126] Repitiendo los procedimientos descritos anteriormente usando materiales de partida y condiciones apropiadas se obtienen los siguientes compuestos como se identifican a continuación.



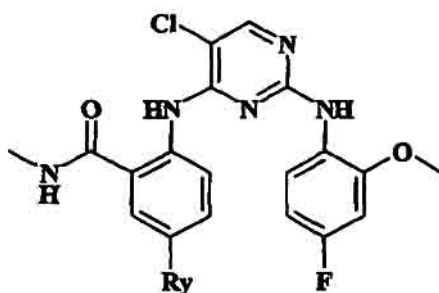
Ej. nº	Ry	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
14-1		0,10 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 3,02-3,19 (m, 10H), 3,83-3,91 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,45 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,97 (s, 1H).
14-2		0,36 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:2)	CDCl ₃ : 1,27 (d, 6H), 3,09,3,16 (m, 4H), 3,81-3,92 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,26-4,37 (m, 1H), 5,93-5,98 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).
14-3		505 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,79 (d, 3H), 3,09-3,14 (m, 4H), 3,74-3,77 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,65-8,79 (m, 2H), 11,39 (s, 1H)
14-4		466 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,70-2,75 (m, 2H), 3,04-3,09 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,74-3,80 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,54 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,35-8,50 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 10,59 (s, 1H)
14-5		Rf (hexano : AcOEt = 1:2): 0,31	DMSO: 1,18 (t, 3H), 3,11-3,21 (4, 4H), 3,30-3,60 (m, 2H), 3,71-3,85 (m, 7H), 6,50-6,58 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,57-8,68 (m, 1H), 8,80-8,87 (m, 1H), 11,36 (s, 1H).
14-6		Rf (hexano : AcOEt = 1:1): 0,051	DMSO: 1,71-1,92 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 4H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,63-3,75 (m, 2H), 3,84-3,90 (m, 7H), 6,47 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 9,60 (s, 1H).
14-7		(d,	RMN ¹ H (400 MHz, δ ppm, CDCl ₃): 3,04-3,10 (m, 4H), 3,10-3,16 (m, 4H), 3,63-3,68 (m, 4H), 3,85-3,90 (m, 7H), 6,46 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,57-8,61 (m, 1H), 9,30 (s, 1H).

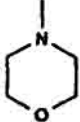


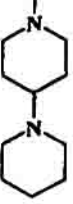
[0127] Las siguientes 2-(5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-5-pirrolidin-1-il-benzamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-metil-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-5-pirrolidin-1-il-benzamida y la anilina 5 correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:



Ej. n°	Rx	Masa (m/z)	RMN (400 MHz), δ (ppm)
15-1		551 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,94-1,99 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,78 (d, 3H), 3,11-3,17 (m, 4H), 3,22-3,29 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,46 (dd, 1H), 6,48-6,53 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,88 (s, 1H)
15-2		566 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,60-1,70 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 6H), 2,12-2,20 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,60-2,65 (m, 2H), 2,78 (d, 3H), 3,22-3,28 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,25-4,37 (m, 1H), 6,49-6,55 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,58-8,63 (m, 1H), 10,88 (s, 1H)
15-3		538 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,94-1,99 (m, 4H), 2,78 (d, 3H), 3,09-3,15 (m, 4H), 3,22-3,27 (m, 4H), 3,73-3,77 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,47-6,53 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,88 (s, 1H)

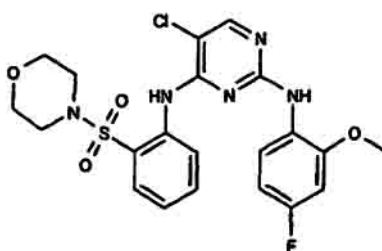
[0128] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-sust.-N-metil-5 benzamidas se preparan a partir de la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:



Ej. n°	Ry	Masa (m/z)	RMN (400 MHz), δ (ppm)
16-1		487 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,79 (d, 3H), 3,11-3,15 (m, 4H), 3,74-3,81 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 6,76 (ddd, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,63-8,73 (m, 1H), 11,17 (s, 1H)
16-2		500 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,24 (s, 3H), 2,45-2,52 (m, 4H), 2,79 (d, 3H), 3,13-3,18 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 6,75 (ddd, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,60-8,70 (m, 1H), 11,14 (s, 1H)
16-3		432 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,79 (d, 3H), 3,80-3,81 (m, 6H), 6,75 (ddd, 1H), 6,90-7,02 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,70-8,76 (m, 1H), 11,20 (s, 1H)
16-4		568 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,35-1,62 (m, 8H), 1,78-1,85 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,41-2,52 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,78 (d, 3H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,75 (ddd, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,05-8,08 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,63-8,69 (m, 1H), 11,12 (s, 1H)

Ejemplo 16B

5 [0129]

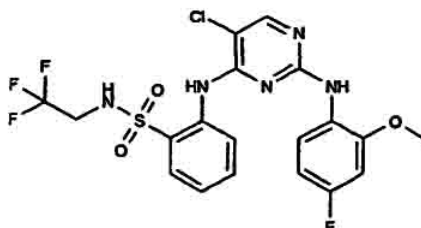


[0130] CDCl₃: 3,01-3,10 (m, 4H), 3,63-3,68 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,59 (ddd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,30 (s, 1H).

Ejemplo 16C

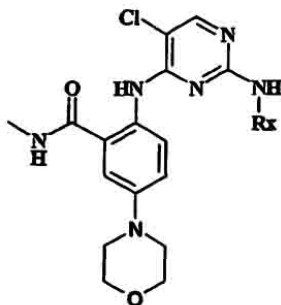
[0131]

15



[0132] CDCl_3 : 3,56-3,65 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,11-5,19 (m, 1H), 6,50-6,56 (m, 1H), 6,61-6,66 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,02-8,10 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,81 (s, 1H).

5 **[0133]** Las siguientes 2-(5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamidas se preparan a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:

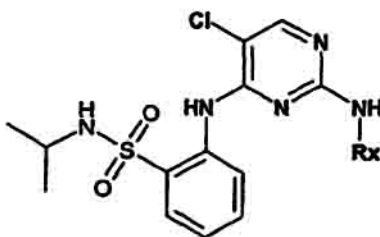


10

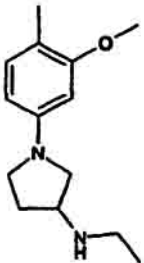
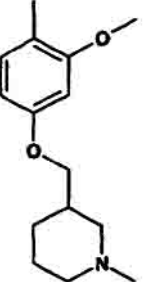
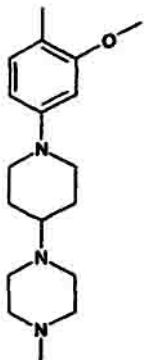
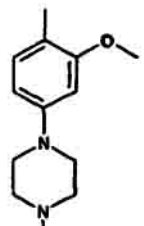
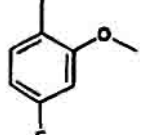
Ej. nº	Rx	Masa (m/z)	RMN (400 MHz) δ (ppm)
18-1		595 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,06 (s, 3H), 2,78 (d, 3H), 3,05-3,18 (m, 8H), 3,53-3,64 (m, 4H), 3,68-3,77 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,51 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,88 (d a, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,99-8,03 (m, 2H), 8,34 (d a, 1H), 8,63-8,71 (m, 1H), 11,15 (s, 1H).

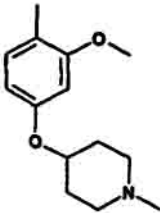
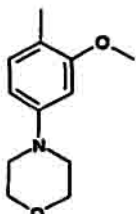
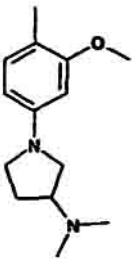
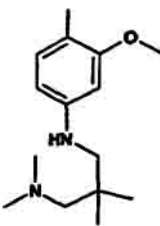
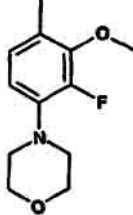
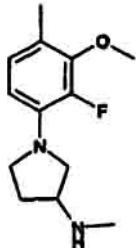
[0134] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A.

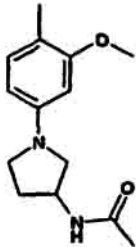
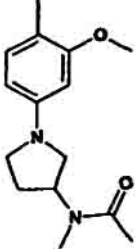
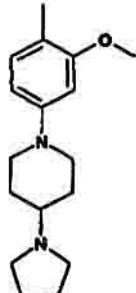
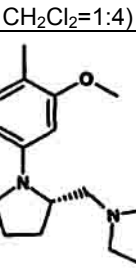
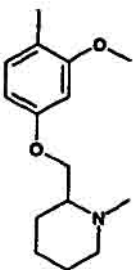
15

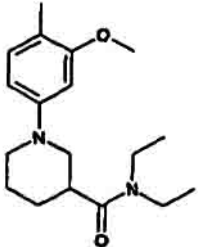
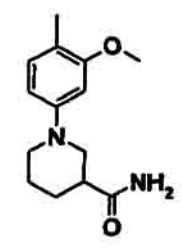
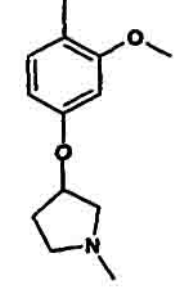
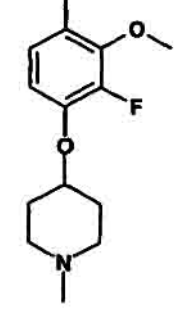
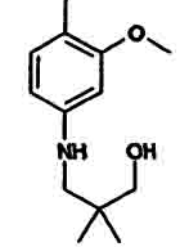


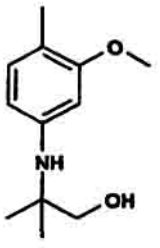
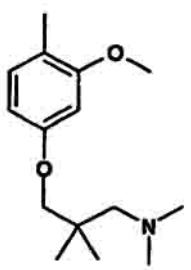
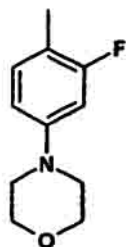
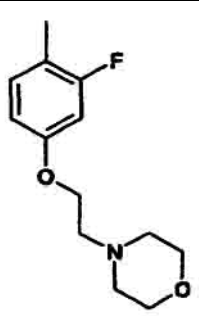
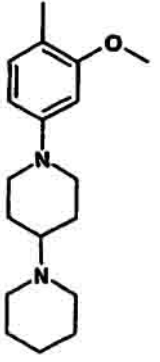
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
19-1		0,39 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	DMSO-d ₆ : 0,94 (d, 6H), 1,75-1,84 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,22-3,36 (m, 5H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,05 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 1H), 7,70-8,10 (m, 1H), 8,09-8,17 (m, 2H), 8,45-8,63 (m, 1H), 9,34 (s, 1H)

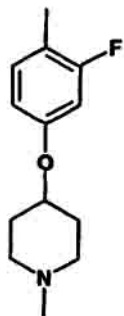
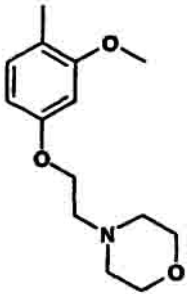
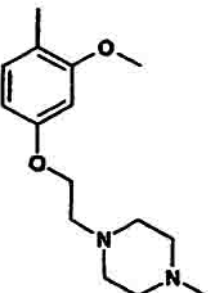
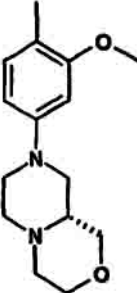
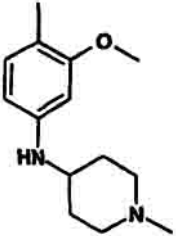
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
19-2		0,40 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 1,00 (d, 6H), 1,13 (t, 3H), 1,83-1,92 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 3,08-3,13 (m, 1H), 3,27-3,54 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 4,33 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,47-8,49 (m, 1H), 8,89 (s, 1H)
19-3		0,30 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 0,93 (d, 6H), 1,05-1,09 (m, 1H), 1,48-1,99 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,80-2,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,80-3,89 (m, 2H), 6,44-6,47 (m, 1H), 6,62-6,63 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,80-7,89 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 8,89 (s, 1H)
19-4		0,69 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:3)	DMSO-d ₆ : 0,94 (d, 6H), 1,45-1,57 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,25-2,35 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,62-2,70 (m, 2H), 3,28-3,37 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,44 (dd, 1H, J = 8,82, 2,0 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,21 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H, J = 1,82, 1,52 Hz), 7,84-7,92 (m, 1H), 8,12-8,20 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,43-8,51 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)
19-5		0,35 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 0,93 (d, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,45-2,48 (m, 4H), 3,12-3,15 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,42-6,45 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,80-7,89 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,46-8,48 (m, 1H), 9,34 (s, 1H)
19-6		0,45 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 0,99 (d, 6H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,29-4,31 (d, 1H), 6,51-6,56 (m, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,98-8,15 (m, 3H), 8,34-8,37 (m, 1H), 8,89 (s, 1H)

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
19-7		0,28 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO- d_6 : 0,93 (d, 6H), 1,59-1,67 (m, 2H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 5H), 2,60-2,67 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,33-4,37 (m, 1H), 6,47-6,50 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,79-7,87 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,41-8,43 (m, 1H), 9,29 (s, 1H)
19-8		0,25 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO- d_6 : 0,93 (d, 6H), 3,09-3,12 (m, 4H), 3,74-3,76 (m, 7H), 6,43-6,46 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,46-8,48 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)
19-9		0,56 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	DMSO- d_6 : 0,93 (d, 6H), 1,89-1,90 (m, 1H), 2,30 (s a, 6H), 3,13-3,50 (m, 6H), 3,74 (s, 3H), 6,10 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,34 (s, 1H)
19-10		0,45 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	CDCl ₃ : 0,99 (d, 12H), 2,27 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,96 (s, 2H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,30 (d, 1H), 6,09-6,12 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,46-8,49 (m, 1H), 8,88 (s, 1H)
19-11		0,30 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO- d_6 : 0,93 (d, 6H), 2,96-2,99 (m, 4H), 3,74-3,76 (m, 7H), 6,67-6,72 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,30 (s, 1H)
19-12		0,42 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	DMSO- d_6 : 0,94 (d, 6H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 3,05-3,49 (m, 6H), 3,75 (s, 3H), 6,36-6,40 (m, 1H), 7,10-7,37 (m, 3H), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,08-8,39 (m, 3H), 9,24 (s, 1H)

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
19-13		0,50 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	CDCl ₃ : 1,01 (d, 6H), 1,94-1,96 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,29-2,37 (m, 1H), 3,19-3,58 (m, 5H), 3,86 (s, 3H), 4,42 (d, 1H), 4,59-4,63 (m, 1H), 5,70 (d, 1H), 6,05-6,08 (m, 1H), 6,15-6,16 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,91-7,98 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,91 (s, 1H)
19-14		0,53 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	CDCl ₃ : 1,00 (d, 6H), 2,04 (s, 3H), 2,05-2,29 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,19-3,54 (m, 5H), 3,86 (s, 3H), 4,57-4,63 (m, 1H), 5,39-5,46 (m, 1H), 6,07-6,09 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,89-7,98 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,94 (d, 1H)
19-15	 CH ₂ Cl ₂ =1:4)	0,56 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	DMSO-d ₆ : 0,93 (d, 6H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 4H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 5H), 2,69-2,75 (m, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,74 (s, 1H), 6,42-6,51 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,81-7,89 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,46-8,48 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)
19-16		0,56 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	DMSO-d ₆ : 0,92 (d, 6H), 1,65-1,75 (m, 4H), 1,88-2,00 (m, 4H), 2,39-2,43 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H), 3,03-3,07 (m, 1H), 3,03-3,40 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,77-3,78 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,40-8,50 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)
19-17		0,23 (n-hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO-d ₆ : 0,93 (d, 6H), 1,24-1,57 (m, 4H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,15-2,33 (m, 5H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,91-3,94 (m, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,42 -8,44 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
19-18		0,48 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO- d_6 : 0,93 (d, 6H), 1,03 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,42-1,81 (m, 4H), 2,57-2,83 (m, 4H), 3,17-3,41 (m, 4H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,21 (s a, 1H), 6,42-6,47 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,47-8,49 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)
19-19		0,44 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 9:1)	CDCl ₃ : 1,45-1,62 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,40-2,46 (m, 1H), 2,61-2,75 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,45 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,36-7,48 (m, 3H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,85-7,93 (a, 1H), 8,16 (s, 2H), 8,43-8,52 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)
19-20		EM: 547	DMSO- d_6 : 0,94 (d, 6H), 1,73-1,82 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 4H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,85-4,92 (m, 1H), 6,4 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,38-7,51 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,82-7,94 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,38-8,48 (m, 1H), 9,3 (s a, 1H)
19-21		EM: 579	DMSO- d_6 : 0,92 (d, 6H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 5H), 2,57-2,64 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,27-4,35 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,19-7,27 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,36-8,42 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,28 (s, 1H)
19-22		EM: 549	DMSO- d_6 : 0,90 (s, 6H), 0,94 (d, 6H), 2,9 (d, 2H), 3,24 (d, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,27-3,36 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,58 (t, 1H), 5,3 (t, 1H), 6,16 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,83-7,92 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,45-8,57 (m, 1H), 9,33 (s, 1H)

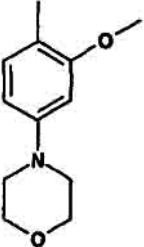
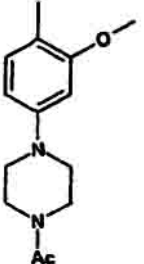
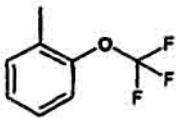
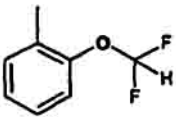
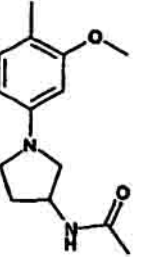
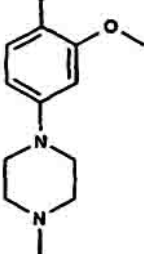
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
19-23		Rf : 0,51 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO- d_6 : 0,94 (d, 6H), 1,22 (s, 6H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,36 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,73-4,79 (s a, 1H), 4,81 (t, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,85-7,9 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,45-8,55 (m, 1H), 9,32 (s, 1H)
19-24		EM: 577	DMSO- d_6 : 0,93 (d, 6H), 0,96 (s, 6H), 2,22 (s, 6H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,46 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,85-7,9 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,38-8,48 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)
19-25		EM: 521	DMSO- d_6 : 0,94 (d, 6H), 3,12 (t, 4H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,75 (t, 4H), 6,73 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,42-8,52 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,36 (s, 1H)
19-26		EM: 565	DMSO- d_6 : 0,93 (d, 6H), 2,4-2,56 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 3,25-3,38 (m, 1H), 3,59 (t, 4H), 4,11 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,4-7,38 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,36-8,5 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,34 (s, 1H)
19-27		EM: 614	DMSO- d_6 : 0,93 (d, 6H), 1,3-1,62 (m, 8H), 1,75-1,85 (m, sH), 2,26-2,4 (m, 1H), 2,4-2,58 (m, 4H), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 5H), 6,42 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,42-7,5 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,4-8,5 (m, 1H), 9,36 (s, 1H)

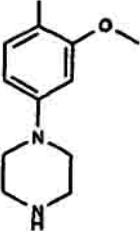
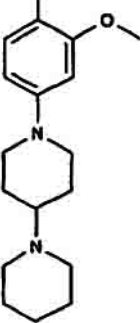
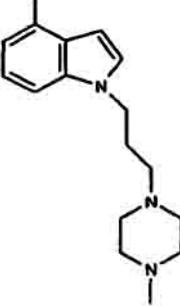
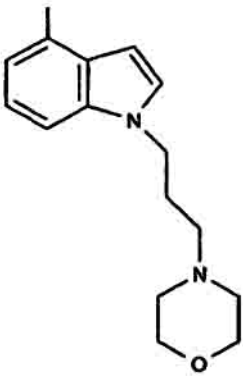
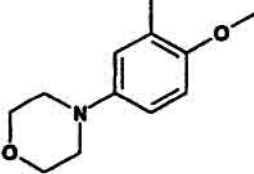
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
19-28		Rf : 0,5 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 3: 7)	DMSO-d ₆ : 0,93 (d, 6H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,17-2,35 (m, 5H), 2,6-2,73 (m, 2H), 3,25-3,4 (m, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,37-7,47 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,36-8,46 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,31 (s, 1H)
19-29		EM: 577	DMSO-d ₆ : 0,93 (d, 6H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,7 (t, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,59 (t, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,1 (t, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,4-8,48 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)
19-30		EM: 590	DMSO-d ₆ : 0,93 (d, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,2-2,4 (m, 4H), 2,4-2,6 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,08 (t, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,39-8,46 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)
19-31		EM: 588	DMSO-d ₆ : 0,94 (d, 6H), 2,19-2,36 (m, 4H), 2,66-2,85 (m, 3H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,73-3,8 (m, 5H), 6,43 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,43-7,5 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,42-8,52 (m, 1H), 9,32 (s, 1H)
19-32		EM: 560	CDCl ₃ : 1,01 (s, 6H), 1,45-1,56 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,11-2,2 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,78-2,87 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,39-3,5 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,5-4,6 (m, 1H), 6,13 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,5-7,57 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,92 (s, 1H)

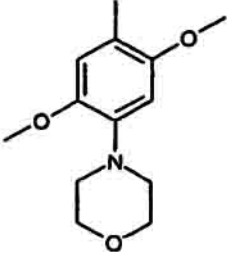
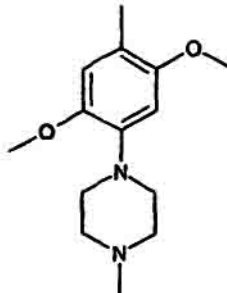
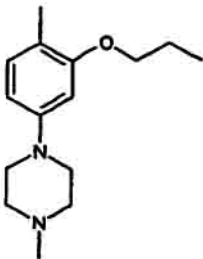
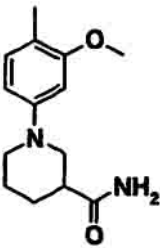
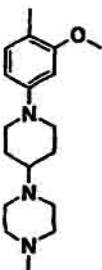
Las siguientes 2[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo A.

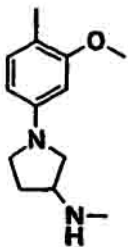
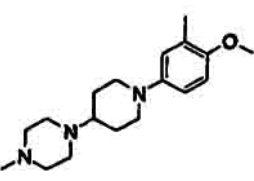
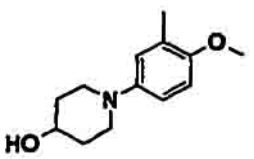
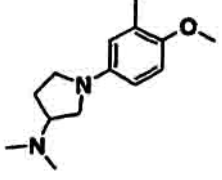
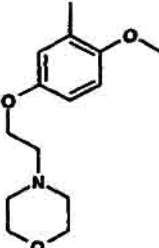
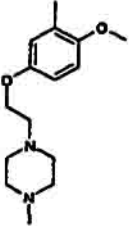
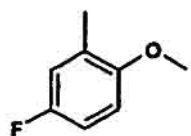


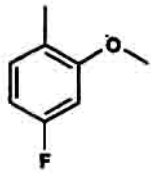
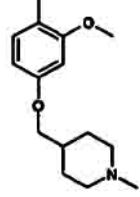
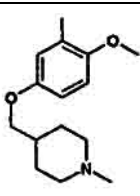
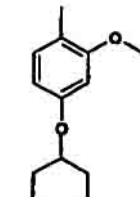
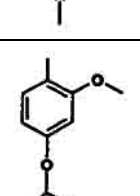
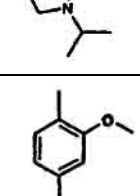
5

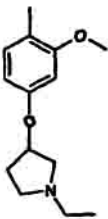
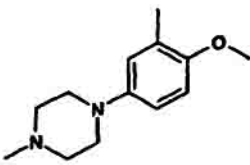
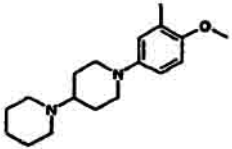
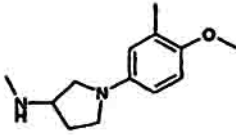
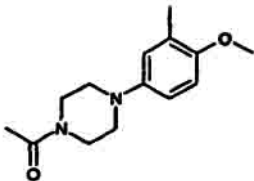
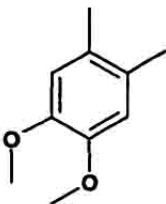
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
20-1		0,50 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 3,14 (t, 4H), 3,87-3,90 (m, 7H), 4,64 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,26 (s, 1H)
20-2		m/z 546, 548 (M + 1)	DMSO-d ₆ : 2,06 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,59-3,62 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,35 (s, 1H)
20-3		0,27 (n-hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,65 (d, 3H), 4,45-4,49 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 4H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,31-8,34 (m, 1H), 8,41-8,44 (m, 1H), 9,14 (s, 1H)
20-4		0,27 (n-hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,65 (d, 3H), 4,54-4,58 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,29-8,32 (m, 1H), 8,42-8,46 (m, 1H), 9,14 (s, 1H)
20-5		0,46 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	CDCl ₃ : 1,95-2,00 (m, 5H), 2,29-2,37 (m, 1H), 2,62 (d, 3H), 3,20-3,78 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,60-4,64 (m, 2H), 5,68-5,69 (m, 1H), 6,09-6,16 (m, 2H), 7,15 (s a, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,55-8,57 (m, 1H), 9,08 (s, 1H)
20-6		518 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,23 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 4H), 3,12-3,17 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,45 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,46-8,53 (m, 1H), 9,35 (s a, 1H)

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
20-7		504 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,43 (s, 3H), 2,80-2,89 (m, 4H), 2,99-3,07 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,45-8,55 (m, 1H), 9,20-9,45 (m, 1H)
20-8		586 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,35-1,43 (m, 2H), 1,45-1,61 (m, 6H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,43 (d, 3H), 2,42-2,55 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,45 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,73-7,81 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,45-8,52 (m, 1H), 9,34 (s, 1H)
20-9		569 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,85-1,95 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,18 (t, 2H), 2,22-2,40 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 4,17 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,72-7,82 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,36 (s, 1H)
20-10		556 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,85-1,95 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,25-2,35 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 3,55-3,60 (m, 4H), 4,19 (t, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,36 (s, 1H)
20-11		Rf (hexano : AcOEt = 1:1) 0,29	DMSO-d ₆ : 2,64 (d, 3H), 2,87-2,96 (m, 4H), 3,65-3,74 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,41-4,51 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
20-12		EM 535	DMSO-d ₆ : 2,64 (d, 3H), 3,05 (s a, 4H), 3,59 (s a, 3H), 3,87 (s a, 3H), 3,89 (s a, 4H), 4,52-4,48 (m, 1H), 6,57 (s a, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,94 (s a, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,06 (s a, 1H)
20-13		EM 548	DMSO-d ₆ : 2,17 (s a, 3H), 2,63 (d, 3H), 2,68 (s a, 4H), 3,10 (s a, 4H), 3,57 (s, 3H), 4,54-4,46 (m, 1H), 6,59 (s a, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,04 (s a, 1H)
20-14		EM 546	DMSO-d ₆ : 1,06 (t, 3H), 1,86 (dd, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 4H), 2,64 (d, 3H), 4,00-3,97 (m, 4H), 4,62-4,54 (m, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,07 (s a, 1H)
20-15		EM-CL 545	DMSO-d ₆ : 1,46-1,62 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,62-2,76 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,82-6,89 (a, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,71-7,82 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,15-8,20 (a, 1H), 8,44-8,53 (m, 1H), 9,28-9,38 (m, 1H)
20-16		0,24 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=8:2)	DMSO-d ₆ : 1,47-1,55 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,25-2,41 (m, 5H), 2,42-2,48 (m, 3H), 2,61-2,73 (m, 2H), 3,68-3,79 (m, 5H), 6,45 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,45-8,54 (m, 1H), 9,34 (s, 1H)

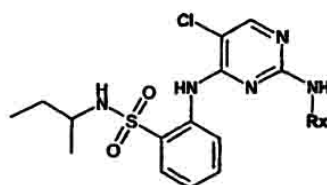
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
20-17		EM-CL 518	DMSO-d ₆ : 1,76-1,84 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,00-3,03 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 3H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,06 (dd, 1H), 6,18- 6,20 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,38-7,48 (a, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,17-8,21 (a, 1H), 8,46-8,58 (a, 1H), 9,30-9,40 (a, 1H)
20-18		EM-CL 601	DMSO-d ₆ : 1,36-1,49 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,24-2,36 (a, 4H), 2,39-2,48 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 3,27-3,40 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,62 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,55-7,86 (a, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,28 (s, 1H)
20-19		EM-CL 519	DMSO-d ₆ : 1,37-1,46 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,53-2,61 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 2H), 3,40-3,74 (m, 2H), 4,62 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,42-7,46 (a, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,13-8,18 (a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,40-8,45 (m, 1H), 9,25-9:30 (m, 1H)
20-20		EM-CL 532	DMSO-d ₆ : 1,66-1,76 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,14 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 2,99-3,10 (m, 2H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,25 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,27-9,36 (a, 1H)
20-21		EM: 549	DMSO-d ₆ : 2,37-2,47 (m, 4H), 2,48-2,53 (m, 3H), 2,64 (t, 2H), 3,57 (t, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,92 (t, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,74-7,84 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,29 (s, 1H) 8,46 (d, 1H), 9,33 (s, 1H)
20-22		EM: 562	DMSO-d ₆ : 2,20 (s, 3H), 2,3-2,5 (m, 11H), 2,64 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,91 (t, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H), 8,12 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H) 8,46 (d, 1H), 9,33 (s a, 1H)
20-23		EM: 438	DMSO-d ₆ : 2,42-2,45 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 6,8 (ddd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,3-7,36 (m, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,74-7,8 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,18 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,3 (s a, 1H)

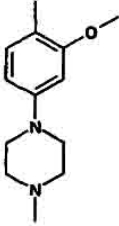
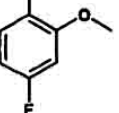
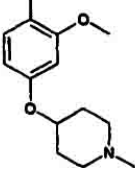
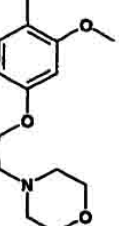
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
20-24		EM: 438	DMSO-d ₆ : 2,41-2,45 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 6,74 (ddd, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,75-7,8 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,39-8,45 (m, 1H), 9,34 (s a, 1H)
20-25		EM: 547	DMSO-d ₆ : 1,24-1,38 (m, 2H), 1,64-1,8 (m, 3H), 1,83-1,92 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,41-2,45 (m, 3H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,84 (d, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,2-7,25 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,5 (m, 1H), 7,74-7,8 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,44-8,5 (m, 1H), 9,34 (s a, 1H)
20-26		EM: 547	DMSO-d ₆ : 1,18-1,3 (m, 2H), 1,56-1,7 (m, 3H), 1,8-1,88 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,41-2,45 (m, 3H), 2,73-2,8 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,57 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,51-7,6 (m, 2H), 7,7-7,9 (m, 2H), 8,09 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,31 (s a, 1H)
20-27		EM: 533	DMSO-d ₆ : 1,62-1,72 (m, 2H), 1,9-1,99 (m, 2H), 2,3-2,35 (m, 5H), 2,41-2,45 (m, 3H), 2,64-2,74 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,35-4,43 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,74-7,8 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,42-8,5 (m, 1H), 9,34 (s a, 1H)
20-28		EM: 547	DMSO-d ₆ : 0,96-1,2 (m, 2H), 1,75-1,9 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,43 (d, 3H), 2,6-3,0 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,85-5,0 (m, 1H), 6,43-6,49 (m, 1H), 6,57-6,64 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,39-7,52 (m, 2H), 7,73-7,83 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,44-8,51 (m, 1H), 9,35 (s a, 1H)
20-29		EM: 519	DMSO-d ₆ : 1,74-1,83 (m, 1H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,35-2,4 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 3H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,63-2,7 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,86-4,92 (m, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,73-7,83 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,43-8,52 (m, 1H), 9,34 (s a, 1H)

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
20-30		EM: 533	DMSO-d ₆ : 1,04 (t, 3H), 1,74-1,82 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,47-2,5 (m, 6H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,8-2,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,86-4,92 (m, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,73-7,8 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,44-8,51 (m, 1H), 9,34 (s a, 1H)
20-31		EM: 518	DMSO-d ₆ : 2,23 (s, 3H), 2,38-2,47 (m, 7H), 2,87-2,93 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,63 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H) 9,29 (s, 1H)
20-32		EM: 586	DMSO-d ₆ : 1,35-1,55 (m, 8H), 1,66-1,75 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,41-2,45 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 6,63 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,76-7,87 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H) 9,29 (s, 1H)
20-33		EM: 518	DMSO-d ₆ : 1,62-1,71 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,23-2,27 (m, 3H), 2,39-2,43 (m, 3H), 2,93-3,1 (m, 2H), 3,13-3,26 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,19 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,13-7,2 (m, 1H), 7,4-7,48 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,06 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,4 (d, 1H)
20-34		EM: 546	DMSO-d ₆ : 2,02 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 3H), 2,71-2,91 (m, 4H), 3,44-3,51 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,75-7,85 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,28 (s a, 1H).
20-35		EM (ESI) 464 (M+H)	Tiempo de retención de HPLC (min) 2,68

[0135] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-sec-butil-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-sec-butilbencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

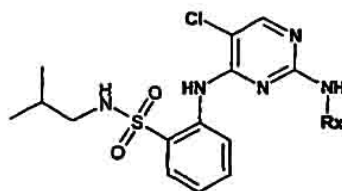
5

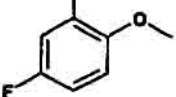
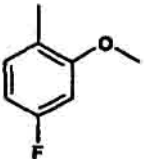
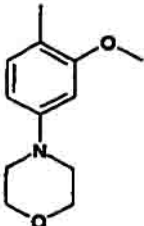


Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
21-1		0,35 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 0,62 (t, 3H), 0,88 (d, 3H), 1,22-1,29 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,45-2,47 (m, 4H), 3,05-3,14 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 6,40-6,43 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 1H), 8,15-8,16 (m, 2H), 8,44-8,46 (m, 1H), 9,32 (s, 1H)
21-2		0,30 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	DMSO-d ₆ : 0,62 (t, 3H), 0,87 (d, 3H), 1,17-1,26 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,66-6,71 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,79-7,83 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,35-8,37 (m, 1H), 9,29 (s, 1H)
21-3		0,30 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO-d ₆ : 0,61 (t, 3H), 0,87 (d, 3H), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 2H), 2,14-2,20 (m, 5H), 2,59-2,67 (m, 2H), 3,06-3,08 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,32-4,36 (m, 1H), 6,46-6,48 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,79-7,81 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,35-8,42 (m, 1H), 9,29 (s, 1H)
21-4		0,30 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO-d ₆ : 0,61 (t, 3H), 0,87 (d, 3H), 1,22-1,29 (m, 2H), 2,43-2,47 (m, 2H), 2,61-2,63 (m, 1H), 2,68-2,70 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 3,93-3,96 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 2H), 6,45-6,47 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 2H), 8,17 (s, H), 8,21 (s, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)

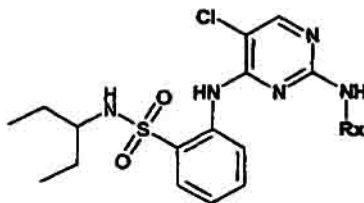
[0136] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-iso-butil-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-sec-butilbencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

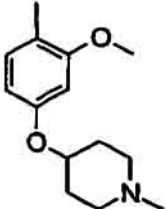
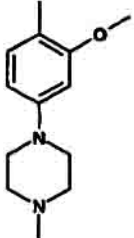
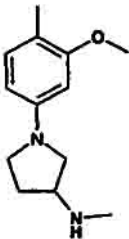
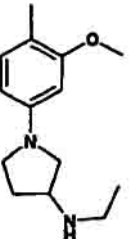
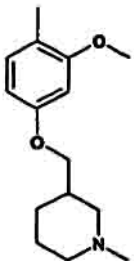
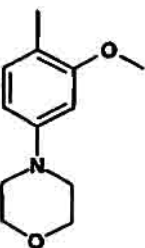
5

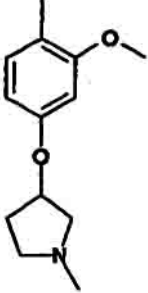
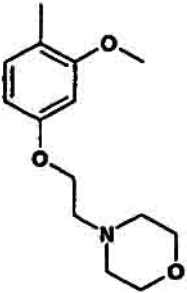
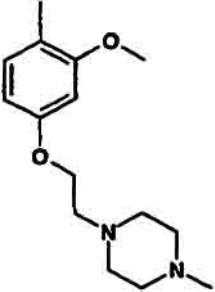


Ej. n°.	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
22-1		0,30 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	DMSO- d_6 : 0,69 (d, 6H), 1,52-1,59 (m, 1H), 2,57-2,58 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,75-6,80 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,82-7,93 (m, 3H), 8,14 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H)
22-2		0,30 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 0,74 (d, 6H), 1,57-1,64 (m, 1H), 2,72-2,76 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,55-4,56 (m, 1H), 6,52-6,57 (m, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,36 (s a, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,95-8,08 (m, 1H), 8,10-8,14 (m, 2H), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,98 (s a, 1H)
22-3		0,54 (AcOEt)	DMSO- d_6 : 0,73 (d, 6H), 1,55-1,62 (m, 1H), 2,56-2,59 (m, 2H), 3,10-3,12 (m, 4H), 3,74-3,76 (m, 7H), 6,43-6,46 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,43-8,45 (m, 1H), 9,32 (s, 1H)

[0137] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-(1-etil-propil)-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-(1-etil-propil)-5-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

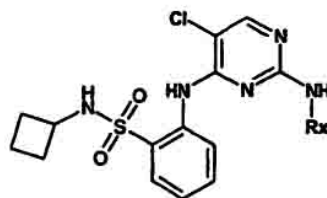


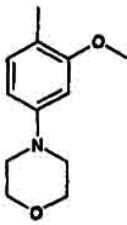
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
23-1		0,46 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 3:7)	DMSO-d ₆ : 0,58 (t, 6H), 1,14-1,34 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,30-4,39 (m, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,75-7,84 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 9,33 (s, 1H)
23-2		0,35 (n-hexano : AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 0,59 (t, 6H), 1,14-1,34 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,45-2,47 (m, 4H), 2,90-2,95 (m, 1H), 3,11-3,14 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,39-6,42 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,43-8,44 (m, 1H), 9,35 (s, 1H)
23-3		0,41 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	DMSO-d ₆ : 0,59 (t, 6H), 1,16-1,35 (m, 4H), 1,75-1,89 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,21-3,45 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 6,02 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,45-8,55 (m, 1H), 9,38 (s, 1H)
23-4		0,41 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	DMSO-d ₆ : 0,60 (t, 6H), 1,04 (t, 3H), 1,17-1,35 (m, 4H), 1,76-1,83 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,21-3,47 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,02 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,45-8,55 (m, 1H), 9,38 (s, 1H)
23-5		0,25 (n-hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO-d ₆ : 0,58 (t, 6H), 1,06-2,16 (m, 11H), 2,16 (s, 3H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,81-2,94 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,80-3,89 (m, 2H), 6,41-6,44 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,35 -8,42 (m, 1H), 9,35 (s, 1H)
23-6		EM: 561	DMSO-d ₆ : 0,59 (t, 6H), 1,14-1,38 (m, 4H), 2,87-2,98 (m, 1H), 3,1 (t, 4H), 3,72-3,79 (m, 7H), 6,42 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,42-7,5 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,4-8,5 (m, 1H), 9,36 (s, 1H)

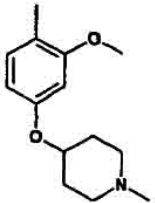
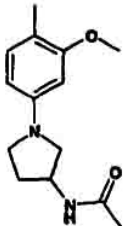
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
23-7		EM: 575	DMSO-d ₆ : 0,58 (t, 6H), 1,13-1,37 (m, 4H), 1,72-1,82 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 4H), 2,32-2,4 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,84-4,91 (m, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,14-7,24 (m, 1H), 7,38-7,52 (m, 2H), 7,72-7,86 (m, 1H), 8,12-8,25 (m, 2H), 8,34-8,45 (m, 1H), 9,33 (s a, 1H)
23-8		EM: 605	DMSO-d ₆ : 0,58 (t, 6H), 1,14-1,36 (m, 4H), 2,43-2,53 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 2,89-2,95 (m, 1H), 3,59 (t, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,09 (t, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,36-8,46 (m, 1H), 9,35 (s, 1H)
23-9		EM: 618	DMSO-d ₆ : 0,58 (t, 6H), 1,14-1,37 (m, 4H), 2,15 (s, 1H), 2,25-2,4 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,07 (t, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,41-7,51 (m, 2H), 7,7-7,84 (m, 2H), 8,12-8,22 (m, 1H), 8,34-8,44 (m, 1H), 9,34 (s, 1H)

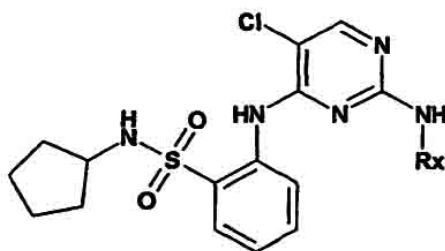
[0138] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-iso-butil-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutilbencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

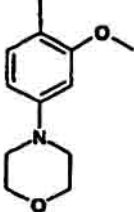
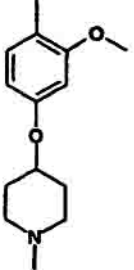
5



Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
24-1		0,35 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1)	DMSO-d ₆ : 1,37-1,48 (m, 2H), 1,69-1,91 (m, 4H), 3,09-3,12 (m, 4H), 3,63-3,74 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,43-6,45 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 1H), 8,17-8,24 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 9,33 (s, 1H)

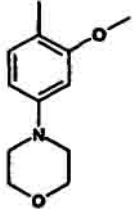
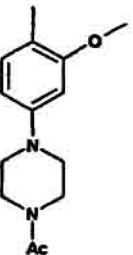
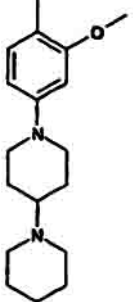
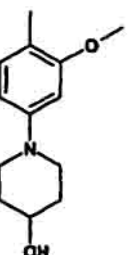
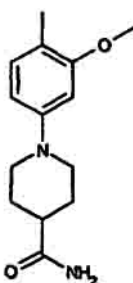
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
24-2		0,46 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 3:7)	DMSO-d ₆ : 1,37-1,93 (m, 10H), 2,18 (s, 3H), 2,59-2,62 (m, 1H), 3,60-3,74 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,32-4,36 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,75-7,77 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,40-8,42 (m, 1H), 9,30 (s a, 1H)
24-3		0,46 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	CDCl ₃ : 1,45-1,75 (m, 5H), 1,94-2,06 (m, 6H), 2,29-2,37 (m, 1H), 3,21-3,56 (m, 4H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 6,07 (s a, 1H), 6,15 (s a, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,89-7,94 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,00 (s, 1H)

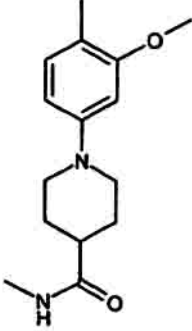
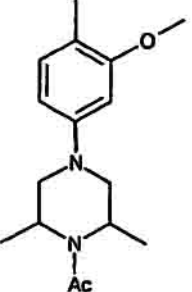
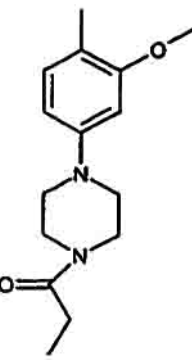
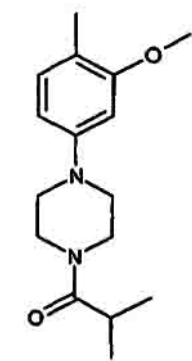


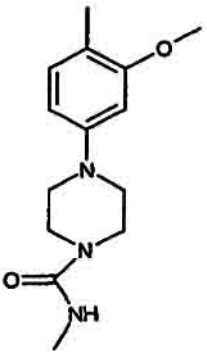
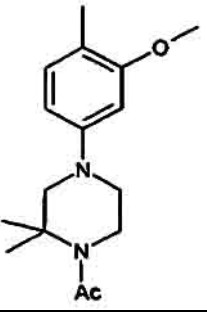
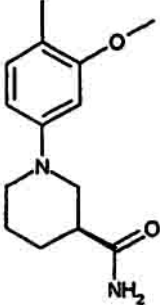
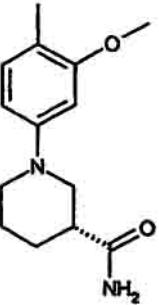
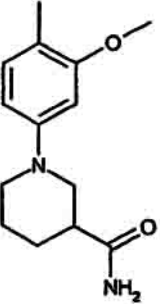
Ej. nº	Rx	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
25-1		EM: 559	DMSO-d ₆ : 1,2-1,38 (m, 4H), 1,4-1,65 (m, 4H), 3,11 (t, 4H), 3,42-3,5 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 7H), 6,44 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,38-7,5 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,4-8,5 (m, 1H), 9,34 (s, 1H)
25-2		EM: 587	DMSO-d ₆ : 1,2-1,38 (m, 4H), 1,42-1,6 (m, 6H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,1-2,25 (m, 5H), 2,55-2,65 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,3-4,4 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,36-8,46 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)

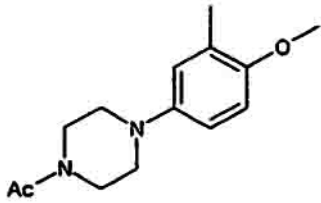
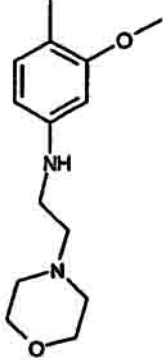
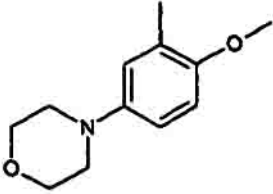
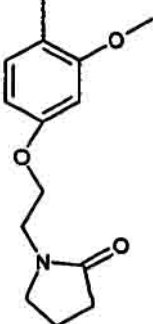
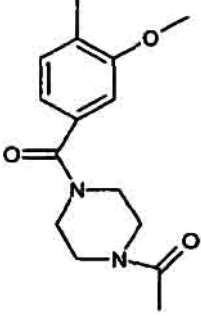
[0139] Las siguientes 5-cloro-N²-(sustituido fenil)-N⁴-[2-(propano-1-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diaminas se preparan a partir de (2,5-dicloro-pirimidin-il)-[2-(propano-1-sulfonyl)-fenil]-amina y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

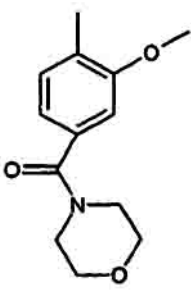
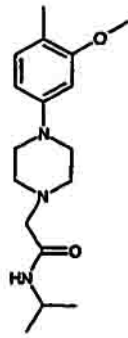
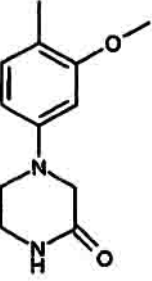
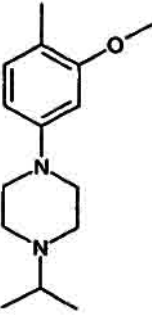
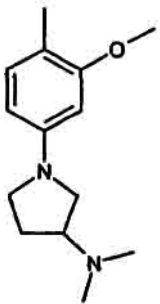


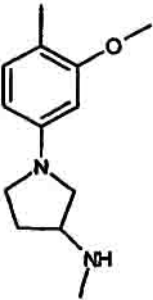
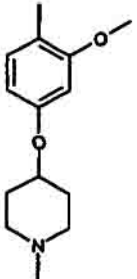
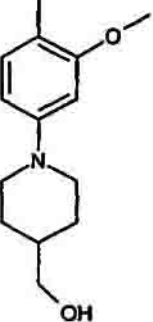
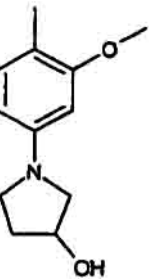
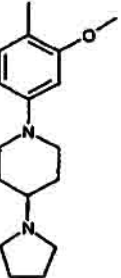
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente), EM o pf	RMN (400 MHz), δ (ppm)
26-1		0,58 (AcOEt)	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,72-1,82 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 6H), 3,87-3,89 (m, 7H), 6,46 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,40 (s, 1H)
26-2		0,57 (MeOH : AcOEt = 1:4)	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,85-1,68 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,16-3,07 (m, 6H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,47 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)
26-3		0,13 (MeOH : AcOEt = 1:4)	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,52-1,67 (m, 4H), 1,69-1,72 (m, 4H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 4H), 2,64-2,74 (m, 2H), 3,11 (dd, 2H), 3,64-3,73 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,24-7,33 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,39 (s a, 1H).
26-4		0,22 (AcOEt)	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,45 (d, 1H), 1,68-1,82 (m, 4H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,91 (ddd, 2H), 3,10 (ddd, 2H), 3,46-3,51 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,39 (s a, 1H)
26-5		0,1 (AcOEt)	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,86-1,98 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 1H), 2,75 (ddd, 2H), 3,10 (ddd, 2H), 3,63-3,66 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,25-5,40 (m, 1H), 5,40-5,58 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,22-7,34 (m, 1H), 7,62 (ddd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,40 (m, 1H)

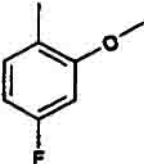
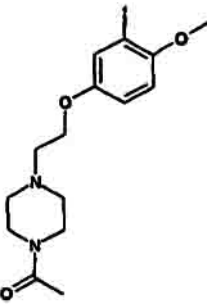
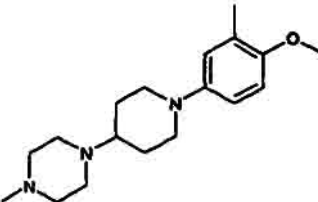
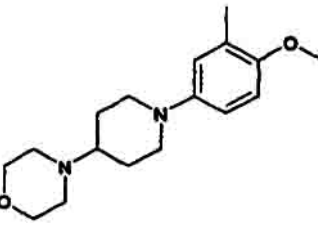
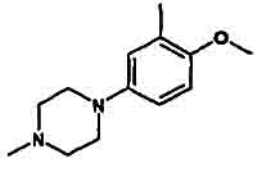
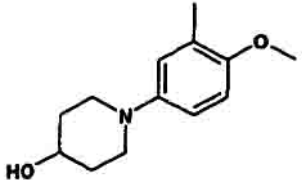
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente), EM o pf	RMN (400 MHz), δ (ppm)
26-6		EM 587	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,77 (ddd, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,72 (ddd, 2H) 3,12-3,08 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,56-5,46 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,40 (s, 1H)
26-7		EM 587	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,46 (s a, 6H) 1,82-1,73 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,43 (s, 1H)
26-8		EM 573	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 1,77 (ddd, 2H), 2,41 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 6H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)
26-9		EM 587	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,17 (d, 3H) 1,76 (ddd, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 6H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)

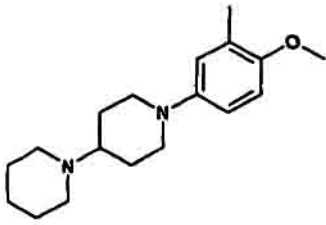
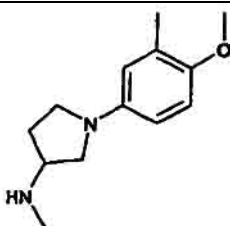
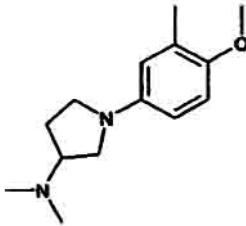
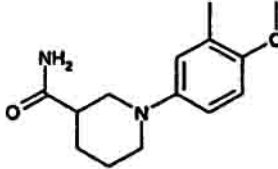
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente), EM o pf	RMN (400 MHz), δ (ppm)
26-10		EM 517	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,76 (ddd, 2H), 2,86 (d, 3H), 3,14-3,08 (m, 2H), 3,13 (t, 4H), 3,55 (t, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,48-4,39 (m, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)
26-11		EM 587	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,82-1,72 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,56-5,46 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,00 (s a, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,42 (s, 1H)
26-12		EM 559	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,81-1,71 (m, 3H), 1,95-1,84 (m, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 4H), 3,28 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,45-5,38 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,71-6,62 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)
26-13		EM 559	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,81-1,71 (m, 3H), 1,95-1,84 (m, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 4H), 3,28 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,45-5,38 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,71-6,62 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)
26-14		EM 559	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,85-1,74 (m, 3H), 2,00-1,86 (m, 3H), 2,70-2,51 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 4H), 3,29-3,27 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,46-5,37 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,69-6,56 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente), EM o pf	RMN (400 MHz), δ (ppm)
26-15		EM 559	CDCl ₃ : 0,99 (t, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,54 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 9,46 (s, 1H)
26-16		EM 561	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H), 2,49 (t, 4H), 2,66 (t, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,74 (t, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,53 (dd, 1H), 6,20 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,40 (s, 1H)
26-17		EM 518	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,78-1,73 (m, 2H), 2,49 (t, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,94-2,92 (m, 4H), 3,15-3,11 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,52 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)
26-18		EM 559	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H), 2,49 (t, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,41 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)
26-19		EM 587	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,82-1,73 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 4H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,95 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,46 (s, 1H)

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente), EM o pf	RMN (400 MHz), δ (ppm)
26-20		EM 546	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,82-1,73 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,80-3,58 (m, 8H), 3,94 (s, 3H), 6,94 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,45 (s, 1H)
26-21		EM 615	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 2,71 (t, 3H), 3,05 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,18 (t, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,17-4,08 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)
26-22		EM 530	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,80-1,74 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,98-5,89 (m, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,35-7,19 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,43 (s, 1H)
26-23		EM 558	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,80-1,74 (m, 2H), 2,80-2,63 (m, 5H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,19-3,17 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,40 (s, 1H)
26-24		EM 544	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,92-2,84 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,17 (t, 1H), 3,35 (ddd, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)

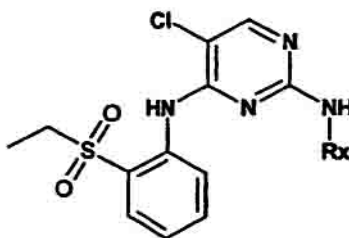
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente), EM o pf	RMN (400 MHz), δ (ppm)
26-25		EM 530	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,51 (s, 1H), 3,17-3,08 (m, 3H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,54-3,30 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,12 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,40 (s, 1H)
26-26		EM 546	CDCl ₃ : 0,98 (t, 3H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 2H), 2,53-2,28 (m, 5H), 2,87-2,72 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,32 (s, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,42 (s, 1H)
26-27	 26-27	EM 545	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,38-1,30 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 2,74-2,10 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,57 (d, 2H), 3,63 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,50 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 9,40 (s, 1H)
26-28		EM 517	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,88-1,65 (m, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 4H), 2,78-2,71 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 9,39 (s, 1H)
26-29		EM 585	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,89-1,65 (m, 8H), 2,03 (d, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 4H), 2,78-2,72 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 9,39 (s, 1H)

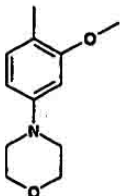
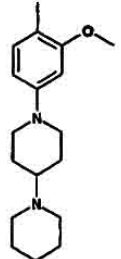
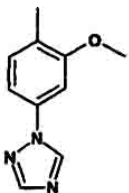
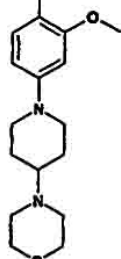
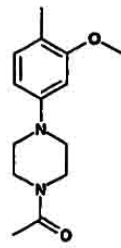
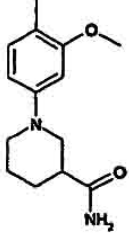
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente), EM o pf	RMN (400 MHz), δ (ppm)
26-30		EM 451, 453	0,97 (t, 3H), 1,71-1,82 (m, 2H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 6,60 (ddd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,09-8,18 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H), 9,42 (s, 1H).
26-31		EM 647, 649	0,98 (t, 3H), 1,71-1,83 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,47-2,64 (m, 4H), 2,72-2,84 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 2H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,94-4,03 (m, 2H), 6,45-6,51 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,33 (s, 1H).
26-32		pf 139,4	400 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm): 0,98 (t; 3H), 1,55-1,90 (m; 6H), 2,38 (s; 3H), 2,45-2,80 (m; 6H), 3,13 (m; 2H), 3,47 (m; 2H), 3,84 (s; 3H), 6,54 (dd; 1H), 6,79 (d; 1H), 7,23 (dd; 1H); 7,51 (s; 1H), 7,64 (dd; 1H), 7,92 (d; 1H), 8,00 (s; 1H), 8,19 (s; 1H), 8,57 (d; 1H), 9,41 (s; 1H).
26-33		pf 163,4	400 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm): 0,98 (t; 3H), 1,50-1,90 (m; 6H), 2,24 (s a; 1H), 2,45-2,65 (m; 6H), 3,12 (m; 2H), 3,45 (m; 2H), 3,77 (m; 4H), 3,85 (s; 3H), 6,55 (dd; 1H); 6,79 (d; 1H), 7,24 (dd; 1H), 7,52 (s; 1H), 7,64 (dd; 1H), 7,93 (d; 1H), 8,01 (s; 1H), 8,20 (s; 1H), 9,42 (s; 1H).
26-34		pf 232,9	400 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm): 1,00 (s; 3H), 1,78 (m; 2H), 2,83 (s; 3H), 3,03 (m; 2H), 3,12 (m; 2H), 3,38-3,60 (m; 8H), 3,88 (s; 3H), 6,56 (m; 1H), 6,82 (d; 1H), 7,29 (m; 1H), 7,60 (s; 1H), 7,64 (m; 1H), 7,95 (d; 1H), 8,12 (s; 1H), 8,20 (s; 1H), 8,59 (d; 1H), 9,50 (s; 1H).
26-35		pf 197,3	400 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm): 0,99 (t; 3H), 1,43 (m; 1H), 1,63 (m; 2H), 1,77 (m; 2H), 1,90 (m; 2H), 2,70 (m; 2H), 3,13 (m; 2H), 3,28 (m; 2H), 3,75 (s; 1H), 3,84 (s; 3H), 6,55 (m; 1H), 6,80 (d; 1H), 7,24 (m; 1H), 7,53 (s; 1H), 7,64 (s; 1H), 7,93 (d; 1H), 8,02 (s; 1H), 8,20 (s; 1H), 8,58 (d; 1H), 9,41 (s; 1H).

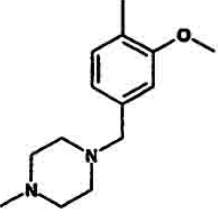
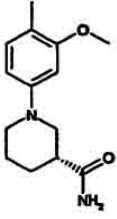
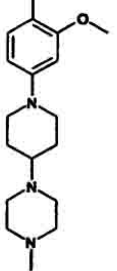
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente), EM o pf	RMN (400 MHz), δ (ppm)
26-36		pf 147,6	400 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm): 1,00 (t; 3H), 1,78 (m; 2H), 3,12 (m; 2H), 3,56 (m; 1H), 3,87 (s; 3H), 6,53 (dd; 1H), 6,80 (d; 1H), 7,30 (dd; 1H), 7,52 (s; 1H), 7,64 (m; 1H), 7,95 (dd; 1H), 8,08 (s; 1H), 8,20 (s; 1H), 8,60 (d; 1H), 9,48 (s; 1H).
26-37		pf 143,2	500 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm): 0,96 (t; 3H), 1,70 (m; 2H), 2,11 (m; 1H), 2,39 (m; 1H), 2,75 (s; 3H), 3,02 (m; 1H), 3,22 (m; 2H), 3,43 (d; 2H), 3,82 (s; 3H), 3,86 (m; 1H), 6,40 (dd; 1H), 6,94 (d; 1H), 7,34 (ddd; 1H), 7,47 (s; 1H), 7,63 (ddd; 1H), 7,93 (dd; 1H), 8,18 (s; 1H), 8,51 (d; 1H).
26-38		pf 133,5	400 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm): 1,00 (t; 3H), 1,70-1,95 (m; 6H), 2,63 (s; 1H), 2,92 (s; 1H), 3,00-3,25 (m; 5H), 3,89 (s; 3H), 5,42 (s; 1H), 6,70 (s; 1H), 6,83 (m; 2H), 7,25 (m; 1H), 7,55 (s; 1H), 7,63 (m; 1H), 8,95 (m; 1H), 8,15 (s; 1H), 8,23 (s; 1H), 8,54 (d; 1H), 9,45 (s; 1H).
26-39		pf 188,8	400 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm): 0,99 (t; 3H), 1,70-1,90 (m; 3H), 2,08 (m; 1H), 2,28 (s; 6H), 2,83 (s; 1H), 3,00-3,23 (m; 4H), 3,37 (m; 1H), 3,83 (s; 3H), 6,19 (dd; 1H), 6,83 (d; 1H), 7,23 (dd; 1H), 7,50 (s; 1H), 7,59 (m; 2H), 7,93 (d; 1H), 8,19 (s; 1H), 8,60 (d; 1H), 9,42 (s; 1H).

[0140] Las siguientes 5-cloro-N²-(fenil sustituido)-N⁴-[2-etanosulfonil-fenil]-pirimidin-2,4-diaminas se preparan a partir de (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-etanosulfonil-fenil]-amina y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

5

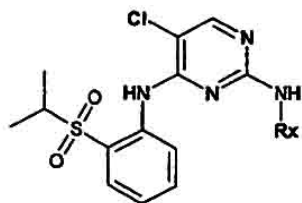


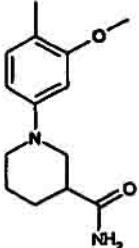
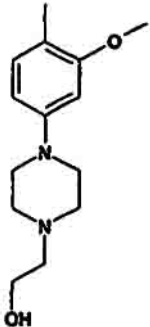
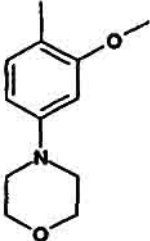
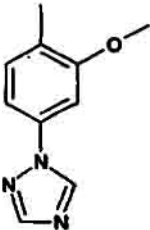
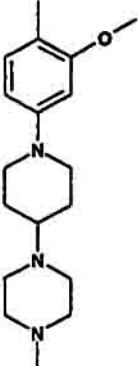
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm) o tiempo de retención en min (HPLC)
27-1		0,53 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1,28 (t, 3H), 3,12-3,19 (m, 6H), 3,87-3,89 (m, 7H), 6,45 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,39 (s, 1H)
27-2		585 (M+H)	2,38
27-3		486 (M+H)	3,07
27-4		587 (M+H)	2,29
27-5		545 (M+H)	2,59
27-6		545 (M+H)	2,45

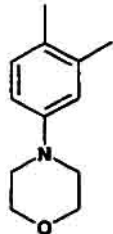
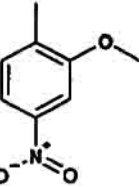
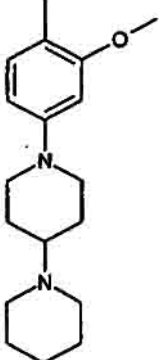
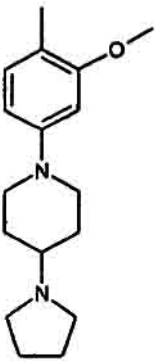
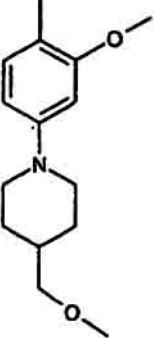
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm) o tiempo de retención en min (HPLC)
27-7		531 (M+H)	2,25
27-8		545 (M+H)	2,45
27-9		600 (M+H)	2,17
Condición de HPLC Columna: YMC CombiScreen ODS-A (5 μ m, 12 nm), 50 x 4,6 mm de D.I. Velocidad de flujo: 2,0 ml/min Eluyente: A) TFA/agua (0,1/100), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100) Gradiente: 5-100% de B (0-5 min) Detección: UV a 215 nm			

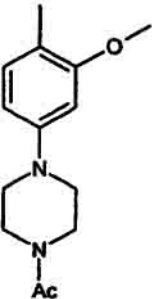
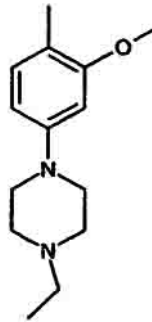
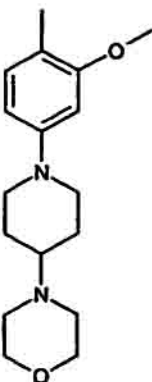
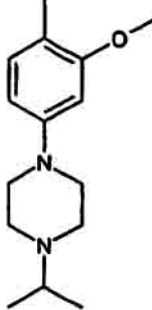
[0141] Las siguientes 5-cloro-N²-(sustituido fenil)-N⁴-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diaminas se preparan a partir de (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

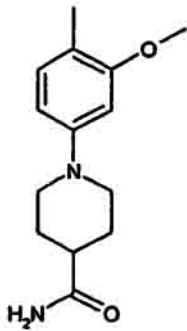
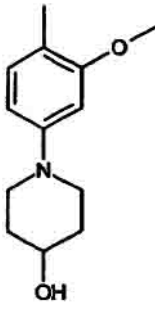
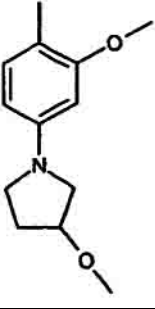
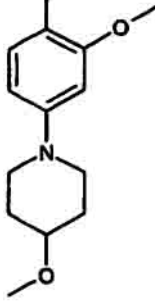
5

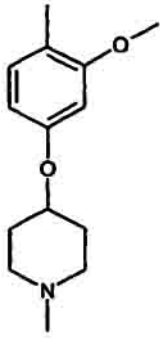
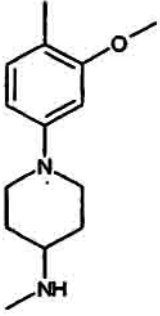
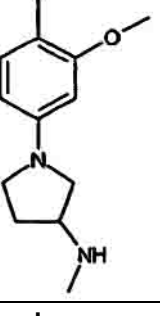
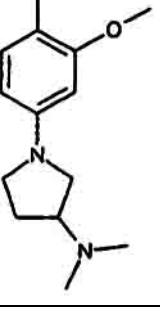


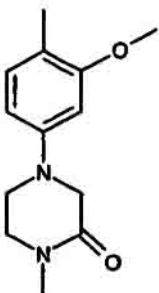
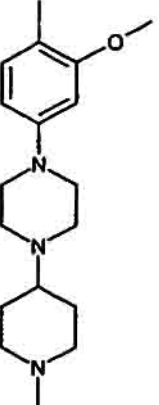
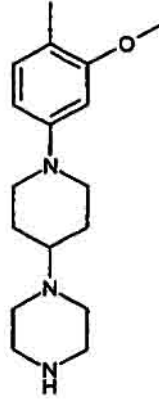
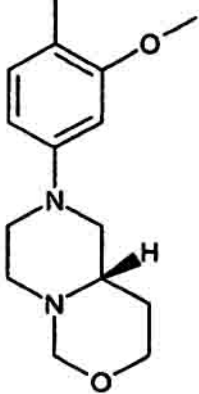
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm) o tiempo de retención en min (HPLC)
28-1		0,2 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 3H), 2,62-2,70 (m, 1H), 3,11-3,13 (m, 2H), 3,21-8,28 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,41 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).
28-2		EM m/z 561, 563 (M + 1)	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H), 2,64 (t, 2H), 2,68-2,77 (m, 4H), 3,19 (t, 4H), 3,17-3,28 (m, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,62 (ddd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,54 (s, 1H)
28-3		0,55 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H), 3,12-3,14 (m, 4H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,87-3,89 (m, 7H), 6,46 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,55 (s, 1H)
28-4		0,37 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1,32 (d, 6H), 3,21-3,27 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,59 (s, 1H)
28-5		0,03 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,48-2,61 (m, 2H), 2,63-2,78 (m, 8H), 3,24 (sept, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,61 (ddd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,53 (s, 1H)

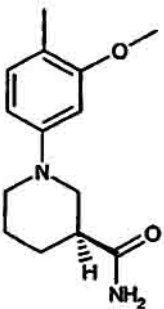
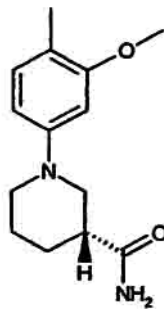
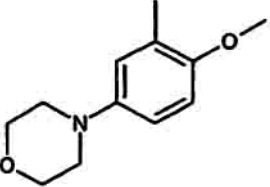
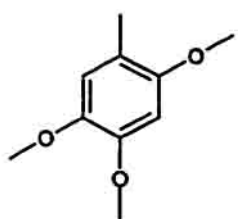
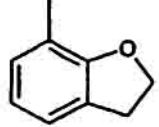
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm) o tiempo de retención en min (HPLC)
28-6		502 (M+H)	2,84
28-7		478 (M+H)	4,53
28-8		EM 599	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,67-1,53 (m, 4H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 4H), 2,69 (dd, 2H) 3,24 (sept, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,87 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,55 (s, 1H)
28-9		EM 585	CDCl ₃ : 1,26 (t, 3H), 1,31 (d, 6H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 4H), 2,08-1,98 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 4H), 2,79-2,72 (m, 2H), 3,24 (sept, 1H) 3,61 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,53 (s, 1H)
28-10		EM 559	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H), 1,59-1,37 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,87 (d, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,61 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,60 (d, 1H) 9,53 (s, 1H)

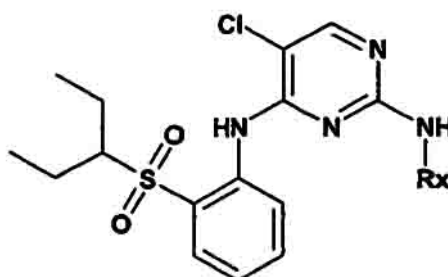
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm) o tiempo de retención en min (HPLC)
28-11		EM 558	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H), 2,15 (s, 3H), 3,12 (ddd, 4H), 3,24 (sept, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,60 (d, 1H) 9,55 (s, 1H)
28-12		EM 544	CDCl ₃ : 1,16, (t, 3H), 1,31 (d, 6H), 2,56-2,44 (b, 2H), 2,71-2,60 (m, 4H), 3,28-3,17 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H) 9,54 (s, 1H)
28-13		EM 601	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H, J = 6,55), 1,75-1,63 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,60 (t, 4H, J = 4,79), 2,74-2,59 (m, 2H), 3,24 (sept, 1H), 3,66 (d, 2H, J = 12,1), 3,75 (t, 4H, J = 4,53), 3,88 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H, J = 2,52, 8,56), 6,56 (d, 1H, J = 2,52), 7,33-7,22 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 8,05, 1,51), 8,01 (d, 1H, J = 8,56), 8,12 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 7,55) 9,54 (s, 1H)
28-14		EM 559	CDCl ₃ : 1,11 (d, 6H, J = 6,55), 1,31 (d, 6H, J = 7,05), 2,82-2,68 (m, 5H), 3,20-3,17 (m, 4H), 3,28-3,17 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H, J = 2,52, 8,56), 6,56 (d, 1H, J = 2,52), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H, J=), 8,01 (d, 1H, J = 8,56), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 8,56) 9,54 (s, 1H)

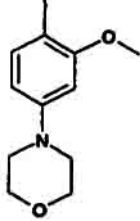
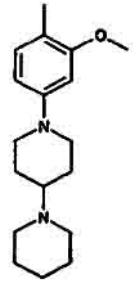
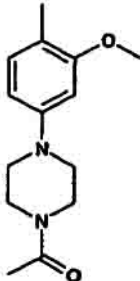
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm) o tiempo de retención en min (HPLC)
28-15		EM 559	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H, J = 7,05), 1,97-1,85 (m, 2H), 2,17-1,98 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,24 (sept, 1H), 3,65 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,30 (s a, 1H), 5,48 (s a, 1H), 6,48 (dd, 1H, J = 2,51, 8,56), 6,56 (d, 1H, J = 2,52), 7,33-7,21 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 1,51, 8,06), 8,03 (dd, 1H, J = 3,02, 8,56), 8,13 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 8,57), 9,54 (s, 1H)
28-16		EM 532	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H, J = 7,06), 1,46-1,43 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 2H), 3,24 (sept, 1H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H, J = 2,52, 8,56), 6,57 (d, 1H, J = 2,52), 7,34-7,23 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 1,51, 8,06), 8,02 (dd, 1H, J = 3,02, 9,06), 8,13 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 8,06) 9,53 (s, 1H)
28-17		EM 532	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H, J = 6,96), 2,18-2,12 (m, 2H), 3,24 (sept, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,43 (d, 1H, J = 8,56), 3,51 (dd, 1H, J = 5,04, 10,6), 3,87 (s, 3H), 4,17-4,09 (m, 1H) 6,13 (dd, 1H, J = 2,51, 8,56), 6,16 (d, 1H, J = 2,52), 7,09 (s a, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 8,56), 7,89 (dd, 1H, J = 1,51, 8,06), 8,10 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 9,06) 9,54 (s, 1H)
28-18		EM 546	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H, J = 7,05), 1,82-1,70 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 3,24 (sept, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H, J = 2,52, 9,07), 6,57 (d, 1H, J = 2,52), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 1,51, 8,06), 8,00 (dd, 1H, J = 3,02, 9,06), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 8,56) 9,53 (s, 1H)

Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm) o tiempo de retención en min (HPLC)
28-19		0,33 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H, J = 7,05), 1,82-1,70 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 3,24 (sept, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H, J = 2,52, 9,07), 6,57 (d, 1H, J = 2,52), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 3,02, 9,06), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 8,56), 9,53 (s, 1H)
28-20		EM 544	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H), 1,66-1,53 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,70-2,13 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 2H), 3,24 (sept, 1H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,34-4,25 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 9,53 (s, 1H)
28-21		EM 531	CDCl ₃ : 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 3,37-3,20 (m, 3H), 3,57-3,44 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,12 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,54 (s, 1H)
28-22		EM 545	CDCl ₃ : 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,03-1,89 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,96-2,83 (m, 1H), 3,29-3,16 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,13 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,54 (s, 1H)

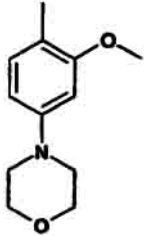
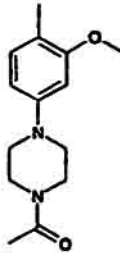
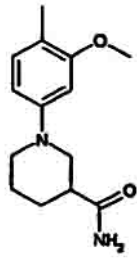
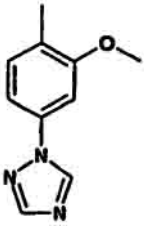
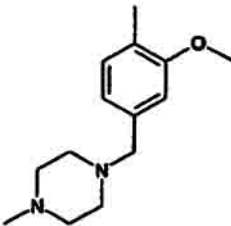
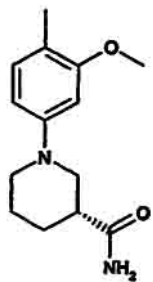
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm) o tiempo de retención en min (HPLC)
28-23		EM 545	CDCl ₃ : 1,31 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,24 (sept, 1H), 3,50-3,43 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,58 (d, 1H) 9,55 (s, 1H)
28-24		0,05 (AcOEt/MeOH=4/1)	CDCl ₃ : 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 2,17-1,95 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 4H), 3,15-2,97 (m, 4H), 3,23-3,16 (m, 4H), 3,24 (sept, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H) 9,54 (s, 1H)
28-25		EM 600	CDCl ₃ : 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 2,49-2,28 (m, 12H), 2,76-2,62 (m, 4H), 3,04-2,96 (m, 4H), 3,16-3,05 (m, 2H), 3,24 (sept, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,66-7,589 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H) 9,53 (s, 1H)
28-26		EM 573	CDCl ₃ : 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,59-2,43 (m, 4H), 2,78-2,73 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 2H), 3,38-3,20 (m, 3H), 3,54-2,45 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,46 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,60 (d, 1H) 9,54 (s, 1H)

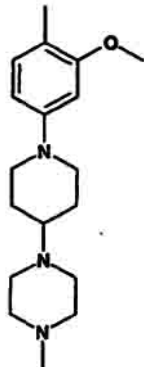
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm) o tiempo de retención en min (HPLC)
28-27		EM 559	CDCl ₃ : 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 3H), 2,73-2,51 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,46-5,37 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,55 (s, 1H)
28-28		EM 559	CDCl ₃ : 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 3H), 2,73-2,51 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,46-5,37 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,55 (s, 1H)
28-29		EM 413	CDCl ₃ : 1,31 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 2,92 (t, 4H), 3,28 (sept, 1H) 3,73 (t, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,51 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,01 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,53 (s, 1H)
28-30		EM 493	CDCl ₃ : 1,30 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 3,25 (sept, 1H) 3,60 (s a, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,59 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,55 (s, 1H)
28-31		EM 445	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H), 1,59-1,37 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,87 (d, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,61 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H), 7,025 (s a, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H) 9,56 (s, 1H)

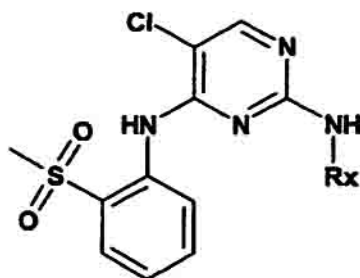


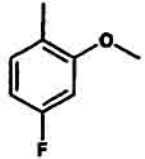
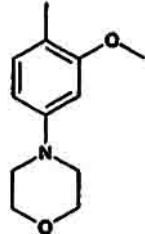
Ej. n°	Rx	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa (ESI) m/z
29-1		3,30	546 (M+H)
29-2		2,82	627 (M+H)
29-3		3,07	587 (M+H)

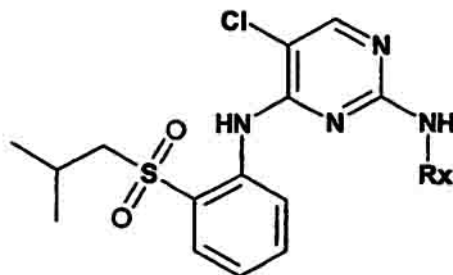


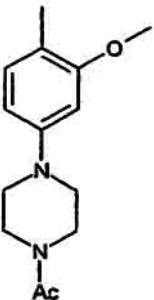
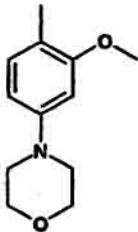
Ej. nº	Rx	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa (ESI) m/z
30-1		2,82	516 (M+H)
30-2		2,65	557 (M+H)
30-3		2,50	557 (M+H)
30-4		3,10	498 (M+H)
30-5		2,30	543 (M+H)
30-6		2,52	557 (M+H)

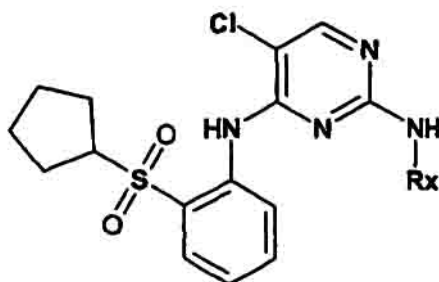
Ej. nº	Rx	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa (ESI) m/z
30-7		2,23	612 (M+H)

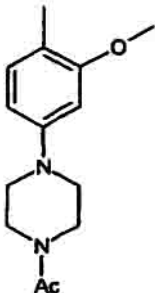
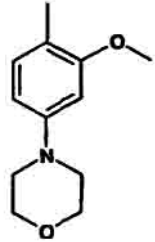


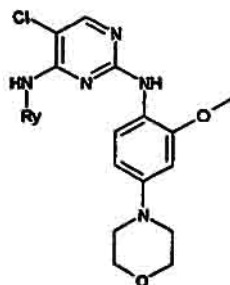
Ej. nº	Rx	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa (ESI) m/z
31-1		3,15	423 (M+H)
31-2		2,62	490 (M+H)

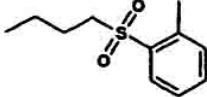
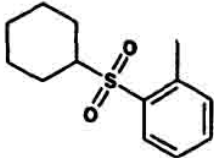
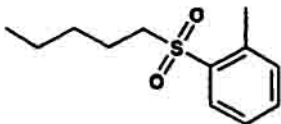
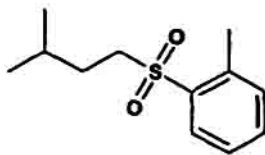
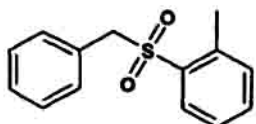
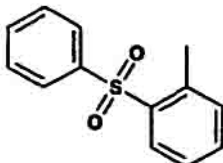


Ej. nº	Rx	EM	RMN (400 MHz) en CDCl ₃ , δ (ppm)
32-1		585,3	1,03 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,32 (sept, 1H) 3,00 (d, 2H) 3,10 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,45 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,32 (s, 1H)
32-2		532 (M+H)	3,17

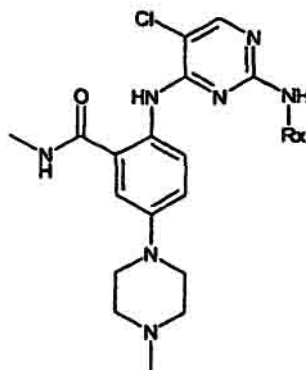


Ej. nº	Rx	EM	RMN (400 MHz) en CDCl ₃ , δ (ppm)
33-1		585,3	1,66-1,52 (m, 2H), 1,92-1,73 (m, 4H), 2,12-2,03 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,00 (d, 2H) 3,11 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,54 (s, 1H)
33-2		544 (M+H)	3,15



Ej. nº	Rx	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa (ESI) m/z
34-1		3,15	532 (M+H)
34-2		3,34	558 (M+H)
34-3		3,35	546 (M+H)
34-4		3,32	546 (M+H)
34-5		3,09	566 (M+H)
34-6		2,87	552 (M+H)

Ej. nº	EM	RMN (400 MHz), CDCl ₃ , δ ppm
34-7	EM 435, 436	1,05 (t, 3H), 1,69-1,78 (m, 2H), 2,86-2,95 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 6,57-6,68 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,16-8,21 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,14 (s, 1H)
34-8	EM 549, 551	0,94 (t, 3H), 1,69-1,80 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,55-2,64 (m, 4H), 3,02-3,08 (m, 2H), 3,22-3,29 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,55 (ddd, 1H), 6,60-6,66 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,10-8,23 (m, 2H), 8,88 (s, 1H).



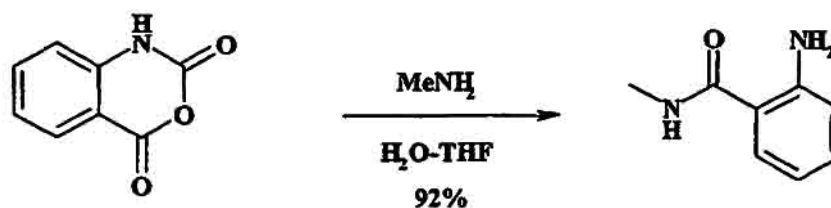
35-1		567 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,24 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 4H), 2,78 (d, 3H), 3,10-3,17 (m, 8H), 3,74-3,79 (m, 7H), 6,49 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,98-8,02 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,60-8,66 (m, 1H), 11,17 (s, 1H).
35-2		505 [M + 1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,24 (s, 3H), 2,46-2,50 (m, 4H), 2,79 (d, 3H), 3,13-3,17 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,07-7,17 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,65-8,75 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 11,19 (s, 1H)

Ejemplo 36 (Productos intermedios para las anilinas restantes)

5

36-1 Preparación de 2-amino-N-metil-benzamida

[0142]



10

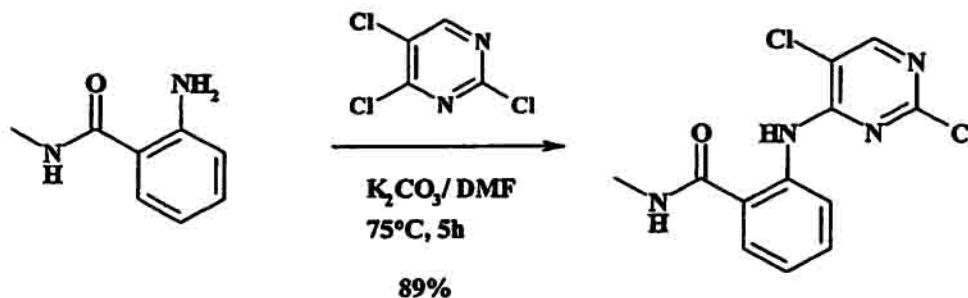
[0143] A una suspensión de 16,3 g (100 mmoles) de anhídrido isatoico en 100 ml de H₂O se añade en porciones 100 ml de disolución de metilamina 2 N - tetrahydrofurano (200 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y luego se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida dando 13,79 g del producto deseado, 2-amino-N-metil-benzamida (92 mmoles, 92%) como un sólido incoloro.

[0144] RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,97 (d, 3H, J = 4,52 Hz), 5,49 (s a, 1H), 6,07 (s a, 1H), 6,64 (ddd, 1H, J = 8,04, 7,56, 1,0 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 8,32, 1,0 Hz), 7,20 (ddd, 1H, J = 8,32, 7,56, 1,52 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 8,04, 1,52 Hz).

20

36-2 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

[0145]



5

[0146] A una disolución de 15,0 g (99,8 mmoles) de 2-amino-N-metil-benzamida en DMF (300 ml) se añaden 2,4,5-tricloropirimidina (23,8 g, 130 mmoles) y carbonato de potasio (17,9 g, 130 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 75°C durante 5 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y luego se vierte en H₂O (600 ml). El precipitado resultante se recoge por filtración seguido de lavado con 50% de CH₃CN acuoso (200 ml) y se seca a presión reducida (40°C, 10 horas) dando la 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il-amino)-N-metil-benzamida deseada como un sólido de color marfil (26,4 g, 88,9 mmoles, 89%).

RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,81 (d, 3H, J = 4,52 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 8,56, 8,04 Hz), 7,60 (ddd, 1H, J = 8,56, 8,56, 1,0 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 8,04, 1,0 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 8,56 Hz) 8,80-8,90 (m, 1H), 12,18 (s, 1H).

15

[0147] Los siguientes compuestos se preparan según el modo descrito anteriormente.

36-3 2-(5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

20 [0148]



RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,81 (d, 3H), 7,23 (ddd, 1H, J = 7,54, 7,54, 1,0 Hz), 7,59 (ddd, 1H, J = 7,93, 8,06, 1,52 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 7,8, 1,52 Hz), 8,47 (dd, 1H, J = 8,06, 1,0 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,81-8,87 (m, 1H), 12,0 (s a, 1H). Rf: 0,46 (n-hexano : AcOEt = 7:3).

25

36-4 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilaminol-N-etil-benzamida

30 [0149]

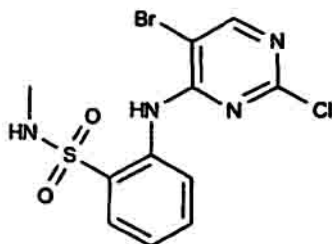


[0150] RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,28 (t, d=7,04, 3H), 3,48-3,57 (m, 2H), 6,22 (s a, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 1,0, 8,04, 1H), 7,53-7,61 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 11,66 (s a, 1H). Rf: 0,60 (hexano :

AcOEt = 1:1).

36-5 Preparación de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida

5 [0151]



[0152] Una suspensión de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (684 mg, 3,0 mmoles) y 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (559 mg, 3,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) que contiene carbonato de potasio (830 mg, 6,0 mmoles) se agita a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añade cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de *n*-hexano - acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo.

15

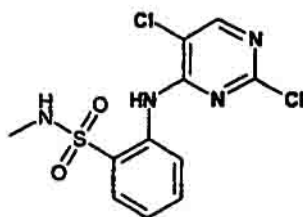
RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 2,67 (d, 3H), 4,79 (q, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,52 (s, 1H). Rf (*n*-hexano : acetato de etilo = 10:3): 0,33.

[0153] El siguiente compuesto se prepara según el modo descrito anteriormente.

20

36-6 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida

[0154]



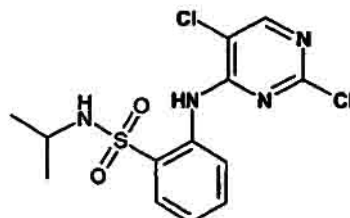
25

[0155] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ); 2,67 (d, 3H), 4,97-5,04 (m, 1H), 7,29 (ddd, 1H, *J* = 7,54, 7,54, 1,0 Hz), 7,66 (ddd, 1H, *J* = 7,93, 8,08, 1,48 Hz), 7,94 (dd, 1H, *J* = 8,04, 1,52 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H *J* = 8,06, 1,0 Hz), 9,64 (s, 1H). Rf: 0,45 (*n*-hexano : AcOEt = 4:1).

30

36-7 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-bencenosulfonamida

[0156]

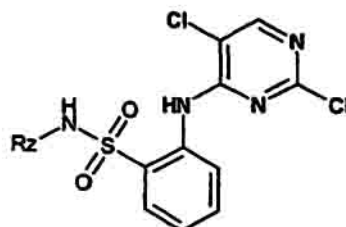


5

[0157] A una disolución de 2-amino-N-isopropil-bencenosulfonamida (16,1 g, 75,1 mmoles) en DMI (150 ml) se añade hidruro de sodio (6,6 g, 165,3 mmoles) en porciones a 0°C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una hora se añade 2,4,5-tricloropirimidina (20,7 g, 112,7 mmoles) a 0°C. Después de agitarse más a temperatura ambiente durante 5 h se añade agua y la mezcla se extrae tres veces con AcOEt. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano a hexano : AcOEt = 4:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón pálido (10,2 g, 38%).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,06 (d, 6H), 3,43-3,53 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,51 (s a, 1H). Rf: 0,45 (*n*-hexano : AcOEt = 4:1)

[0158] Los siguientes compuestos se preparan del mismo modo descrito anteriormente.

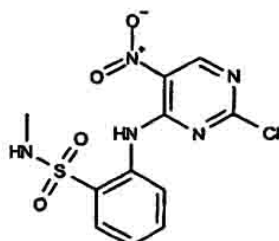


20

Ej. nº	Rz	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
36-8		0,45 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 4:1)	DMSO-d ₆ : 0,63 (t, 6H), 0,86 (d, 3H), 1,21-1,31 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,51 (s a, 1H)
36-9		0,46 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 7:3)	CDCl ₃ : 0,70 (t, 6H), 1,23-1,45 (m, 4H), 3,03-3,13 (m, 1), 4,27 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,59 (s a, 1H)

36-10 Preparación de 2-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida:

[0159]



5

[0160] Se disuelven 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (1,94 g, 10 mmoles) y 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (1,86 g, 10 mmoles) en CHCl_3 (30 ml). La mezcla de reacción se calienta a 61°C durante 2 h. El disolvente se evapora y el residuo se lava con éter dando el producto del título.

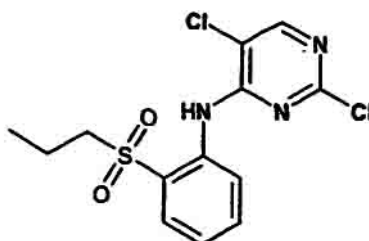
10

Rf = 0,5 (*n*-hexano : acetato de etilo = 1:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,67 (d, 3H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,7 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,2 (s, 1H).

36-11 Preparación de (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-1-sulfonyl)-fenil]-amina

15

[0161]



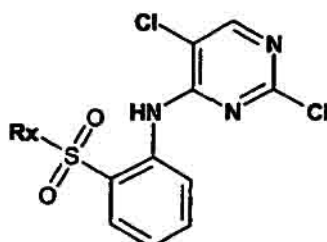
20 [0162] A una disolución de 2-(propano-1-sulfonyl)-fenilamina (3,69 g, 18,5 mmoles) de N,N-dimetilformamida (40 ml) se añade hidruro de sodio (1,48 g, 37 mmoles) en porciones a 0°C . Después de agitar se añade 2,4,5-tricloropirimidina (2,1 ml, 18,5 mmoles). La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos y se agita adicionalmente a temperatura ambiente durante 7 h. Después de añadir cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de *n*-hexano - acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título como sólidos incoloros.

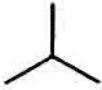


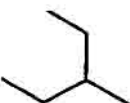
25

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 0,99 (t, 3H), 1,77 (d, 2H), 3,07-3,11 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 9,94 (s, 1H). Rf (*n*-hexano : acetato de etilo = 3:1): 0,63

30

[0163] Los siguientes compuestos se preparan según el modo descrito anteriormente.



Ej. nº	Rx	Identificación
36-12		RMN ¹ H (CDCl ₃), δ (ppm): 1,35 (d, 6H), 3,18-3,24 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,06 (s, 1H). Rf 0,70: (AcOEt)
36-13		RMN (400 MHz) en CDCl ₃ , δ (ppm): 1,29 (t, 3H), 3,15 (q, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,92 (s, 1H). Rf: 0,67 (AcOEt).
36-14		1,01-1,06 (m, 2H), 1,32-1,37 (m, 2H), 2,49-2,55 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,90 (s, 1H). Rf 0,69 (AcOEt)
36-15		0,99 (t, 6H), 1,72-1,90 (m, 4H), 2,76-2,82 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,02 (s, 1H). Rf: 0,73 (AcOEt)

Ejemplo 36-16

Síntesis de aminas sustituidas que no están comercialmente disponibles:

5

Preparación de 3-amino-4'-metoxi-4-metilbifenilo

[0164] A una disolución de ácido 4-metoxifenil-borónico (500 mg, 3,29 mmoles) en tolueno (5,2 ml) y etanol (1,3 ml) se añaden carbonato de potasio (910 mg, 6,58 mmoles), tetraakis(trifenilfosfina)-paladio (228,1 mg, 0,099 mmoles) y 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno (711 mg, 3,29 mmoles) y se agita a 100°C durante 7 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y luego salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. El residuo se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 5:1) proporcionando 4'-metoxi-4-metil-3-nitrobifenilo como un sólido amarillo.

15 RMN ¹H (δ, ppm): 2,62 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,02-6,98 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,68 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H). Rf (hexano : acetato de etilo = 3:1): 0,40.

[0165] Una suspensión de 4'-metoxi-4-metil-3-nitrobifenilo (630 mg, 2,95 mmoles) y 10% de paladio sobre carbón vegetal (63 mg, 0,059 mmoles) en metanol (6 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. El catalizador de paladio se elimina por filtración y la disolución resultante se evapora a vacío proporcionando el compuesto del título.

20 RMN ¹H (δ, ppm): 2,20 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,48 (d, 2H). Rf (*n*-hexano : acetato de etilo = 1:1): 0,50.

25

Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-(3-amino-4-metilbenzoil)-piperazin-1-carboxílico

[0166] A una disolución de ácido 4-metil-3-nitro-benzoico (300 mg, 2,76 mmoles), N-butoxicarbonilpiperazina (340 mg, 1,83 mmoles) en DMF (3,0 ml) se añaden trietilamina (300 µl, 3,59 mmoles), TBTU (800 mg, 2,49 mmoles) y HOAt (270,5 mg, 1,99 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y luego salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. El residuo se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 5:1) proporcionando éster terc-butílico de ácido 4-(4-metil-3-nitrobenzoil)-piperazin-1-carboxílico como un sólido incoloro.

35

RMN ¹H (δ, ppm): 1,47 (s, 9H), 2,64 (s, 3H), 3,28-3,88 (m, 8H), 7,42 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H). Rf (hexano : acetato de etilo = 10:1): 0,13.

[0167] El compuesto del título se obtiene mediante reducción con hidrógeno sobre 10% de paladio sobre carbón vegetal en disolución de metanol.

40

Preparación de 4-(3-amino-4-metilfenil)-morfolina

[0168] A una disolución de 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno (225 mg, 1,04 mmoles), morfolina (125 µl, 1,25

mmoles) y carbonato de cesio (474,4 mg, 1,46 mmoles) en tolueno se añaden diacetato de paladio (31,2 mg, 0,139 mmoles) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (125 mg, 0,403 mmoles) y se agita a 100°C durante 5 horas. Después de enfriarse, la mezcla se filtra para eliminar el material insoluble. El filtrado se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y luego salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. El residuo se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 5:1) proporcionando 4-(4-metil-3-nitrofenil)-morfolina como un sólido amarillo.

RMN ¹H (δ, ppm): 2,50 (s, 3H), 3,17-3,19 (m, 4H), 3,86-3,88 (m, 4H), 7,04 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,47 (d, 1H). Rf (hexano : acetato de etilo = 5:1): 0,20.

10

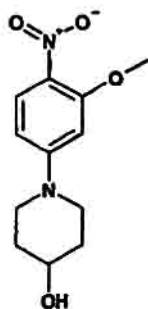
[0169] El compuesto del título se obtiene mediante reducción con hidrógeno sobre 10% de paladio sobre carbón vegetal en disolución de metanol.

Ejemplo 37: Síntesis de aminas sustituidas que no están comercialmente disponibles:

15

37-1 Preparación de 1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-4-ol

[0170]



20

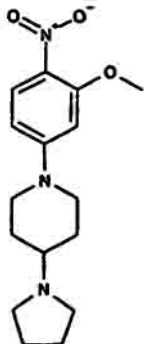
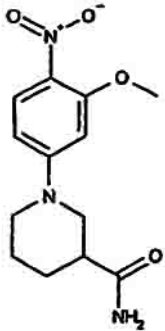
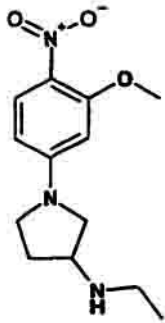
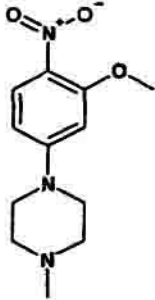
[0171] A una suspensión de piperidin-4-ol (2,79 g, 28 mmoles) y carbonato de potasio (3,88 g, 28 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se añade 4-fluoro-2-metoxi-1-nitro-benceno (4,0 g, 23 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se vierte en agua y el precipitado se recoge por filtración. El sólido resultante se seca a vacío a 50°C proporcionando 1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-4-ol (5,23 g) como sólidos amarillos con un rendimiento del 89%.

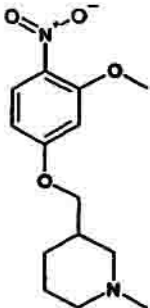
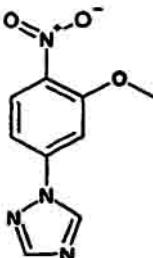
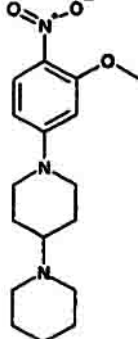
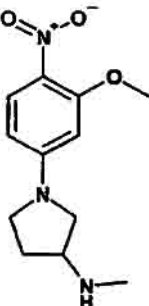
25

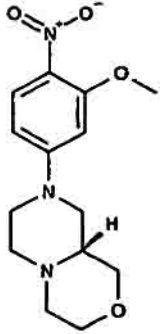
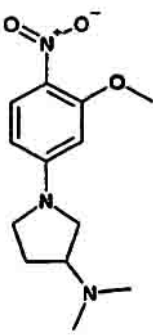
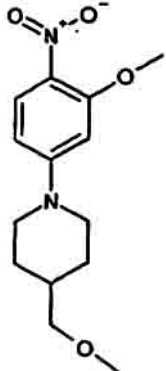
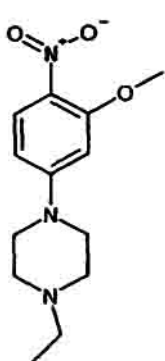
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,54 (d, 1H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 3,22 (ddd, 4H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,98-4,02 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H).

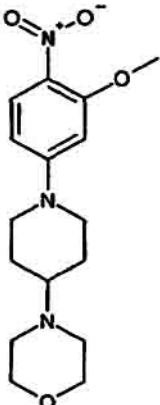
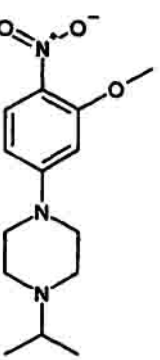
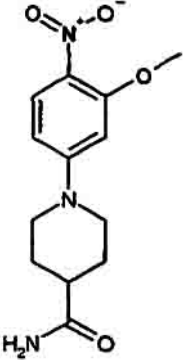
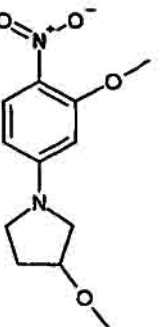
30

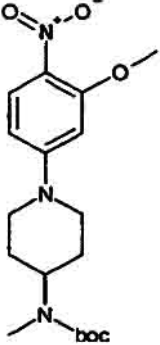
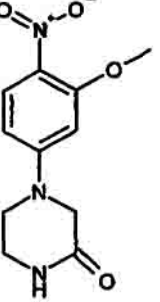
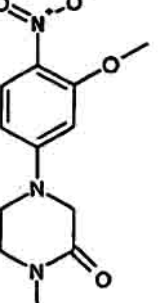
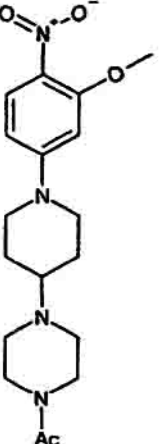
[0172] Los siguientes compuestos se obtienen repitiendo los procedimientos descritos anteriormente usando materiales de partida y condiciones apropiados.

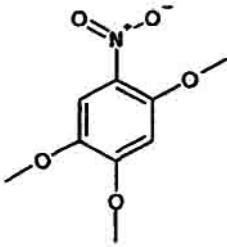
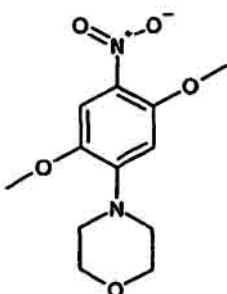
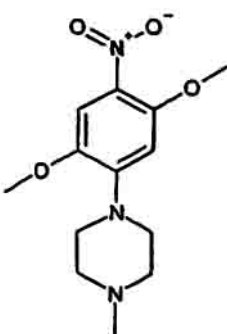
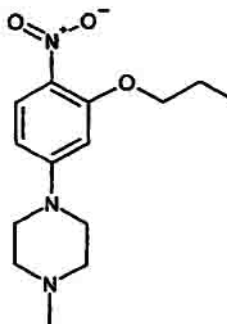
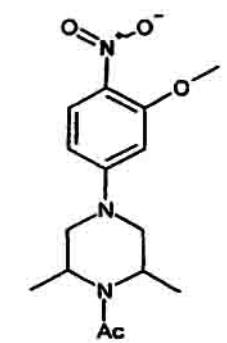
Ej. nº	Rx	Identificación
37-2		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,53-1,72 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 4H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 1H), 2,54-2,67 (m, 4H), 3,03 (dt, 2H), 3,84-3,89 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,31 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H). Rf 0,54 (AcOEt)
37-3		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,81-1,91 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 1H), 3,03 (ddd, 2H), 3,91-3,96 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,22-5,41 (m, 1H), 5,40-5,53 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H). Rf 0,15 (AcOEt)
37-4	 <p data-bbox="308 1487 619 1543">Etil-[1-(3-metoxi-4-nitro-fenil-pirrolidin-3-il)]-amina</p>	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,15 (t, 3H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 2H), 3,15-3,18 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,92 (d, 1H), 6,07-6,10 (m, 1H), 8,00-8,02 (m, 1H). Rf 0,65 (<i>n</i> -hexano : AcOEt = 1:1).
37-5	 <p data-bbox="312 1899 600 1955">1-(3-Metoxi-4-nitro-fenil)-4 metil-piperazina</p>	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2,36 (s, 3H), 2,52-2,57 (m, 4H), 3,40-3,43 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,32 (d, 1H, J = 2,52 Hz), 6,43 (dd, 1H, J = 9,56, 2,52 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 9,08 Hz). Rf 0,60 (MeOH : CH ₂ Cl ₂ = 4:1).

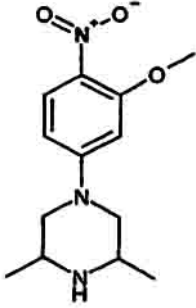
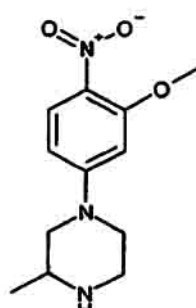
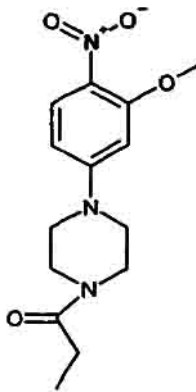
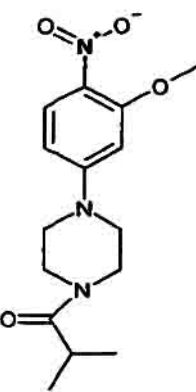
Ej. nº	Rx	Identificación
37-6	 <p data-bbox="309 725 647 779">3-(3-Metoxi-4-nitro-fenoximetil) -1-metil-piperidina</p>	<p data-bbox="683 383 1441 495">RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,10-1,19 (m, 1H), 1,59-2,18 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,71-2,74 (m, 1H), 2,88-2,91 (m, 1H), 3,86-3,95 (m, 5H), 6,47-6,52 (m, 2H), 7,97-8,00 (m, 1H). Rf 0,65 (<i>n</i>-hexano : AcOEt = 1:1)</p>
37-7		<p data-bbox="683 804 1441 860">RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 4,08 (s, 3H), 7,30 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). Rf: 0,42 (AcOEt)</p>
37-8		<p data-bbox="683 1095 1441 1207">RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,40 - 1,50 (m, 2H), 1,55 - 1,69 (m, 6H), 1,90 - 1,96 (m, 2H), 2,45 - 2,53 (m, 5H), 2,90 - 2,99 (m, 2H), 3,90 - 4,00 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,30 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,41 (dd, 1H, J = 9,0, 2,5 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 9,0 Hz)</p>
37-9		<p data-bbox="683 1464 1441 1554">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 1,95-1,82 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,56-3,34 (m, 3H), 3,96 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 6,21 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H)</p>

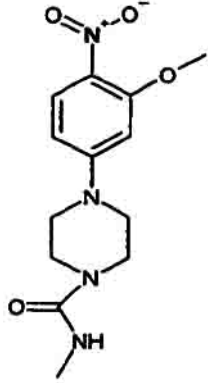
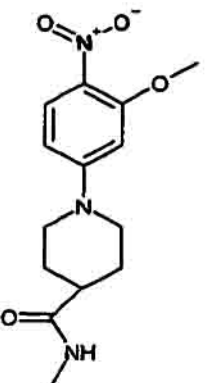
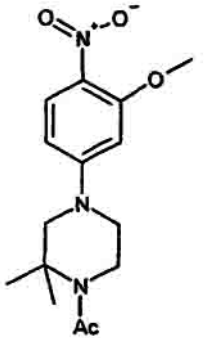
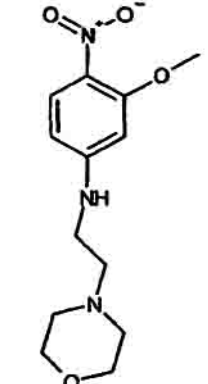
Ej. nº	Rx	Identificación
37-10		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2,30 - 2,48 (m, 3H), 2,59 - 2,66 (m, 1H), 2,70 - 2,76 (m, 1H), 2,85 - 2,92 (m, 1H), 3,09 - 3,17 (m, 1H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 3,52 - 3,58 (m, 1H), 3,68 - 3,84 (m, 3H), 3,87 - 3,91 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 6,32 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,42 (dd, 1H, J = 9,6, 2,5 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 9,6 Hz)
37-11		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , CDCl ₃ , δ, ppm): 1,90-1,79 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,87-2,77 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 6,13 (d, 1H), 6,24 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H)
37-12		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,43-1,00 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 2H), 2,94-2,17 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,27 (d, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,30 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H). Rf: 0,25 (AcOEt)
37-13		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,14 (t, 3H), 2,48 (dd, 2H), 2,59 (t, 4H), 3,42 (t, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,32 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H). Rf 0,15 (AcOEt)


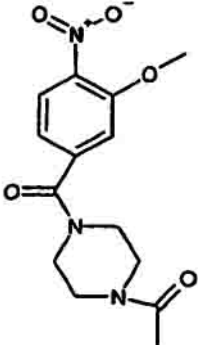
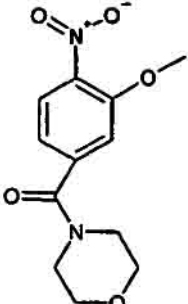
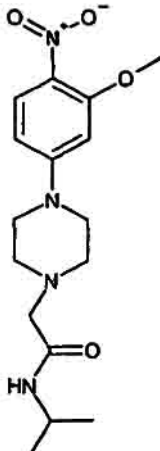
Ej. nº	Rx	Identificación
37-14		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,02-0,89 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 2,52-2,38 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 4H), 3,04-2,94 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 4H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,32 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H) 8,00 (d, 1H). Rf 0,10 (AcOEt)
37-15		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,08 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,66 (t, 4H), 2,74 (sept, 1H), 3,41 (t, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,32 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H) 8,00 (d, 1H). Rf 0,15 (AcOEt)
37-16		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,91-1,81 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,37-5,30 (m, 1H), 5,55-5,43 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H) 8,00 (d, 1H). Rf 0,10 (AcOEt)
37-17		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,18-2,07 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,56-3,44 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,13 (ddd, 1H), 5,96 (d, 1H), 6,12 (dd, 1H) 8,03 (d, 1H). Rf 0,30 (AcOEt)

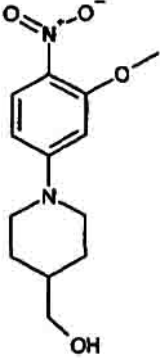
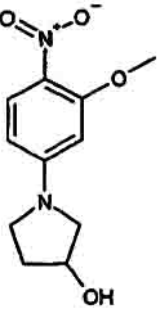
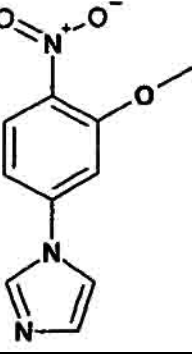
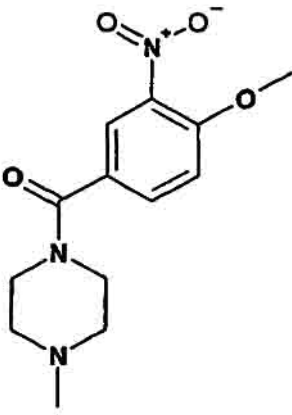
Ej. nº	Rx	Identificación
37-18		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,46 (s, 9H), 1,81-1,68 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,07-2,97 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,03-3,94 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H) 8,00 (d, 1H). Rf 0,55 (hexano : AcOEt)
37-19		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,60-3,57 (m, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H) 8,04 (d, 1H). Rf 0,85 (AcOEt)
37-20		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,08 (s, 3H), 3,54 (dd, 2H), 3,67 (dd, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H) 8,03 (d, 1H). Rf 0,30 (AcOEt)
37-21		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,73-1,55 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,61-2,49 (m, 5H), 3,47 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,32 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H) 8,01 (d, 1H). Rf 0,10 (AcOEt : MeOH = 4:1)

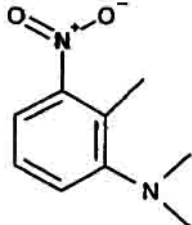
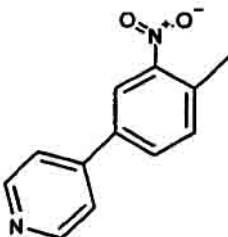
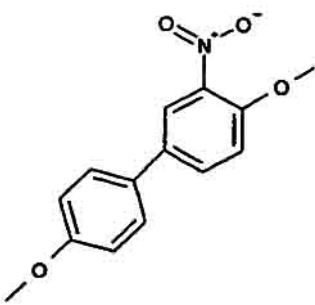
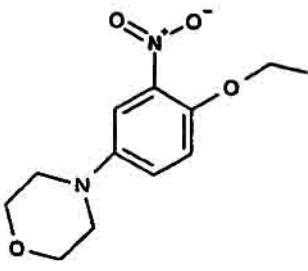
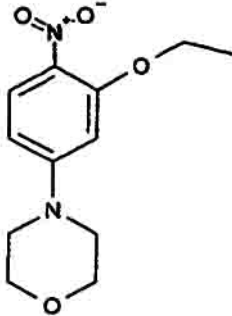
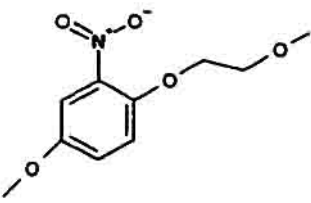
Ej. nº	Rx	Identificación
37-22		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,90 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,56 (s, 1H), 7,59 (s, 1H). Rf 0,605 (AcOEt)
37-23		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,25-3,22 (m, 4H), 3,90-3,87 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,57 (s, 1H). Rf 0,060 (hexano : AcOEt = 5:1)
37-24		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,37 (s, 3H), 2,61 (s a, 4H), 3,27 (s a, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,56 (s, 1H). Rf 0,10 (AcOEt : MeOH = 5:1)
37-25		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,09 (t, 3H), 1,89 (dd, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,55 (t, 4H), 3,39 (t, 4H), 4,03 (t, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H). Rf 0,12 (AcOEt : MeOH = 9:1)
37-26		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,36 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,27-2,96 (m, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,33 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H). Rf 0,10 (AcOEt)

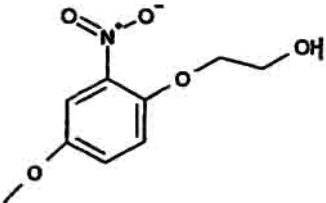
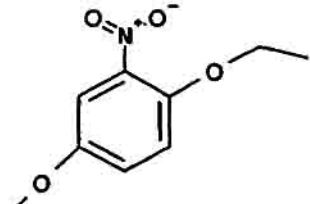
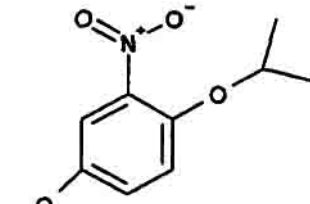
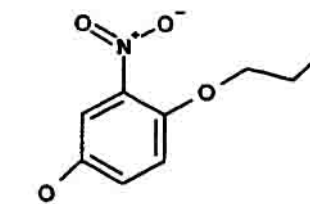
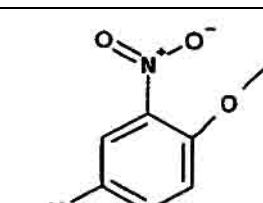
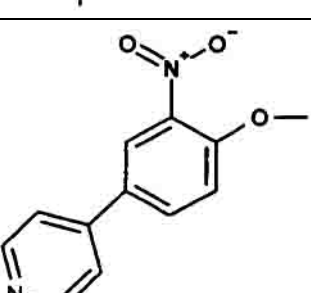
Ej. nº	Rx	Identificación
37-27		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,16 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 2,50 (dd, 2H), 3,02-2,47 (m, 2H), 3,69 (dd, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,31 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H). Rf 0,070 (AcOEt)
37-28		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,16 (d, 3H), 2,57 (dd, 1H), 3,00-2,89 (m, 4H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,31 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H). Rf 0,070 (AcOEt)
37-29		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,18 (t, 3H), 2,40 (dd, 2H), 3,47-3,38 (m, 4H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,32 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H). Rf 0,20 (AcOEt)
37-30		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,16 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 2,82 (sept, 1H), 3,50-3,37 (m, 4H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,33 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H). Rf 0,48 (AcOEt)

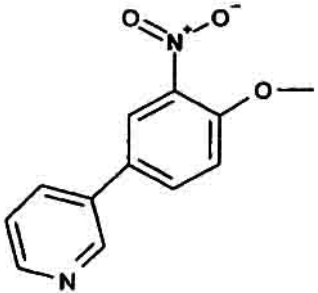
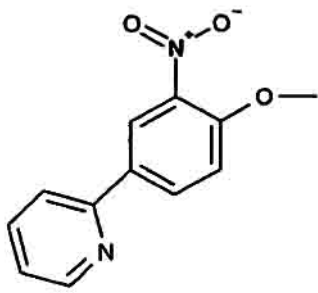
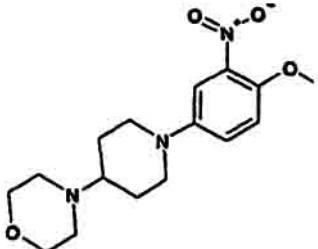
Ej. nº	Rx	Identificación
37-31		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,86 (d, 3H), 3,48-3,45 (m, 4H), 3,61-3,58 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,48-4,37 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H). Rf 0,20 (AcOEt)
37-32		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,72-1,60 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 3,25-3,17 (d, 3H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,04-3,99 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H). Rf 0,20 (AcOEt)
37-33		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,53 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,61-3,58 (m, 2H), 3,97-3,81 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,10 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H). Rf 0,030 (AcOEt)
37-34		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,54-2,23 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 3,74 (t, 4H), 3,94 (s, 3H), 6,07 (d, 1H), 6,16 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H). Rf 0,15 (AcOEt)

Ej. nº	Rx	Identificación
37-35		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,10-2,02 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 3,56 (dd, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,19 (t, 2H), 6,49 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,99 (d, 1H). Rf 0,10 (AcOEt)
37-36		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,14 (s, 3H), 3,87-3,34 (m, 8H), 3,99 (s, 3H), 7,01 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,88 (d, 1H). Rf 0,25 (AcOEt)
37-37		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,49-3,37 (m, 2H), 3,88-3,55 (m, 6H), 3,99 (s, 3H), 7,00 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,87 (d, 1H). Rf 0,50 (AcOEt)
37-38		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,17 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 2,69 (t, 4H), 3,06 (s, 2H), 3,42 (t, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,13 (sept, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,90-6,79 (m, 1H), 8,00 (d, 1H). Rf 0,20 (AcOEt)

Ej. nº	Rx	Identificación
37-39		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,44-1,34 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,96-3,57 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,31 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H). Rf 0,30 (AcOEt)
37-40		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,44-1,34 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,96-3,57 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,31 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H). Rf 0,45 (AcOEt)
37-41		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 4,05 (s, 3H), 7,07 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,04 (d, 1H). Rf: 0,20 (AcOEt)
37-42		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,34 (s, 3H), 2,55-2,37 (m, 4H), 3,86-3,38 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H). Rf: 0,30 (AcOEt : MeOH = 4:1)

Ej. nº	Rx	Identificación
37-43		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,43 (s, 3H), 2,74 (s, 6H), 7,91 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H). Rf: 0,70 (hexano : AcOEt = 5:1)
37-44		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,15 (s, 3H), 3,80-3,48 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,40 (dd, 2H), 8,54 (dd, 2H).
37-45		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,86 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,99 (dd, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,71 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H). Rf: 0,30 (hexano : AcOEt = 3:1)
37-46		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,44 (t, 3H), 3,10 (t, 4H), 3,86 (t, 4H), 4,13 (q, 2H), 7,01 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H). Rf: 0,25 (hexano : AcOEt = 3:1)
37-47		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, 3H), 3,32 (t, 4H), 3,85 (t, 4H), 4,15 (q, 2H), 6,34 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H). Rf: 0,45 (hexano : AcOEt = 5:1)
37-48		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,45 (s, 3H), 3,77 (dd, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 7,08-7,08 (m, 2H), 7,37 (t, 1H). Rf: 0,45 (hexano : AcOEt = 3:1)

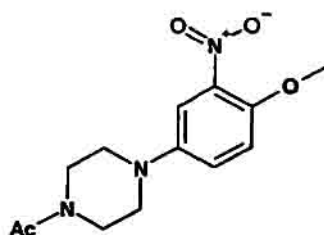
Ej. nº	Rx	Identificación
37-49		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,44 (t, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,96 (ddd, 2H), 4,20 (t, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H). Rf: 0,10 (hexano : AcOEt = 3:1)
37-50		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,45 (t, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,13 (q, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H). Rf: 0,20 (hexano : AcOEt = 3:1)
37-51		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,35 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,52 (sept, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 7,31 (d, 1H). Rf: 0,30 (hexano : AcOEt = 3:1)
37-52		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,05 (t, 3H), 1,83 (ddd, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H). Rf: 0,35 (hexano : AcOEt = 3:1)
37-53		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,86 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 6,91 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (d, 1H). Rf: 0,5 (hexano : AcOEt = 9:1)
37-54		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 4,04 (s, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,69 (dd, 2H). Rf: 0,12 (hexano : AcOEt = 1:1)

Ej. nº	Rx	Identificación
37-55		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 4,02 (s, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,85 (ddd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H). Rf: 0,55 (hexano : AcOEt = 2:1)
37-56		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 4,03 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,69 (ddd, 1H). Rf: 0,55 (hexano : AcOEt = 2:1)
37-57		pf 90,7°C; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1,68 (m; 2H), 2,00 (m; 2H), 2,36 (s; 1H), 2,62 (s a; 4H), 2,72 (m; 2H), 3,62 (m; 2H), 3,78 (s a; 4H), 3,90 (s; 3H), 6,99 (d; 1H); 7,13 (dd; 1H), 7,26 (s; 1H); 7,40 (s; 1H).

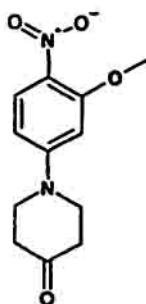
38 Preparación de 1-[4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

[0173]

5



[0174] A una disolución de 5-bromo-1-metoxi-2-nitrobenceno (300 mg, 1,29 mmoles) en dioxano se añaden 1-acetilpiperazina (400 mg, 3,12 mmoles), carbonato de cesio (1,0 g, 3,07 mmoles), diacetato de paladio (29,0 mg, 0,129 mmoles) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (77 mg, 0,258 mmoles) y se agita a 100°C durante 8 horas. Después de enfriarse, la mezcla se filtra para eliminar el material insoluble. El filtrado se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y luego salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de *n*-hexano : acetato de etilo) proporcionando 1-[4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (319 mg, 44%) como sólidos amarillos. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 2,14 (s, 3H), 3,63 (ddd, 4H), 3,63 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,41 (d, 1H). Rf (acetato de etilo): 0,18

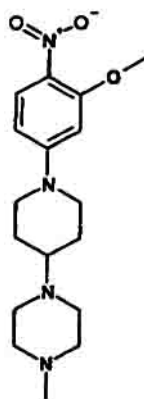
39 Preparación de 1-(3-metoxi-nitro-fenil)-piperidin-4-ona**[0175]**

5

[0176] A una disolución de clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (10,0 g, 0,065 moles) en DMF (80 ml) se añaden 4-fluoro-2-metoxi-1-nitro-benceno (10,0 g, 0,058 moles) y carbonato de potasio (20,2 g) y la mezcla se agita a 70°C durante 20 h. Después de una filtración, el filtrado se vierte en H₂O (aprox. 300 ml) y los precipitados resultantes se recogen por filtración seguido de lavado con H₂O durante varias veces dando el compuesto del título (8,98 g) con un rendimiento del 61%. Sólido naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,65-2,62 (4H, *m*), 3,81-3,78 (4H, *m*), 3,98 (3H, *s*), 6,34 (1H, *d*), 6,45 (1H, *dd*), 8,05 (1H, *d*).

40 Preparación de 1-[1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-4-il]-4-metil-piperazina

15

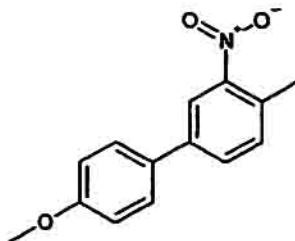
[0177]

20 **[0178]** A una disolución de 1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-4-ona (4,96 g, 0,020 moles) en dicloroetano (50 ml) se añade N-metilpiperazina (2,7 ml, 0,024 moles) a 0°C y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de 4 h se añade triacetoxi-borohidruro de sodio (5,04 g, 0,024 moles) y la mezcla se agita adicionalmente a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la adición de hidróxido sódico 1 N a 0°C, la mezcla se vierte en agua y se extrae tres veces con diclorometano. La fase orgánica se combina y se extrae tres veces con clorhidrato 1 N. La base acuosa se basifica con hidróxido sódico 2 N y se extrae tres veces con diclorometano. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío dando el compuesto del título como sólidos amarillos (6,04 g) con un rendimiento del 91%.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,70-1,57 (2H, *m*), 2,03-1,93 (2H, *m*), 2,29 (3H, *s*), 2,55-2,38 (5H, *m*), 2,70-2,56 (4H, *m*), 2,97 (2H, *ddd*), 3,97-3,92 (2H, *m*), 3,95 (3H, *s*), 6,31 (1H, *d*), 6,42 (1H, *dd*), 8,00 (1H, *d*).

41 Preparación de 4'-metoxi-4-metil-3-nitro-bifenilo**[0179]**

35

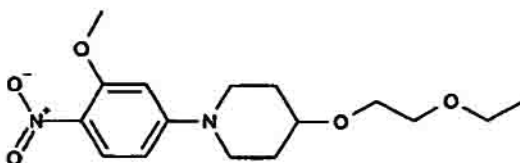


[0180] A una disolución de ácido 4-metoxifenil-borónico (500 mg, 3,29 mmoles) en tolueno (5,2 ml) y etanol (1,3 ml) se añaden carbonato de potasio (910 mg, 6,58 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (228,1 mg, 0,099 mmoles) y 4-bromo-1-metil- 2-nitrobenzono (711 mg, 3,29 mmoles) y se agita a 100°C durante 7 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y luego salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. El residuo se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 5:1) proporcionando 4'-metoxi-4-metil-3-nitro-bifenilo (630 mg, 79%) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 2,62 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,02-6,98 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,68 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H). R_f (hexano : acetato de etilo = 3:1): 0,40.

42 Preparación de 4-(2-etoxi-etoxi)-1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidina

[0181]



[0182] A una disolución de 1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-4-ol (300 mg, 1,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) se añade hidruro de sodio (1,52 g, 3,8 mmoles). Después de agitar se añade éter 2-bromoetilmetílico de (150 μl, 1,6 mmoles) y la mezcla se agita adicionalmente a 70°C durante 15 horas. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado la mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de *n*-hexano - acetato de etilo) proporcionando 4-(2-metoxi-etoxi)-1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidina (111 mg, 29%) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,52 (t, 3H), 1,95-2,00 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 2H), 3,23 (ddd, 2H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,64-3,72 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,31 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H). R_f 0,53 (*n*-hexano : AcOEt = 1:1).

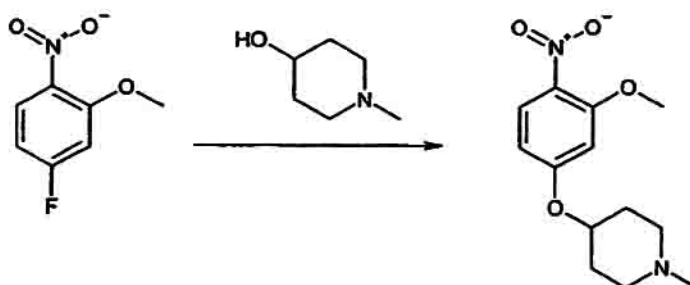
[0183] Los siguientes compuestos se preparan según el procedimiento descrito anteriormente usando haluros de alquilo apropiados.

35

Ej. nº	Rx	Identificación
42-1		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2,04-2,21 (m, 1H), 2,63 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 3,42 (t, 4H), 3,87 (t, 4H), 3,96 (s, 3H), 6,33 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H). Rf 0,09 (AcOEt).
42-2		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,71-1,79 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 3,22 (ddd, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,55-3,57 (m, 2H), 3,59-3,73 (m, 3H), 3,65-3,67 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,31 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H). Rf 0,35 (n-hexano : AcOEt = 1:1)

Ejemplo : 435 2-Metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina4-(3-Metoxi-4-nitro-fenoxi)-1-metilpiperidina**[0184]**

10



[0185] A una disolución de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitro-benceno (10,3 g, 60 mmoles) en tolueno (50 ml) y 25% de KOH ac. (50 ml) se añaden 4-hidroxi-1-metilpiperidina (13,8 g, 120 mmoles) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (3,87 g, 12 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 60°C durante 1 día. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua con hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con HCl dil. y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío proporcionando el compuesto bruto con rendimiento cuantitativo (13,4 g).

Rf = 0,22 (metanol : diclorometano = 1:4). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,84-1,92 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,39-4,46 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,99 (d, 1H).

5 **Ejemplo : 44**

2-Metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina

3-Metoxi-4-nitro-fenol

10

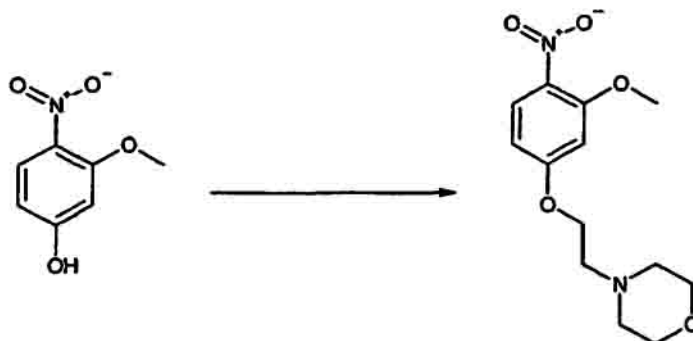
[0186]



15 [0187] A una disolución de 3-fluoro-4-nitro-fenol (15,7 g, 100 mmoles) en THF (300 ml) se añade 30% de KOMe en metanol (49 ml, 210 mmoles) a 0°C. La mezcla se calienta a reflujo suavemente durante 18 horas.

4-[2-(3-Metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-morfolina

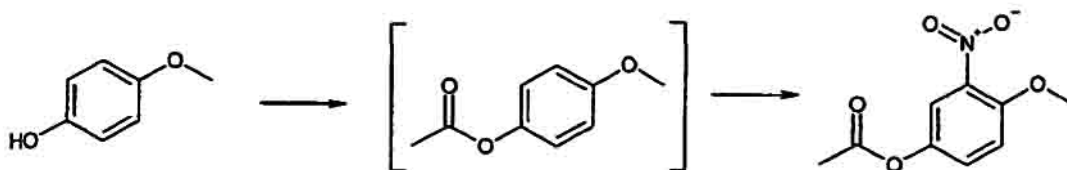
20 [0188]



[0189] A una disolución de 3-metoxi-4-nitro-fenol (1,69 g, 10 mmoles) en DMF (25 ml) se añaden clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (2,05 g, 11 mmoles), K₂CO₃ (1,52 g, 11 mmoles), KI (332 mg, 2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a reflujo suavemente durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se extingue con agua. La mezcla resultante se extrae dos veces con acetato de etilo y luego la fase orgánica se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío proporcionando el compuesto bruto con un rendimiento del 90% (2,55 g).

30 Rf = 0,11 (AcOEt solo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,56-2,61 (m, 4H), 2,83 (t, La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se extingue lentamente con HCl ac 1 N a 0°C. La mezcla resultante se extrae dos veces con acetato de etilo y luego la fase orgánica se lava sucesivamente con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío proporcionando el compuesto bruto con un rendimiento del 94% (15,9 g).

35 Rf = 0,22 (metanol : diclorometano = 1:4). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,95 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 6,44 (dd, 1H, J = 8,8, 2,52 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 2,52 Hz), 7,96 (d, 1H J = 8,6 Hz), 3,72-3,76 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 6,51 (dd, 1H, J = 9,08, 2,52 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 2,48 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 9,08 Hz). 2H),

Ejemplo: 452-Metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina5 Éster 4-metoxi-3-nitro-fenílico de ácido acético**[0190]**

10

[0191] A una disolución de 4-metoxifenol (12,4 g, 100 mmoles) en AcOH (50 ml) se añade Ac₂O (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a reflujo suavemente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se añade lentamente HNO₃ conc. (d=1,38, 10 ml) a 0°C. La mezcla se calienta a 55°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se extingue con agua a 0°C. El sólido resultante se filtra en un embudo Buchner proporcionando el compuesto bruto con un rendimiento de 76% (16,0 g).

Rf = 0,59 (AcOEt : *n*-hexano = 3:7). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,08 (d, 1H, *J* = 9,04 Hz), 7,31 (dd, 1H, *J* = 9,04, 3,04 Hz), 7,96 (d, 1H *J* = 3,04 Hz).

20

4-Metoxi-3-nitro-fenol**[0192]**

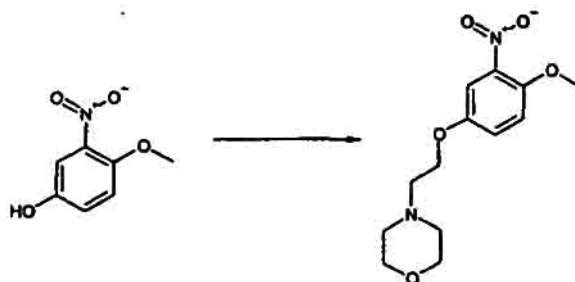
25

[0193] A una disolución de éster 4-metoxi-3-nitro-fenílico de ácido acético (1,06 g, 5 mmoles) en EtOH (20 ml) se añade NaOH 1 N ac. (5,5 ml) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactiva con AcOH y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío proporcionando el compuesto bruto con rendimiento cuantitativo (840 mg).

Rf = 0,59 (AcOEt : *n*-hexano = 3:7). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,91 (s, 3H), 6,99 (d, 1H, *J* = 9,04 Hz), 7,17 (dd, 1H, *J* = 9,04, 3,00 Hz), 7,38 (d, 1H, *J* = 3,04 Hz).

35

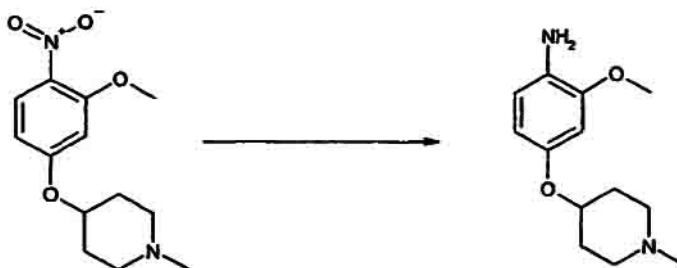
4-[2-(4-Metoxi-3-nitro-fenoxi)-etil]-morfolina**[0194]**



[0195] A una disolución de 4-metoxi-3-nitro-fenol (1,01 g, 6 mmoles) en DMF (15 ml) se añaden clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,34 g, 7,2 mmoles), K_2CO_3 (2,49 g, 18 mmoles), KI (2,99 g, 18 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se extingue con disolución saturada de NH_4Cl en agua. La mezcla resultante se extrae dos veces con acetato de etilo y luego la fase orgánica se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío proporcionando el compuesto bruto con rendimiento cuantitativo (1,70 g). $R_f = 0,14$ (AcOEt solo). RMN 1H (400 MHz, DMSO, δ , ppm): 2,36-2,51 (m, 4H), 2,67 (t, $J = 5,5$, 2H), 3,52-3,60 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,11 (t, $J = 6,0$, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H).

Preparación de 2-metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

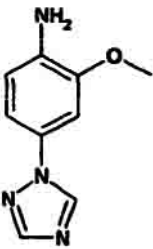
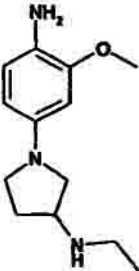
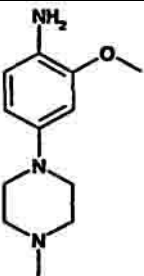
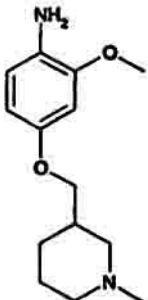
[0196]
15

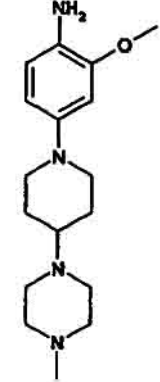
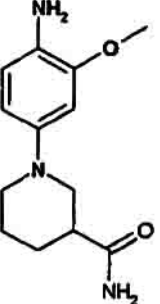
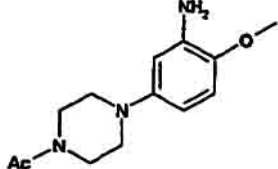
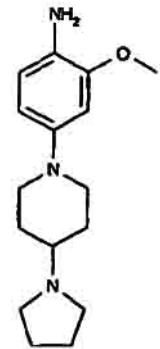
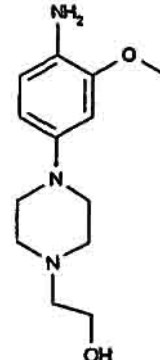


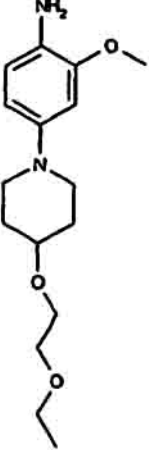
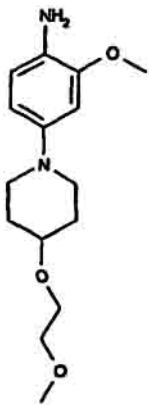
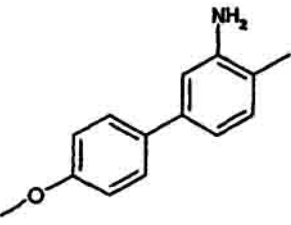
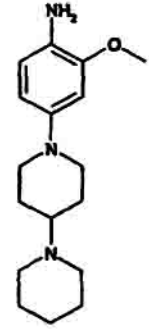
[0197] A una disolución de 4-(3-metoxi-4-nitro-fenoxy)-1-metil-piperidina (3,0 g, 11,3 mmoles) en etanol (50 ml) se añade 5% de paladio sobre carbono (300 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se ajusta con un adaptador de balón y se carga con hidrógeno y se evacúa tres veces hasta que la reacción está bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se deja con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite y se lava con metanol. El filtrado se concentra a vacío proporcionando 2-metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina con rendimiento cuantitativo (2,7 g).

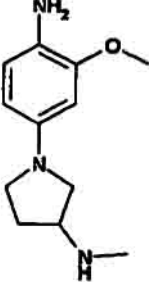
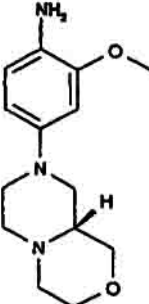
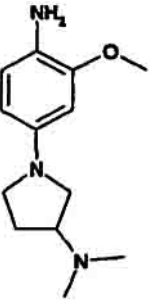
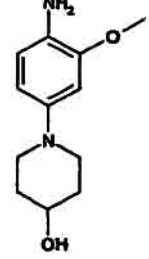
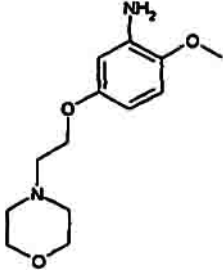
25 $R_f = 0,41$ (metanol : diclorometano = 1:1). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1,75-1,86 (m, 2H), 1,92-2,05 (m, 2H), 2,2-2,32 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,4-3,7 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,1-4,2 (m, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,61 (d, 1H).

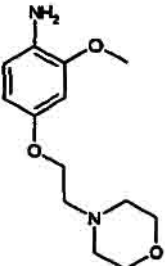
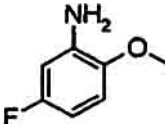
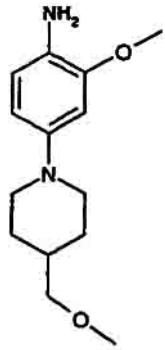
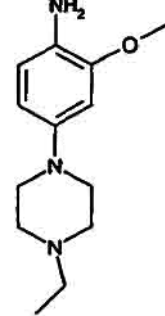
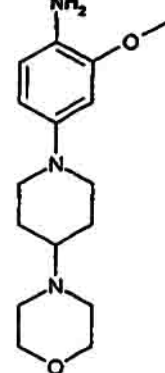
[0198] Los siguientes compuestos se obtienen repitiendo los procedimientos descritos anteriormente usando materiales de partida y condiciones apropiadas.
30

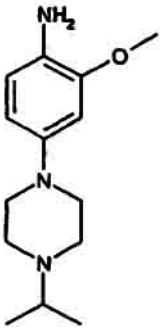
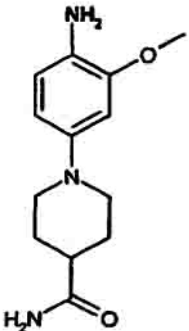
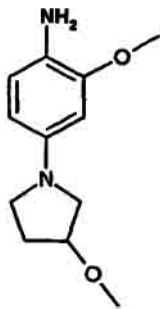
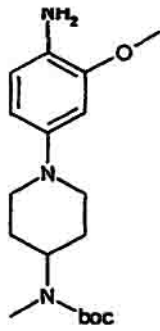
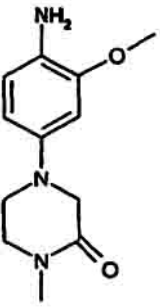
Ej. nº	Rx	Identificación
46-1		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 3,92 (s, 3H), 3,97 (a, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,41 (s, 1H). Rf 0,32 (AcOEt)
46-2	 <p data-bbox="341 965 635 1021">[1-(4-Amino-3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-3-etil-amina</p>	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,13 (t, 3H), 1,77-1,86 (m, 1H), 2,19-2,27 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 2H), 3,01-3,06 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,04-6,07 (m, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 6,64-6,66 (m, 1H). Rf 0,2 (AcOEt solo)
46-3	 <p data-bbox="325 1346 659 1402">2-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina</p>	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2,44 (s, 3H), 2,70-2,73 (m, 4H), 3,13-3,17 (m, 4H), 3,48 (s a, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,41 (dd, 1H, J = 8,5, 2,52 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 2,52 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,5 Hz). Rf 0,2 (AcOEt solo).
46-4	 <p data-bbox="325 1760 655 1816">2-Metoxi-4-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenilamina</p>	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,01-1,12 (m, 1H), 1,57-2,13 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,74-2,77 (m, 1H), 2,93-2,96 (m, 1H), 3,47 (s a, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,31-6,34 (m, 1H), 6,44-6,45 (m, 1H), 6,60-6,62 (m, 1H). Rf 0,2 (AcOEt solo)

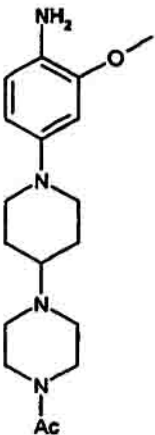
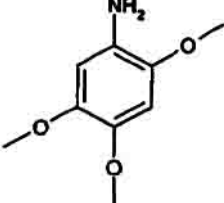
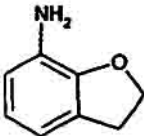
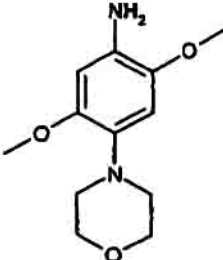
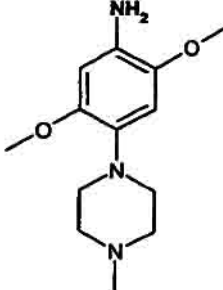
Ej. nº	Rx	Identificación
46-5		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,80-1,67 (2H, <i>m</i>), 1,99-1,90 (2H, <i>m</i>), 2,42-2,27 (1H, <i>m</i>), 2,56-2,43 (4H, <i>m</i>), 2,68-2,58 (2H, <i>m</i>), 2,76-2,58 (4H, <i>m</i>), 3,57-3,48 (2H, <i>m</i>), 3,83 (3H, <i>s</i>), 6,41 (1H, <i>dd</i>), 6,52 (1H, <i>d</i>), 6,63 (1H, <i>d</i>). <i>Rf</i> (hexano : acetona = 1:1) 0,44.
46-6		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,83-1,95 (m, 2H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,60-2,72 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,42-5,60 (m, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,64 (d, 1H).
46-7		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2,13 (s, 3H), 3,01-3,05 (m, 4H), 3,59 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,30 (dd, 1H), 6,39 (s a, 1H), 6,71 (d, 1H).
46-8		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,84-1,97 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,20-5,38 (m, 1H), 5,40-5,56 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,53 (s a, 1H), 6,64 (d, 1H).
46-9		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2,59-2,67 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 4H), 3,08-3,15 (m, 4H), 3,49-3,56 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,41-6,43 (m, 1H), 6,52 (s a, 1H), 6,65 (d, 1H).

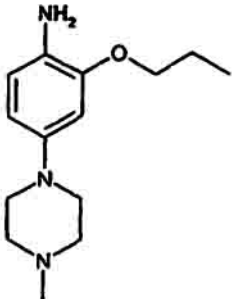
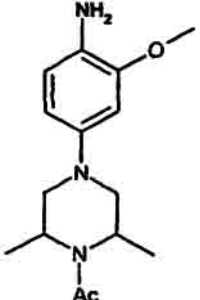
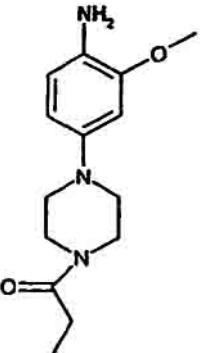
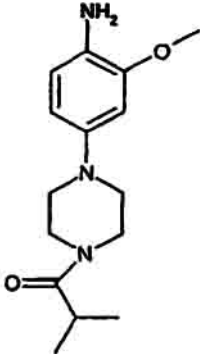
Ej. nº	Rx	Identificación
46-10		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,72-1,96 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,73-2,84 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,55-3,57 (m, 2H), 3,64-3,66 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,41-6,43 (m, 1H), 6,53 (s a, 1H), 6,63 (d, 1H).
46-11		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,22 (t, 3H), 1,72-1,84 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,72-2,82 (m, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,55 (q, 2H), 3,58-3,61 (m, 2H), 3,64-3,66 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,41-6,43 (m, 1H), 6,53 (s a, 1H), 6,63 (d, 1H).
46-12		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2,20 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,48 (d, 2H). Rf (<i>n</i> -hexano : acetato de etilo = 1:1): 0,50.
46-13		¹ H- RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,49 - 1,59 (m, 3H), 1,70 - 1,95 (m, 6H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 2,60 - 2,90 (m, 7H), 3,50 - 3,60 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 6,41 (dd, 1H, J = 8,0, 2,5 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 8,0 Hz)

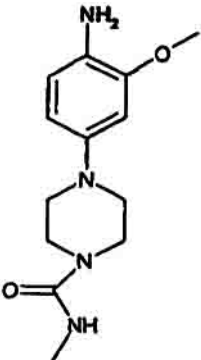
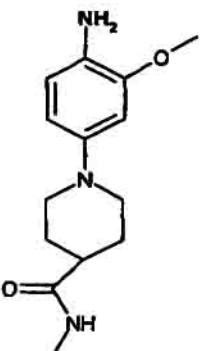
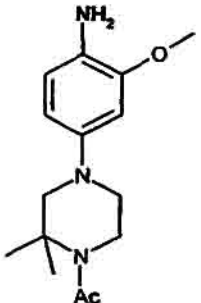
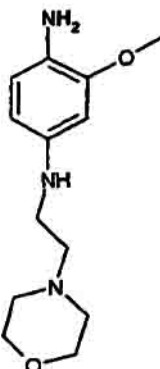
Ej. nº	Rx	Identificación
46-14		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ, ppm): 1,87-1,79 (m, 1H), 2,22 (ddd, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,45 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,06 (dd, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,66 (d, 1H)
46-15		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2,35 - 2,73 (m, 4H), 2,68 - 2,75 (m, 1H), 2,82 - 2,93 (m, 2H), 3,14 - 3,19 (m, 1H), 3,29 - 3,40 (m, 2H), 3,50 - 3,60 (s a, 2H), 3,69- 3,78 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H, J = 8,0, 2,5 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,0 Hz)
46-16		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ, ppm): 1,95-1,85 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,39-3,25 (m, 3H), 3,42 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,05 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,67 (d, 1H)
46-17		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,68-1,81 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,74-2,87 (m, 2H), 3,31-3,41 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,40-6,48 (m, 1H), 6,65 (s a, 1H), 6,64 (d, 1H).
46-18		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm): 2,55-2,61 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 3,72-3,77 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,05 (t, 2H), 6,24 (dd, 1H, J = 8,56, 2,52 Hz), 6,34 (d, 1H, J = 2,52 Hz), 6,68 (d, 1H J = 8,56 Hz). Rf = 0,31 (metanol : diclorometano = 1:9).

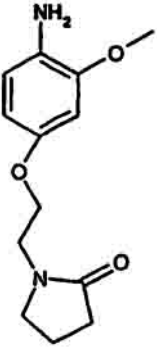
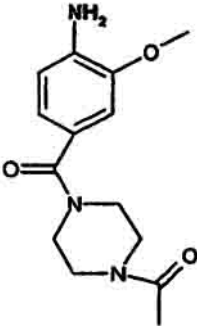
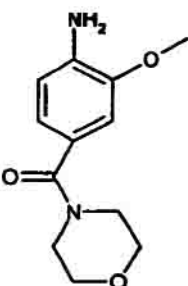
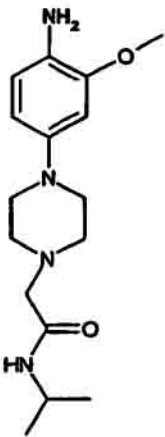
Ej. nº	Rx	Identificación
46-19		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm): 2,55-2,61 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 3,72-3,77 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,05 (t, 2H), 6,35 (dd, 1H, J = 8,56, 2,52 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 2,52 Hz), 6,63 (d, 1H J = 8,56 Hz). Rf = 0,61 (metanol : diclorometano = 1:4).
46-20		RMN ¹ H (DMSO), δ (ppm): 3,84 (s, 3H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H).
46-21		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,47-1,34 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 3,28 (d, 2H), 3,61 (d, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,36 (s, 1H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,43 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H) 6,64 (d, 1H)
46-22		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,13 (t, 3H), 2,49 (dd, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 3,10 (t, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,43 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H) 6,65 (d, 1H)
46-23		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,78-1,68 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,67-2,50 (m, 6H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,42 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H) 6,64 (d, 1H)

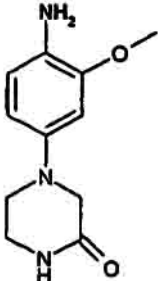
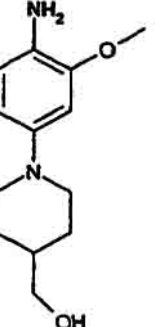
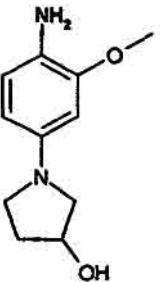
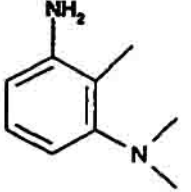
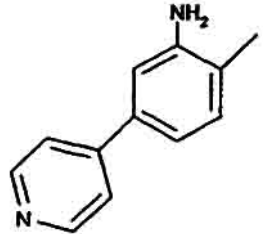
Ej. nº	Rx	Identificación
46-24		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,08 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 2,69 (t, 4H), 2,72-2,68 (m, 1H), 3,08 (t, 4H), 3,83 (s, 3H), 6,42 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H) 6,64 (d, 1H)
46-25		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,96-1,84 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,35-5,24 (m, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H) 6,64 (d, 1H)
46-26		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,18-2,03 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,07 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,66 (d, 1H)
46-27		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,48 (s, 9H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,84-2,64 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,43 (d, 1H), 6,52 (s a, 1H), 6,64 (d, 1H)
46-28		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,02 (s, 3H), 3,33 (dd, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,38 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,66 (d, 1H)

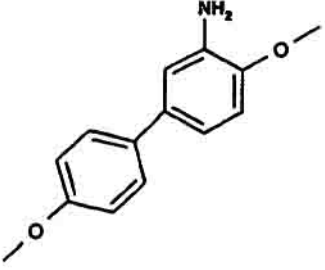
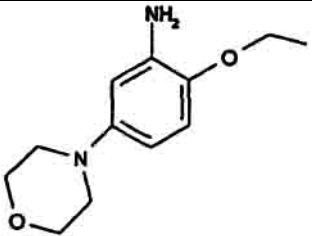
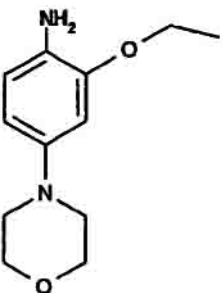
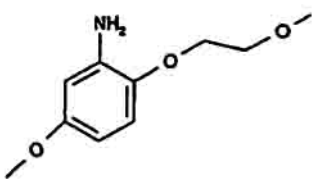
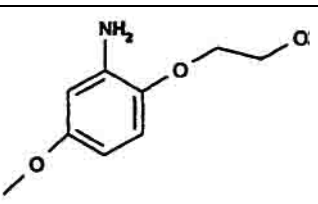
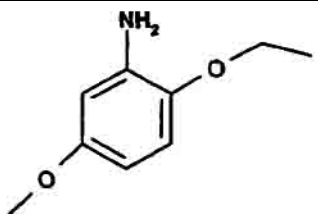
Ej. nº	Rx	Identificación
46-29	 <p>Chemical structure of 4-(4-(acetamido)piperidin-1-yl)piperidine-2-amine. It consists of two piperidine rings connected at their 4-positions, with an amino group at the 2-position of the top ring and an acetamido group at the 4-position of the bottom ring.</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,78-1,38 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,55-2,42 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 6H), 3,35-3,49 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,41 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,63 (d, 1H)</p>
46-30	 <p>Chemical structure of 2-amino-3,4,5-trimethoxybenzene. It features a benzene ring with an amino group at the 2-position and three methoxy groups at the 3, 4, and 5 positions.</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,54 (s, 1H)</p>
46-31	 <p>Chemical structure of 2-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. It consists of a benzene ring fused to a five-membered nitrogen-containing ring, with an amino group at the 2-position of the nitrogen-containing ring.</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,20 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 6,68 (d, 1H). Rf 040 (AcOEt)</p>
46-32	 <p>Chemical structure of 2-amino-3,4,5-trimethoxybenzylpiperazine. It features a benzene ring with an amino group at the 2-position and three methoxy groups at the 3, 4, and 5 positions, connected via a methylene group to the 1-position of a piperazine ring.</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,98 (t, 4H), 3,62 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,87 (t, 4H), 6,36 (s, 1H), 6,53 (s, 1H)</p>
46-33	 <p>Chemical structure of 2-amino-3,4,5-trimethoxybenzylpiperidine. It features a benzene ring with an amino group at the 2-position and three methoxy groups at the 3, 4, and 5 positions, connected via a methylene group to the 1-position of a piperidine ring.</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,37 (s, 3H), 2,61 (t, 4H), 3,27 (t, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,56 (s, 1H)</p>

Ej. nº	Rx	Identificación
46-34		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,05 (t, 3H), 1,83 (ddd, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,58 (t, 4H), 3,07 (t, 4H), 3,94 (t, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,65 (d, 1H)
46-35		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,28 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,84-2,72 (m, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,41 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H)
46-36		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,18 (t, 3H), 2,39 (dd, 2H), 3,07-2,98 (m, 4H), 3,61 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,41 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,65 (d, 1H)
46-37		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,15 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 2,83 (sept, 1H), 3,07-2,98 (m, 4H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,41 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,65 (d, 1H)

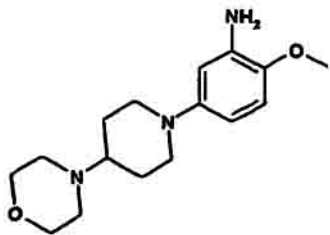
Ej. nº	Rx	Identificación
46-38		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,84 (d, 3H), 3,02 (t, 4H), 3,51 (t, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,48-4,38 (m, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,65 (d, 1H)
46-39		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,99-1,81 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 2H), 2,84 (d, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,55-5,45 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,64 (d, 1H)
46-40		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,53 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,26 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,67 (d, 1H)
46-41		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,55-2,41 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,77-3,68 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 6,15 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,62 (d, 1H)

Ej. nº	Rx	Identificación
46-42		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,05-2,00 (m, 2H), 2,39 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,04 (t, 2H), 6,32 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,63 (d, 1H)
46-43		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,13 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,67 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H)
46-44		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,73-3,61 (m,8H), 3,87 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H)
46-46		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,17 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 2,69 (t, 4H), 3,04 (s, 2H), 3,08 (t, 4H), 4,15-4,07 (m, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H)

Ej. nº	Rx	Identificación
46-47		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,35-3,28 (m, 2H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,92-5,83 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,67 (d, 1H)
46-48		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,09-2,00 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,62-4,55 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,67 (d, 1H)
46-49		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,52-1,40 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,64 (d, 1H)
46-50		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,14 (s, 3H), 2,66 (s, 6H), 6,44 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,98 (t, 1H).
46-51		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,63 (s, 3H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,77-8,64 (m, 2H).

Ej. nº	Rx	Identificación
46-52		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,84 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,00-6,89 (m, 3H), 7,45 (d, 1H).
46-53		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,40 (t, 3H), 3,03 (t, 4H), 3,84 (t, 4H), 4,00 (q, 2H), 6,27 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H).
46-54		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, 3H), 3,02 (t, 4H), 3,85 (t, 4H), 4,05 (q, 2H), 6,40 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,66 (d, 1H).
46-55		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,44 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 6,21 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,75 (d, 1H).
46-56		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,35-2,26 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,93-3,86 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 6,25 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,76 (d, 1H).
46-57		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,40 (t, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,00 (q, 2H), 6,22 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,69 (d, 1H).

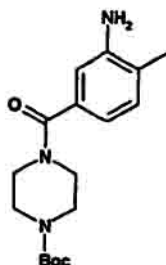
Ej. nº	Rx	Identificación
46-58		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,32 (d, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,85-3,71 (m, 2H), 4,37 (sept, 1H), 6,22 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,72 (d, 1H).
46-59		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,04 (t, 3H), 1,80 (ddd, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 6,22 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,69 (d, 1H).
46-60		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2,94 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 6,16 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,72 (d, 1H).
46-61		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,91 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,44 (dd, 2H), 8,59 (dd, 2H).
46-62		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,91 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H).
46-63		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 3,91 (s, 3H), 6,87 (dd, 1H), 7,16 (ddd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 8,63-8,61 (m, 1H).

Ej. nº	Rx	Identificación
46-64		pf 148,6°C; RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1,63 (m; 2H), 1,99 (m; 2H), 2,27 (m; 1H), 2,60 (m; 6H), 3,52 (m; 2H), 3,71 (m; 4H), 3,78 (s; 3H), 6,36 (dd; 1H); 6,52 (d; 1H), 6,73 (d; 1H).
46-65		

47 Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-(3-amino-4-metilbenzoil)-piperazin-1-carboxílico

[0199]

5



[0200] A una disolución de ácido 4-metil-3-nitro-benzoico (300 mg, 2,76 mmoles) se añaden N-butoxicarbonilpiperazina (340 mg, 1,83 mmoles) en DMF (3,0 ml), trietilamina (300 µl, 3,59 mmoles), TBTU (800 mg, 2,49 mmoles) y HOAt (270,5 mg, 1,99 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y luego salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. El residuo se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 5:1) proporcionando éster terc-butílico de ácido 4-(4-metil-3-nitrobenzoil)-piperazin-1-carboxílico como un sólido incoloro.

15

RMN ¹H (δ, ppm): 1,47 (s,9H), 2,64 (s, 3H), 3,88-3,28 (m, 8H), 7,42 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H). Rf (hexano : acetato de etilo = 10:1): 0,13.

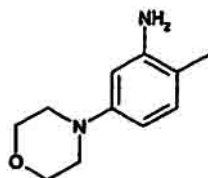
[0201] El compuesto del título se obtiene mediante reducción con hidrógeno sobre 10% de paladio sobre carbón vegetal en disolución de metanol.

20

48 Preparación de 4-(3-amino-4-metilfenil)-morfolina

[0202]

25



[0203] A una suspensión de 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno (225 mg, 1,04 mmoles), morfolina (125 µl, 1,25 mmoles) y carbonato de cesio (474,4 mg, 1,46 mmoles) en tolueno se añaden diacetato de paladio (31,2 mg, 0,139 mmoles) y 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo (125 mg, 0,403 mmoles) y se agita a 100°C durante 5 horas. Después de enfriarse, la mezcla se filtra para eliminar el material insoluble. El filtrado se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y luego salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. El residuo se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 5:1) proporcionando 4-(4-metil-3-nitrofenil)-morfolina como un sólido amarillo.

35

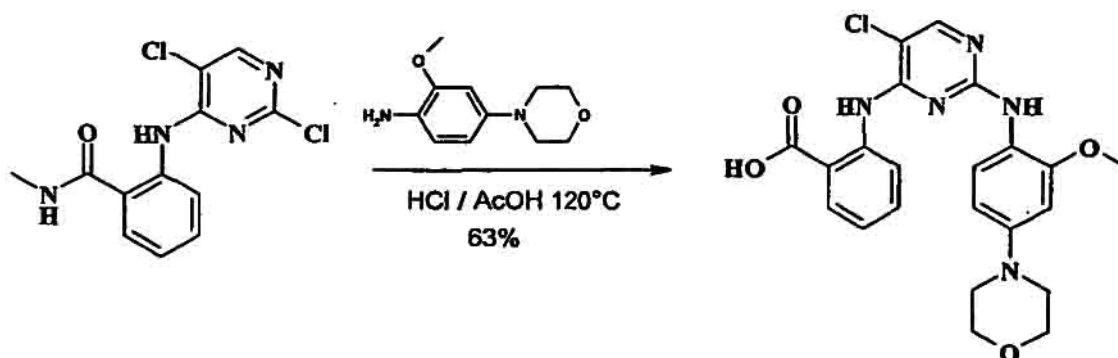
RMN ^1H (δ , ppm): 2,50 (s, 3H), 3,19-3,17 (m, 4H), 3,88-3,86 (m, 4H), 7,04 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,47 (d, 1H). Rf (hexano : acetato de etilo = 5:1): 0,20.

[0204] El compuesto del título se obtiene mediante reducción con hidrógeno sobre 10% de paladio sobre 5 carbón vegetal en disolución de metanol.

49 Preparación de ácido 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolino-4-il-fenil-amino)-pirimidin-4-il-amino]-benzoico

[0205]

10



[0206] A una disolución de 1,0 g (3,37 mmoles) de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il-amino)-*N*-metil-benzamida en 15 ml de ácido acético se añaden diclorhidrato de 2-metoxi-4-morfolinoanilina (1,9 g, 6,73 mmoles) y 6,0 ml de disolución etanólica 1 N de cloruro de hidrógeno (6,0 mmoles). Después agitarse la mezcla de reacción a 120°C durante 16 horas y enfriarse hasta temperatura ambiente se añade disolución acuosa de NaHCO_3 para ajustar la acidez entre pH 5 y pH 6. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca a presión reducida dando ácido 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolino-4-il-fenil-amino)-pirimidin-4-il-amino]-benzoico (970 mg, 2,12 mmoles, 63%) como sólido de color marfil.

20

RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 3,10-3,20 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 4H), 6,52 (dd, 1H, $J = 8,56, 2,52$ Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 2,52$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J = 8,04, 8,04$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 8,56$ Hz), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H, $J = 8,04, 1,52$ Hz), 8,14 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,70-8,80 (m, 1H).

25 **Ejemplo 50:** Se preparan restos de sulfonamida del siguiente modo:

Preparación de cloruro de 2-amino-4-cloro-5-metil-bencenosulfonilo

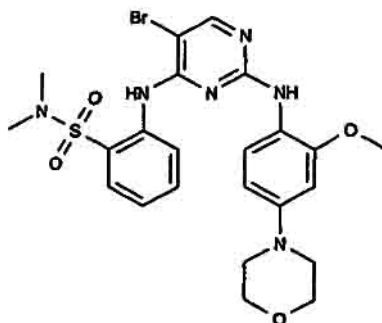
[0207] A una disolución de ácido 2-amino-5-cloro-4-metil-bencenosulfónico (3,0 g, 1,35 mmoles) en dicloroetano (10 ml) se añade cloruro de sulfurilo (4,4 ml, 3,83 mmoles) y se agita a 60°C. Después de una hora se añade cloruro de tionilo (1,3 ml) y la mezcla se agita adicionalmente a 100°C durante 7,0 horas. La mezcla se vierte en agua con hielo y se extrae tres veces con éter. La fase orgánica se lava con agua y luego salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío. RMN ^1H (δ , ppm): 2,35 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

35 **[0208]** Este cloruro de sulfonilo sustituido se hace reaccionar con una amina adecuada. En la reacción, por ejemplo, con metilamina se forma 2-amino-5-cloro-4,*N*-dimetilbencenosulfonamida.

Ejemplo 51

40 Preparación de 2-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-morfolino-4-il-fenil-amino)-pirimidin-4-il-amino]-*N,N*-dimetil-bencenosulfonamida

[0209]



[0210] A una disolución de 2-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida (Ej. 3-19) (1,0 g, 1,82 mmoles) en DMF (10 ml) se añade carbonato de potasio (300 mg, 2,17 mmoles) y yodometano (116 μ l, 1,86 mmoles). La suspensión resultante se agita a 50°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añade agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de óxido de aluminio (AcOEt) proporcionando el compuesto del título (728 mg, rendimiento del 71%).

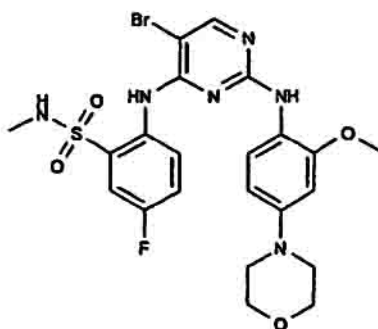
10 RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ): 2,74 (s, 6H), 3,05-3,18 (m, 4H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,43 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,27 (s, 1H). Rf: 0,23 (AcOEt : hexano = 1:1).

Ejemplo 52

15 Preparación de 2-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida

[0211]

20



Preparación de 7-fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-1 λ ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona

25 **[0212]** A una disolución de isocianato de clorosulfonilo (1,2 ml, 13,5 mmoles) en nitroetano (10 ml) se añade gota a gota 4-fluoroanilina (1,0 g, 8,97 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se agita durante 30 min. A la disolución se añade cloruro de aluminio (1,3 g, 9,87 mmoles) a 0°C y la mezcla se agita a 100°C durante 1 hora. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añade agua y la mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Los
30 sólidos resultantes se recogen por filtración y se lavan con éter dando sólidos ligeramente grises (803,9 mg, 41%).

RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 7,22-7,28 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 11,15-11,30 (m, 1H). Rf: 0,43 (MeOH : AcOEt = 1:5).

35 Preparación de 7-fluoro-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-1 λ ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona

[0213] A una disolución de 7-fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-1 λ ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona (5,19 g, 24,0 mmoles) en DMF (50 ml) se añaden sucesivamente hidruro de sodio (1,04 g, 26,0 mmoles) y yodometano (1,5 ml,

24,0 mmoles) y la mezcla se agita durante 1 hora a 70°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vierte en agua y el precipitado se recoge por filtración y se lava con agua y hexano, sucesivamente, dando sólidos ligeramente grises (5,38 g, 94%).

- 5 RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,32 (s, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,75 (ddd, 1H), 7,94 (dd, 1H).
Rf (MeOH : AcOEt = 1:5): 0,21. Rf: 0,39 (hexano : AcOEt = 1:1).

Preparación de 2-amino-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida

- 10 **[0214]** Se disuelven 6,79 g de 7-fluoro-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiazin-3-ona (29,5 mmoles) en 20% de hidróxido sódico ac. y la disolución resultante se agita a 100°C durante 13,5 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en agua. Se añaden 78 ml de HCl ac. 5 M y el precipitado se recoge por filtración y se lava con agua proporcionando sólidos de color ligeramente púrpura (3,96 g, 65%).

- 15 RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,60 (d, 3H), 4,55-4,82 (m, 3H), 6,74 (dd, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H). Rf: 0,41 (hexano : AcOEt = 1:1).

2-(5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida

- 20 **[0215]** La reacción de pirimidina con 2-amino-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida se realiza del mismo modo descrito en el ejemplo B.

RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,67 (d, 3H), 4,56 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 9,26 (s, 1H). Rf 0,59 (hexano : AcOEt = 1:1).

25

2-[5-Bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida

[0216] La introducción de anilina sustituida se realiza según el modo descrito en el ejemplo A.

- 30 RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,65 (d, 3H), 3,09-3,16 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,50 (q, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,70 (s, 1H). Rf 0,30 (hexano : AcOEt = 1:1)

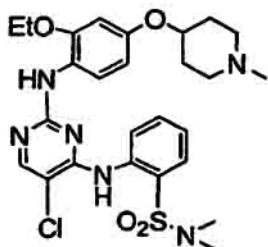
Ejemplo 53:

- 35 **[0217]**

Número de compuesto

5

Estructura

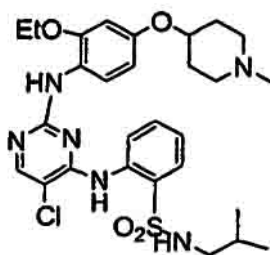


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

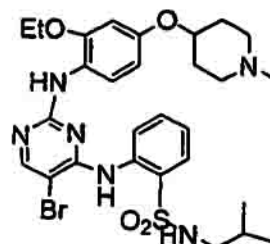
RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 12,5 (s, a, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 8,38 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H, J = 1,63, 7,55 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,69 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 2,49 Hz), 6,43 (dd, 1H, J = 2,51, 8,73 Hz), 4,70 (s, 1H), 4,04 (q, 2H, J = 6,98 Hz), 3,51 (m, 2H), 3,29 (d, 1H, J = 19,2 Hz), 3,18 (m, 2H), 2,89 (d, 3H, J = 3,26 Hz), 2,77 (s, 6H), 2,39 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, J = 6,97 Hz).
EM m/z 561,4 (M + 1)

6



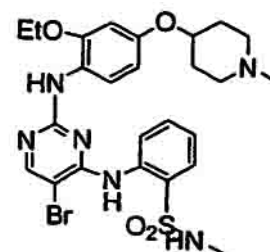
EM m/z 589,4 (M + 1)

7



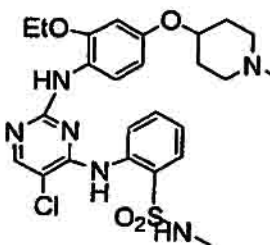
EM m/z 633,4 / 635,4 (M + 1).

8



EM m/z 591,3 / 593,3 (M + 1).

9



EM m/z 547,4 (M + 1).

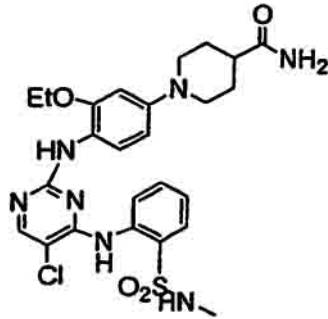
Número de compuesto

Estructura

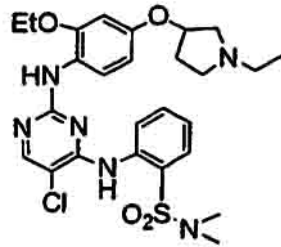
Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
 RMN ¹H 400 MHz (acetona-d₆) δ 9,45 (a, 1H), 8,88 (a, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 1,25, 7,96 Hz), 7,45 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,79 (a, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,97 (t, 2H, J = 6,98 Hz), 3,63 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,99 (m, 4H), 1,17 (t, 3H, J = 6,98 Hz). EM m/z 560,4 (M + 1). EM m/z 561,4 (M + 1).

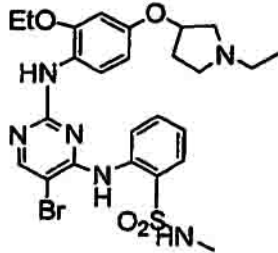
10



11

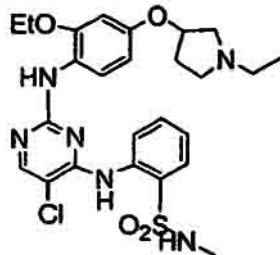


12



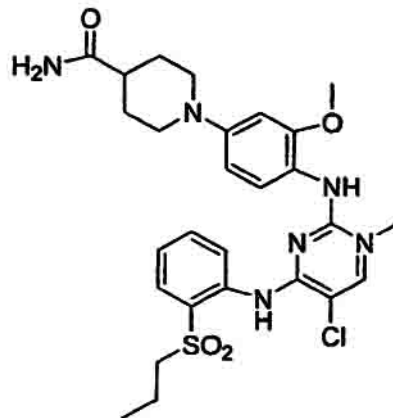
EM m/z 591,3 / 593,3 (M + 1).

13



EM m/z 547,4 (M + 1).

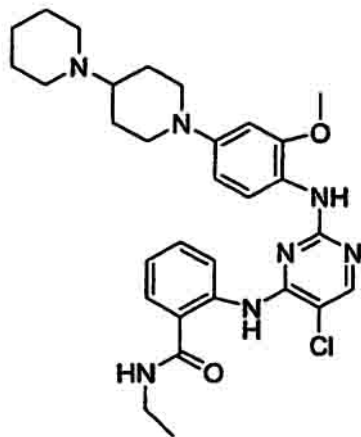
14



EM m/z 559,4 (M + 1).

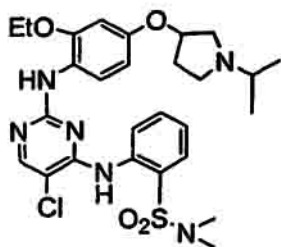
Número de
compuesto
15

Estructura



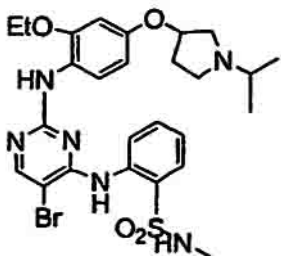
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 564,5 (M + 1).

16



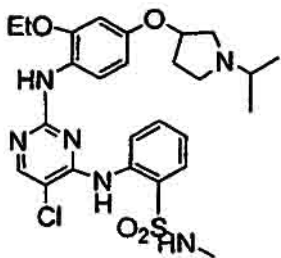
EM m/z 575,4 (M + 1).

17



EM m/z 605,3 / 607,3 (M + 1).

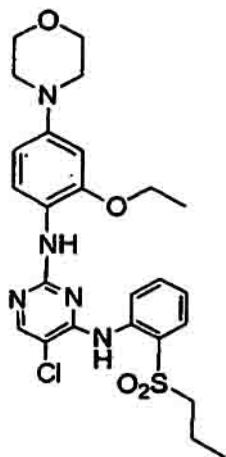
18



EM m/z 561,4 (M + 1).

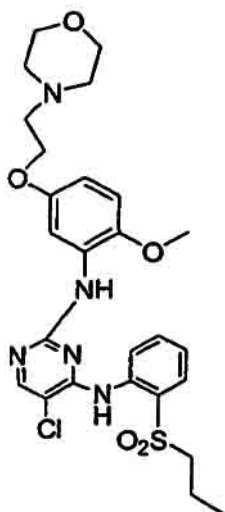
Número de
compuesto
19

Estructura



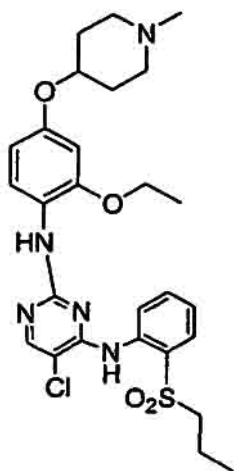
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 532,4 (M + 1).

20



RMN ^1H 400 MHz (acetona- d_6) δ 8,60 (d, 1H, J = 8,27 Hz), 8,40 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 1,55, 7,95 Hz), 7,76 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,94 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 3,00, 8,91 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 4,99 Hz, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,44 Hz, 3H). EM m/z 562,4 (M + 1).

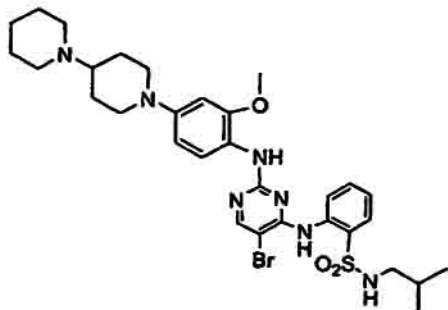
21



EM m/z 560,4 (M + 1).

Número de
compuesto
22

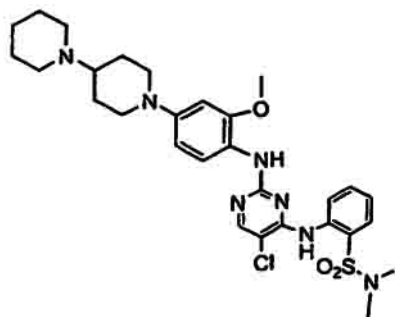
Estructura



Datos físicos

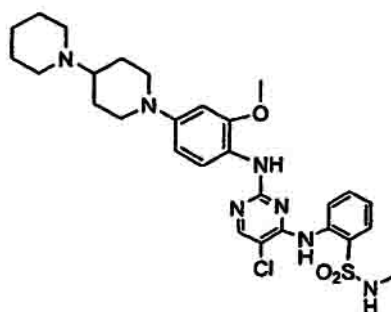
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
RMN ¹H 600 MHz (acetona-d₆) δ 11,20 (a, 1H), 9,75 (d, J = 15,25 Hz, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 1,12, 7,93 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,13 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,26 (m, 3H), 2,08 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,65 Hz, 6H). EM m/z 672,4 / 674,4 (M + 1).

23



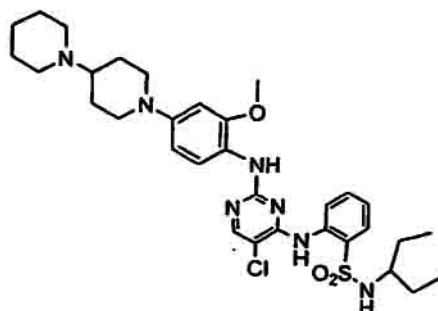
EM m/z 600,4 (M + 1).

24



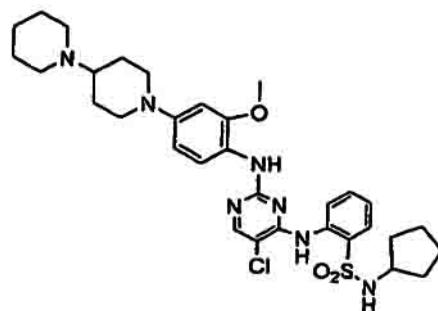
EM m/z 586,4 (M + 1).

25



EM m/z 642,5 (M + 1).

26



EM m/z 640,5 (M + 1).

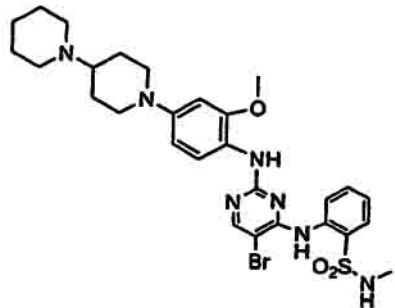
Número de compuesto

Estructura

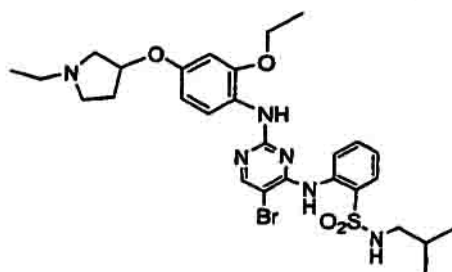
Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 630,3 / 632,3 (M + 1).

27

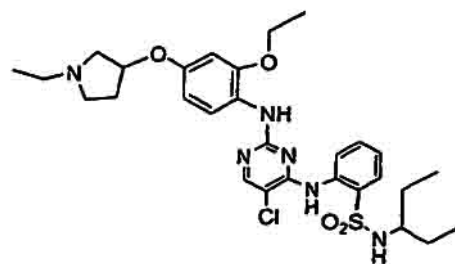


28



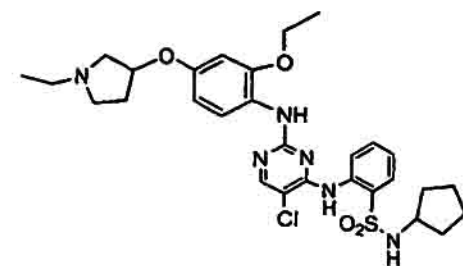
EM m/z 633,4 / 635,3 (M + 1).

29



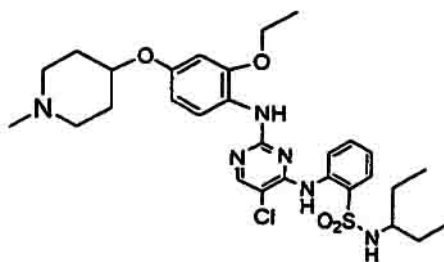
EM m/z 603,4 (M + 1).

30



EM m/z 601,4 (M + 1).

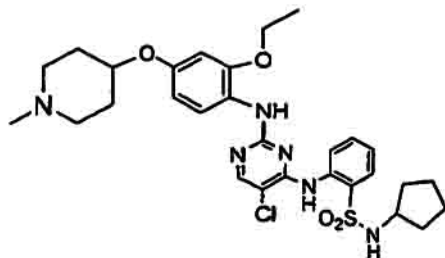
31



EM m/z 603,4 (M + 1).

Número de
compuesto
32

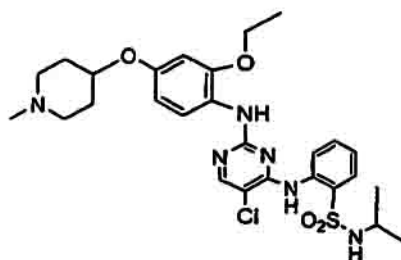
Estructura



Datos físicos

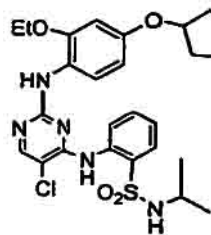
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 601,4 (M + 1).

33



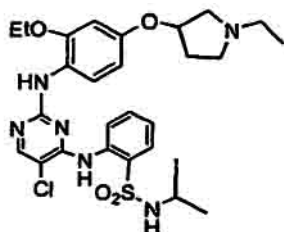
EM m/z 575,4 (M + 1).

34



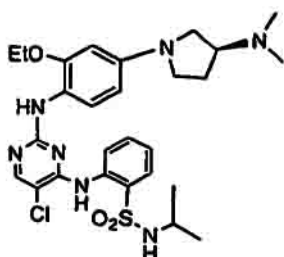
EM m/z 561,4 (M + 1).

35



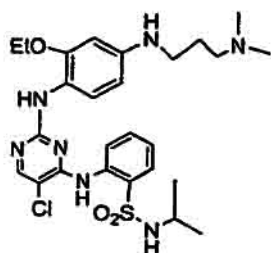
RMN ¹H 600 MHz (acetona-d₆) δ 8,47 (d, J = 7,13, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,85 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,73 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,46 (d, J = 31,2 Hz, 1H), 4,22 (m, 3H), 3,55 (m, 5H), 2,51 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,50 (m, 6H), 1,10 (d, J = 6,56 Hz, 6H).
EM m/z 575,4 (M + 1).

36



EM m/z 574,4 (M + 1).

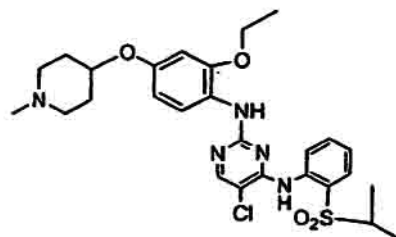
37



EM m/z 562,4 (M + 1).

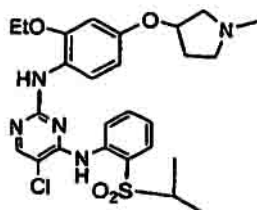
Número de compuesto
38

Estructura



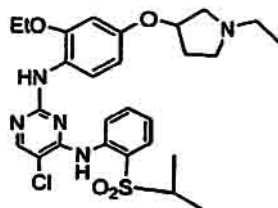
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 560,4 (M + 1).

39



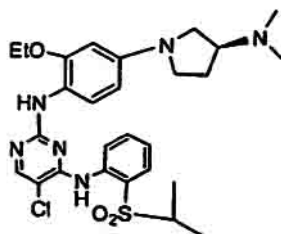
EM m/z 546,4 (M + 1).

40



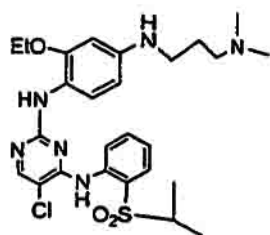
EM m/z 560,4 (M + 1).

41



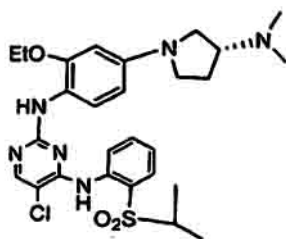
EM m/z 559,4 (M + 1).

42



EM m/z 547,4 (M + 1).

43



EM m/z 559,4 (M + 1).

Número de compuesto

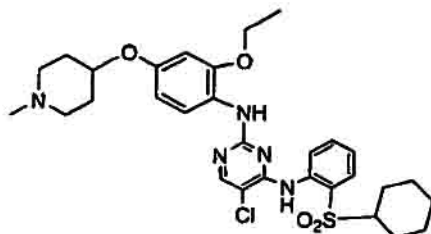
Estructura

Datos físicos

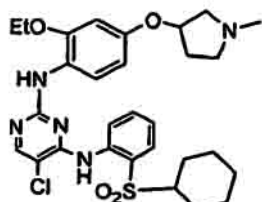
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 600,4 (M + 1).

44

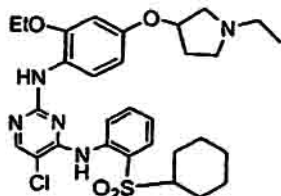


45



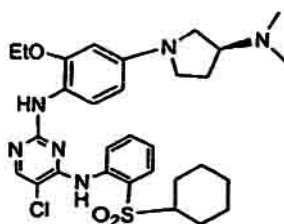
EM m/z 586,4 (M + 1).

46



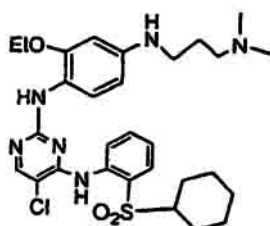
EM m/z 600,4 (M + 1).

47



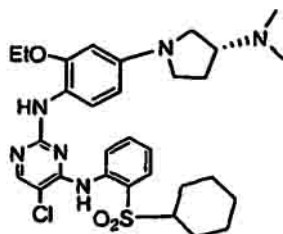
EM m/z 599,4 (M + 1).

48



EM m/z 587,4 (M + 1).

49

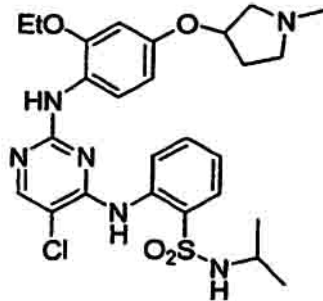


RMN ¹H 600 MHz (acetona-d₆) δ 10,35 (m, 1H), 8,72 (s, a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,77 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,22 (q, J = 6,93 Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,80 (t, J = 8,45 Hz, 1H), 3,58 (q, J = 8,38 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,73 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,25 (m, 1H). EM m/z 599,4 (M + 1).

Número de
compuesto
50

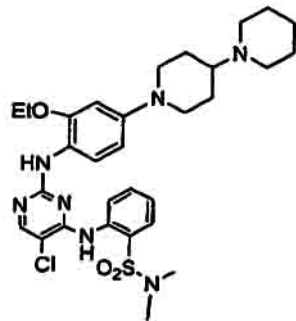
Estructura

Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 562,4 (M + 1).



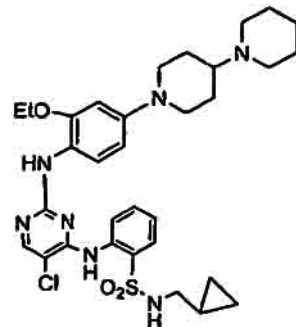
51

EM m/z 614,5 (M + 1).



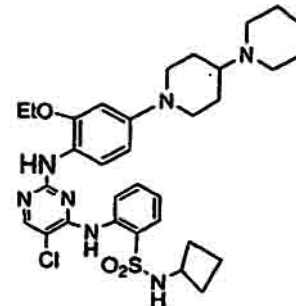
52

EM m/z 640,5 (M + 1).



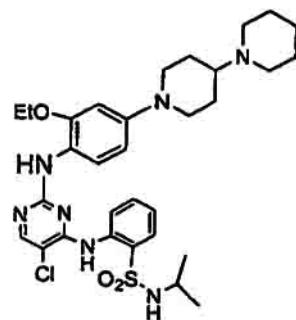
53

EM m/z 640,5 (M + 1).



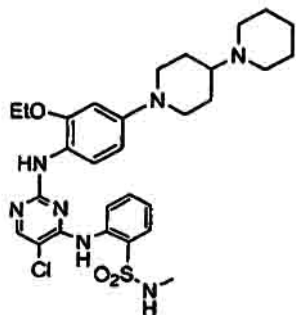
54

EM m/z 628,5 (M + 1).



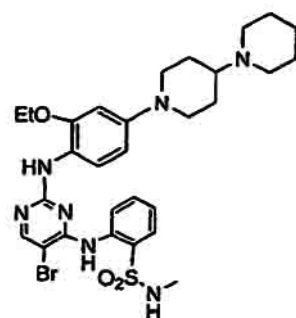
Número de
compuesto
55

Estructura



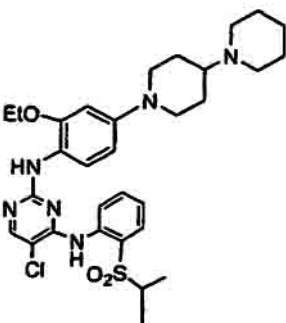
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 600,4 (M + 1).

56



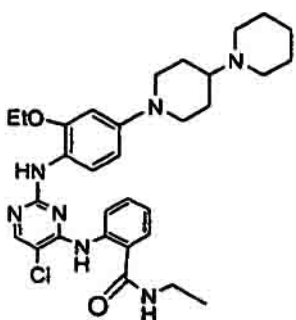
EM m/z 644,4 / 646,4 (M + 1).

57



EM m/z 613,5 (M + 1).

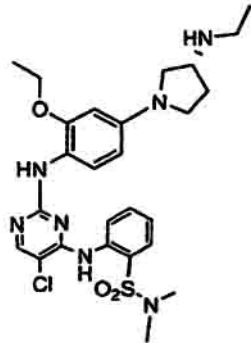
58



EM m/z 578,5 (M + 1).

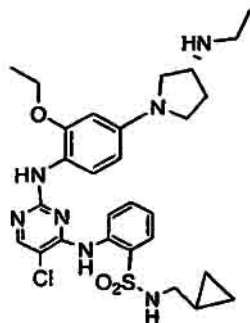
Número de
compuesto
59

Estructura



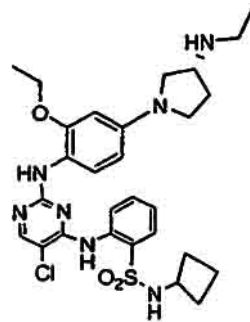
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 560,4 (M + 1).

60



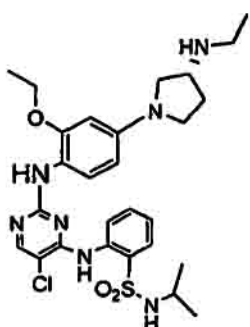
EM m/z 586,4 (M + 1).

61



EM m/z 586,4 (M + 1).

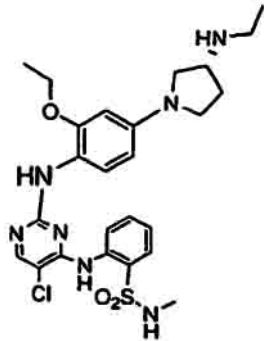
62



EM m/z 574,4 (M + 1).

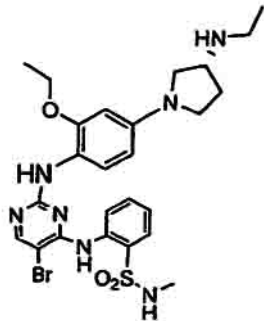
Número de
compuesto
63

Estructura



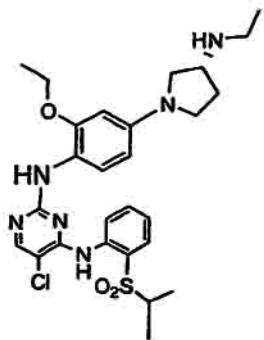
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 546,4 (M + 1).

64



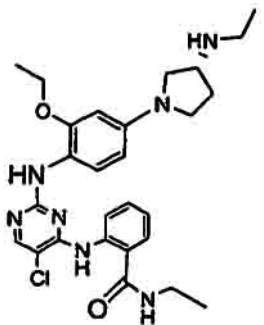
EM m/z 590,4 / 592,4 (M + 1).

65



EM m/z 559,4 (M + 1).

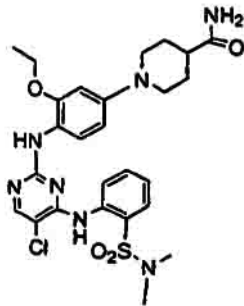
66



RMN ¹H 600 MHz (CD₃OD) δ 8,65 (a, 1H), 8,03 (a, 1H), 7,78 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,49 (a, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,33 (dd, J = 1,69, 8,64 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 6,96 Hz, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 6,68, 10,74 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 4,71, 10,76 Hz, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,22 (q, J = 7,28 Hz, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 6,96 Hz, 3H). EM m/z 524,4 (M + 1).

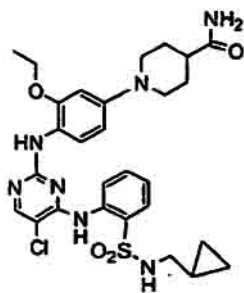
Número de
compuesto
67

Estructura



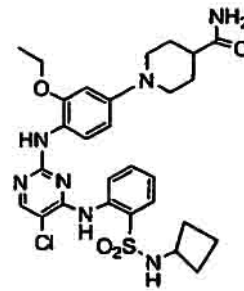
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 574,4 (M + 1).

68



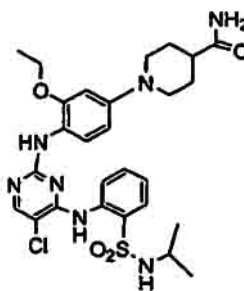
RMN ¹H 600 MHz (CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,22 (d, J = 2,29 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,30, 8,81 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 6,99 Hz, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,75 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,18 (m, 4H), 1,47 (t, J = 6,97 Hz, 3H), 0,75 (m, 1H), 0,30 (m, 2H), 0,00 (m, 2H). EM m/z 600,4 (M + 1).

69



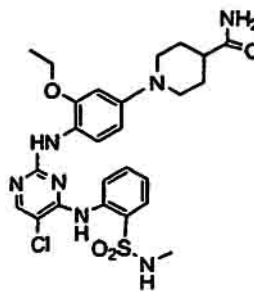
EM m/z 600,4 (M + 1).

70



EM m/z 588,4 (M + 1).

71



EM m/z 560,4 (M + 1).

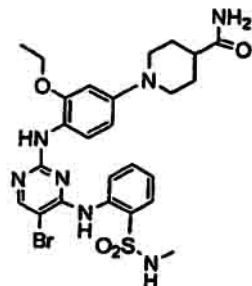
Número de compuesto

Estructura

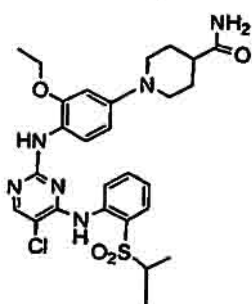
Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 604,3/606,3 (M + 1).

72

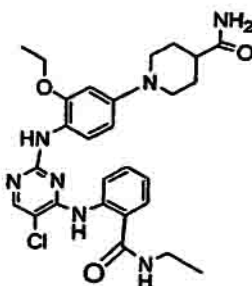


73



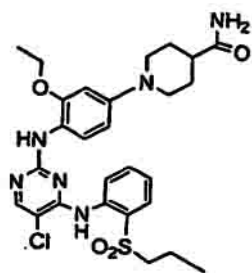
EM m/z 573,4 (M + 1).

74



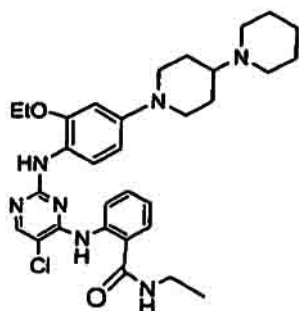
EM m/z 538,4 (M + 1).

75



EM m/z 573,4 (M + 1).

76



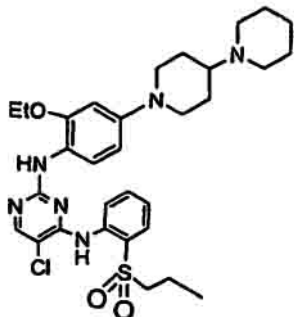
EM m/z 578,5 (M + 1).

Número de
compuesto

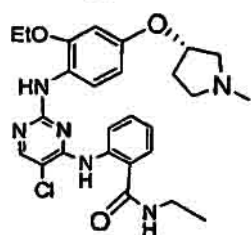
Estructura

Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 613,5 (M + 1).

77

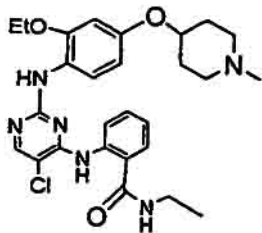


78



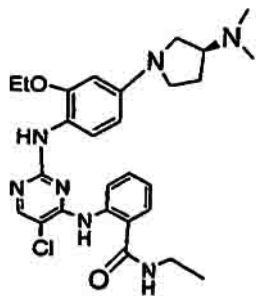
EM m/z 511,4 (M + 1).

79



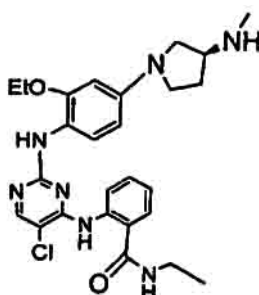
EM m/z 525,5 (M + 1).

80



EM m/z 524,5 (M + 1).

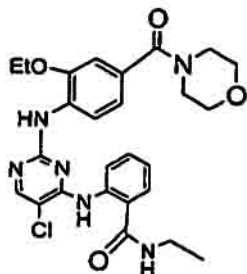
81



EM m/z 510,5 (M + 1).

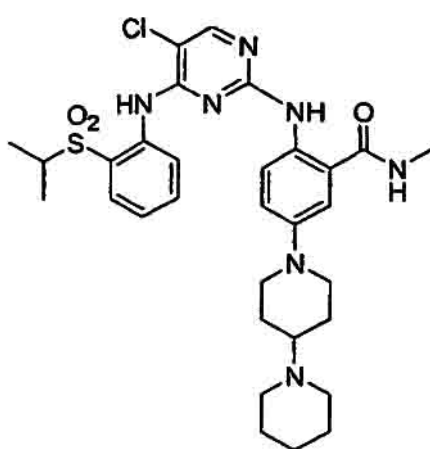
Número de
compuesto
82

Estructura



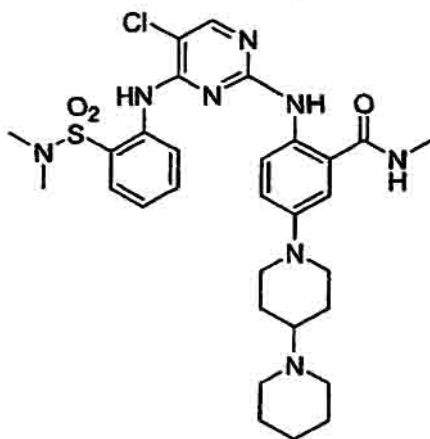
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 525,4 (M + 1).

83



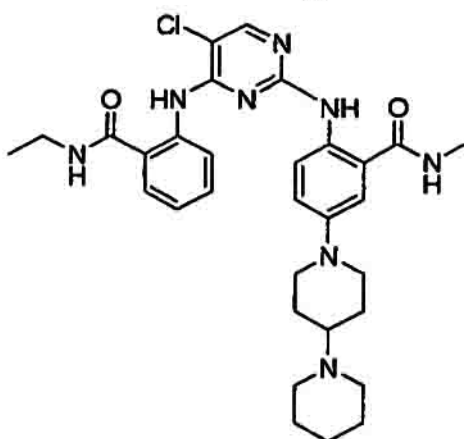
EM m/z 627,5 (M + 1).

84



RMN ^1H 600 MHz (CD $_3$ OD) δ 9,18 (m, 2H), 8,05 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,07 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,34 (a, 4H), 2,96 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,87 (s, 6H), m, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,00 (a, 7H), 1,81 (a, 2H). EM m/z 627,5 (M + 1).

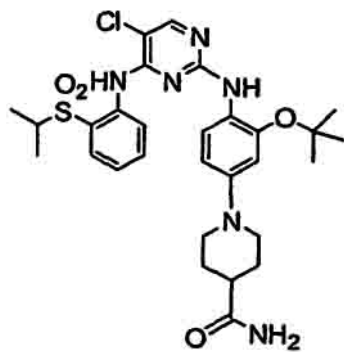
85



EM m/z 591,5 (M + 1).

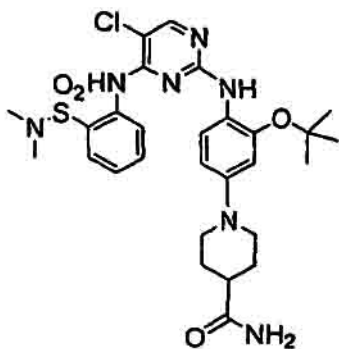
Número de
compuesto
86

Estructura



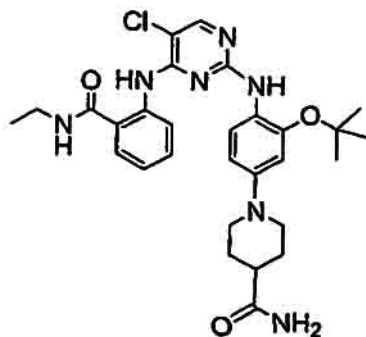
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 601,5 (M + 1).

87



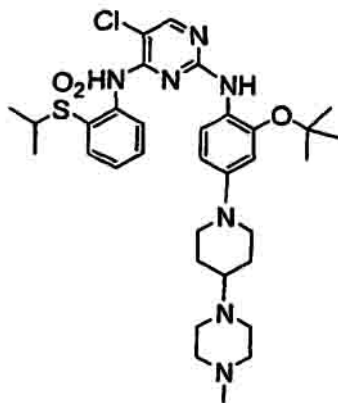
EM m/z 602,4 (M + 1).

88



EM m/z 566,5 (M + 1).

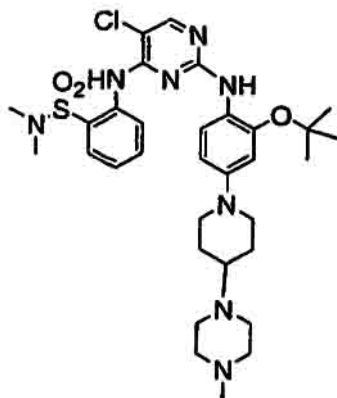
89



EM m/z 656,5 (M + 1).

Número de
compuesto
90

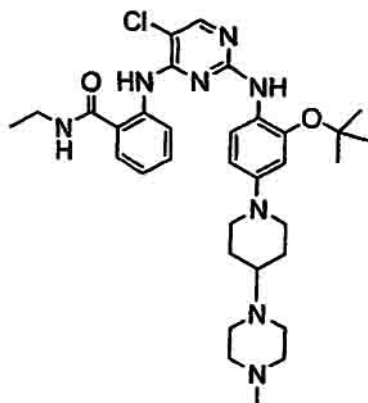
Estructura



Datos físicos

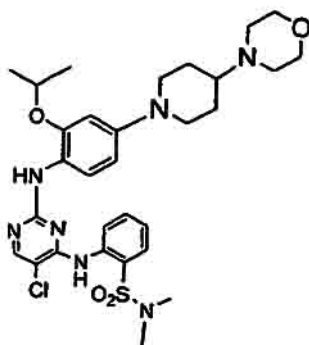
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
RMN ^1H 600 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,16 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 1,42, 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,24 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 2,58, 8,91 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,82 (d, J = 12,63 Hz, 2H), 3,50 (s, a, 4H), 3,29 (m, 5H), 3,19 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,25 (d, J = 12,40 Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). EM m/z 657,5 (M + 1).

91



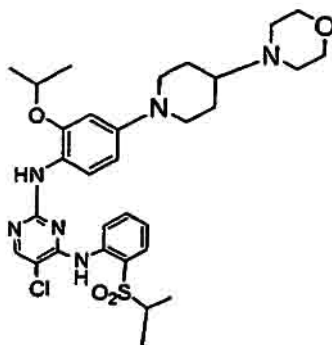
EM m/z 621,6 (M + 1).

92



RMN ^1H 600 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,31 (d, J = 7,65 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 1,33, 7,96 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,70 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,37 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,11 (a, 2H), 3,91 (d, J = 12,68 Hz, 2H), 3,83 (a, 2H), 3,58 (a, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,23 (a, 2H), 3,00 (t, J = 12,19 Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,33 (d, J = 12,14 Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,04 Hz, 6H). EM m/z 630,5 (M + 1).

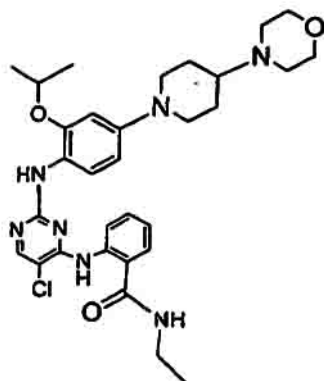
93



EM m/z 629,5 (M + 1).

Número de
compuesto
94

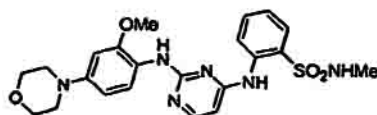
Estructura



Datos físicos

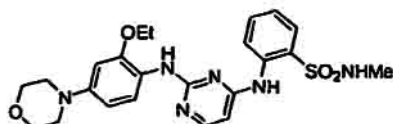
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 594,5 (M + 1).

95



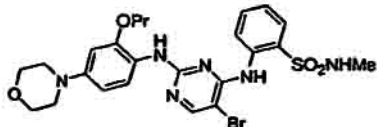
EM m/z 471,1 (M + 1).

96



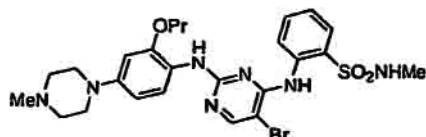
RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 11,7 (s a, 1H), 11,14 (s a, 1H), 9,50 (b, 2H), 7,89 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 4,06 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 3,73 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,11 (m, 4H), 2,40 (m, 3H), 1,24 (m, 3H); EM m/z 485,1 (M + 1).

97



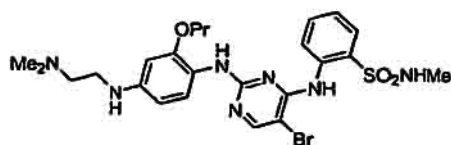
EM m/z 577,1 (M + 1).

98



RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 9,97 (s a, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,80 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,48 (m, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,93 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 12 Hz), 3,54 (d, 2H, J = 12 Hz), 3,18 (q, 2H, J = 9,0 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 11 Hz), 2,88 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 1,64 (m, 2H), 0,85 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM m/z 590,1 (M + 1).

99



EM m/z 578,1 (M + 1).

100



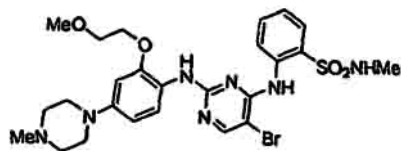
EM m/z 593,1 (M + 1).

Número de compuesto

Estructura

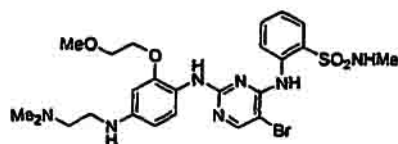
Datos físicos

101

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

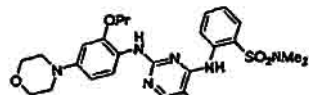
RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 10,0 (s a, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,27 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,12 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 12 Hz), 3,59 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,53 (d, 2H, J = 12 Hz), 3,23 (s, 3H), 3,17 (q, 2H, J = 9,0 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 11 Hz), 2,88 (s, 3H), 2,43 (d, 3H, J = 4,8 Hz); EM m/z 606,1 (M + 1).

102



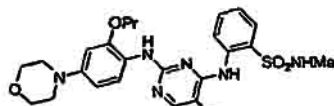
EM m/z 594,1 (M + 1).

103



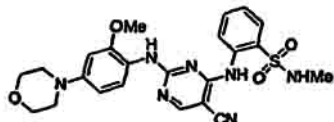
EM m/z 547,1 (M + 1).

104



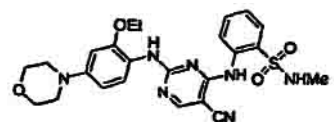
EM m/z 533,1 (M + 1).

105



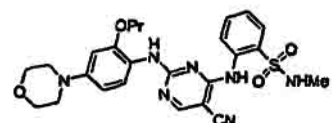
EM m/z 496,4 (M + 1).

106



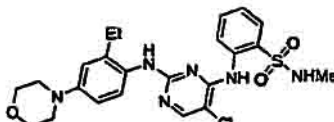
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,45 (s a, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,02 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,76 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,14 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,41 (d, 3H, J = 4,0 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM m/z 510,4 (M + 1).

107



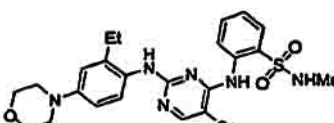
EM m/z 524,5 (M + 1).

108



RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,10 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,41 (s a, 1H), 7,26 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,77 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,15 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,52 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM m/z 503,2 (M + 1).

109



EM m/z 547,2 (M + 1).

Número de compuesto

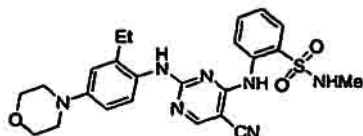
Estructura

Datos físicos

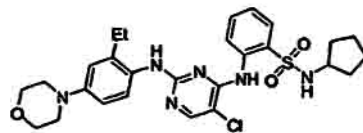
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 494,2 (M + 1).

110

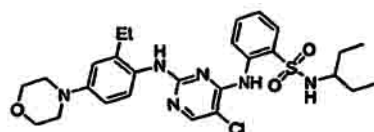


111



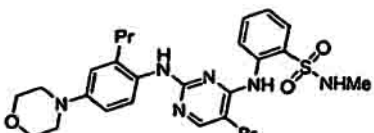
EM m/z 557,3 (M + 1).

112



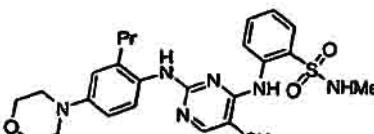
EM m/z 559,3 (M + 1).

113



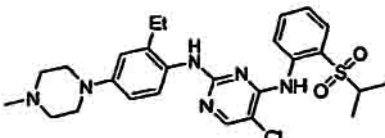
EM m/z 561,2 (M + 1).

114



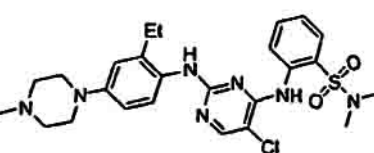
EM m/z 508,2 (M + 1).

115



EM m/z 529,2 (M + 1).

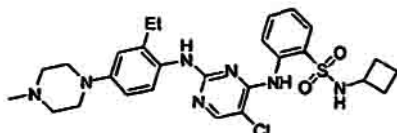
116



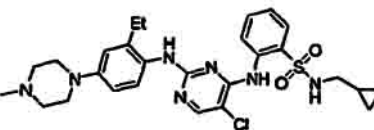
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,91 (s a, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 (s a, 1H), 7,23 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,89 (m, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 3,54 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 3,18 (q, 2H, J = 8,0 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 2,88 (s, 3H), 2,64 (s, 6H), 2,53 (m, 2H), 1,06 (t, 3H, J = 8,0 Hz); EM m/z 530,2 (M + 1).

EM m/z 556,2 (M + 1).

117

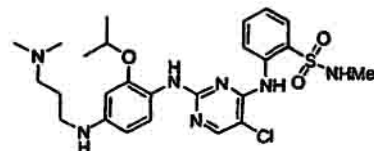


118



EM m/z 556,2 (M + 1).

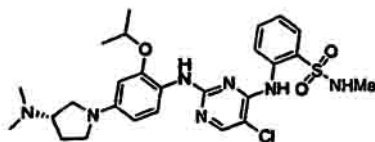
119



EM m/z 548,2 (M + 1).

Número de
compuesto
120

Estructura



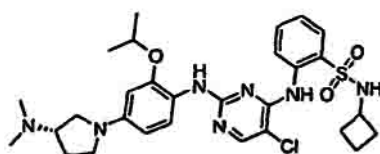
Datos físicos

RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

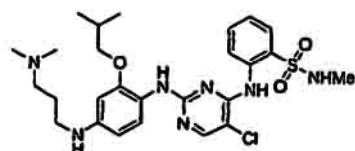
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10,24 (s a, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,41 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 8,21 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,32 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,17 (dd, 1H, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz), 4,61 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,25 (q, 1H, $J = 8,8$ Hz), 2,88 (s, 6H), 2,42 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz), 2,19 (m, 1H), 1,20 (d, 6H, $J = 4,8$ Hz); EM m/z 560,2 (M + 1).

EM m/z 600,2 (M + 1).

121

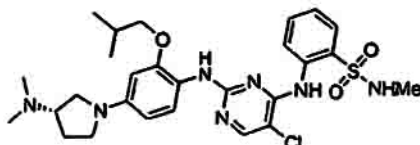


122



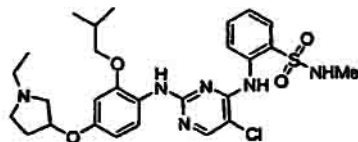
EM m/z 562,2 (M + 1).

123



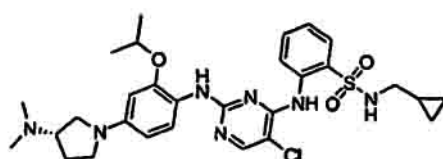
EM m/z 574,2 (M + 1).

124



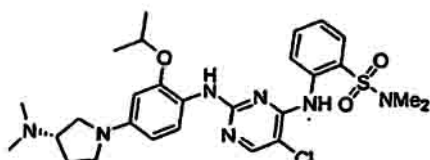
EM m/z 575,2 (M + 1).

125



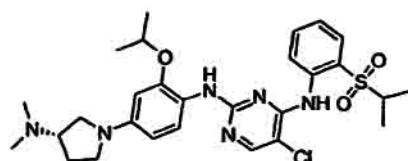
EM m/z 600,2 (M + 1).

126



EM m/z 574,2 (M + 1).

127



EM m/z 573,2 (M + 1).

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos
128		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z) EM m/z 604,1 (M + 1).
129		EM m/z 576,2 (M + 1).
130		EM m/z 588,2 (M + 1).
131		EM m/z 561,2 (M + 1).
132		EM m/z 561,1 (M + 1).
133		EM m/z 589,2 (M + 1).
134		EM m/z 575,2 (M + 1).
135		EM m/z 574,2 (M + 1).
136		EM m/z 601,2 (M + 1).

Número de compuesto

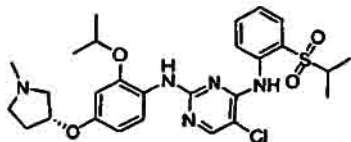
Estructura

Datos físicos

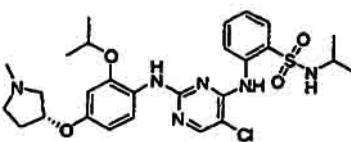
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

EM m/z 560,2 (M + 1).

137



138



EM m/z 575,2 (M + 1).

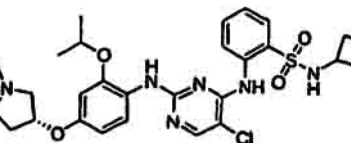
139



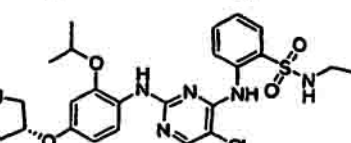
RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,68 (s, 0,4H), 6,64 (s, 0,6H), 6,50 (s, 0,6H), 6,49 (s, 0,4H), 5,19 (s, 0,6H), 5,15 (s, 0,4H), 4,58 (m, 1H), 3,99 (m, 0,4H), 3,73 (m, 1,6H), 3,36 (m, 0,6H), 3,26 (m, 0,8H), 3,15 (m, 0,6H), 2,96 (s, 1,2H), 2,89 (s, 1,8H), 2,64 (s, 6H), 2,60 (m, 1H), 2,24 (m, 0,6H), 2,07 (m, 0,4H), 1,20 (d, 6H, J = 6,0 Hz); EM m/z 561,2 (M + 1).

EM m/z 587,2 (M + 1).

140

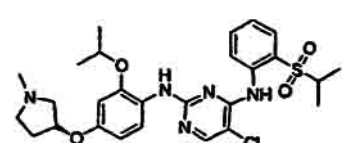


141



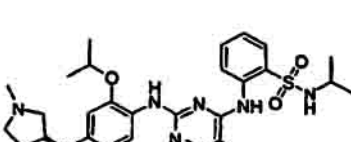
EM m/z 587,2 (M + 1).

142



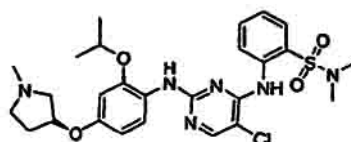
EM m/z 560,2 (M + 1).

143



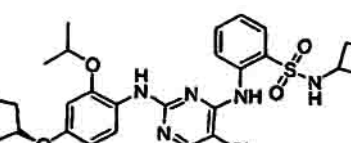
EM m/z 575,2 (M + 1).

144



EM m/z 561,2 (M + 1).

145



EM m/z 587,2 (M + 1).

Número de compuesto

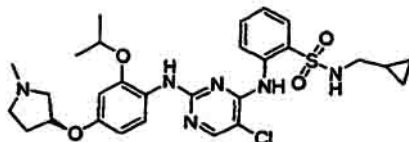
Estructura

Datos físicos

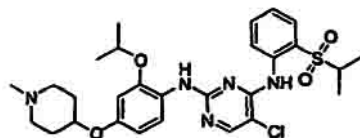
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 587,2 (M + 1).

146

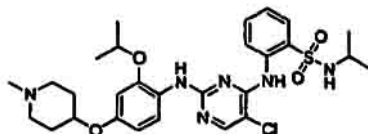


147

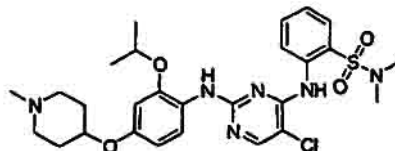


RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) 3 9,81 (s a, 0,4H), 9,74 (s a, 0,6H), 9,59 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,34 (s, 0,4H), 8,33 (s, 0,6H), 8,232 (s, 0,6H), 8,228 (s, 0,4H), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,59 (m, 1H), 7,49 (d, 0,6H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 0,4H, J = 8,4 Hz), 7,34 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (dd, 0,6H, J = 2,4 Hz, J₂ 8,4 Hz), 6,54 (dd, 0,4H, J = 2,4 Hz, J₂ = 8,4 Hz), 4,73 (m, 0,6H), 4,58 (m, 1H), 4,52 (m, 0,4H), 3,52 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,35 (m, 0,4H), 3,33 (m, 0,6H), 3,21 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,85 (d, 1,8H, J = 4,8 Hz), 2,82 (d, 1,2H, J = 3,0 Hz), 2,25 (m, 1H), 2,07 (m, 0,4H), 2,05 (m, 0,6H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,20 (d, 3,6H, J = 6,0 Hz), 1,18 (d, 2,4H, J = 6,0 Hz), 1,15 (d, 6H, J = 7,2 Hz); EM m/z 574,2 (M + 1).
EM m/z 589,3 (M + 1).

148

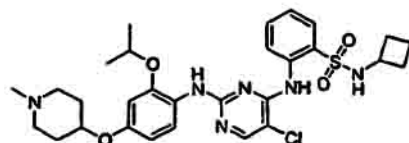


149



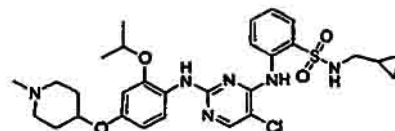
EM m/z 575,2 (M + 1).

150



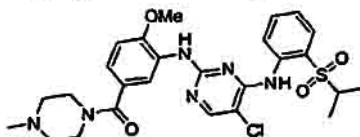
EM m/z 601,3 (M + 1).

151



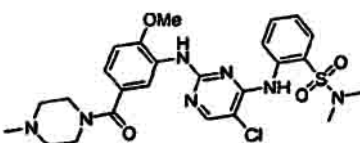
EM m/z 601,3 (M + 1).

152



EM m/z 559,1 (M + 1).

153



RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,07 (s a, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,66 (s, 6H); EM m/z 560,1 (M + 1).

Número de compuesto

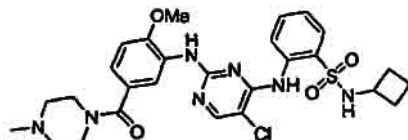
Estructura

Datos físicos

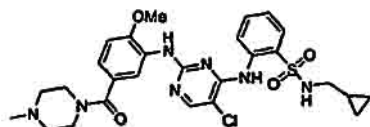
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

EM m/z 586,1 (M + 1).

154

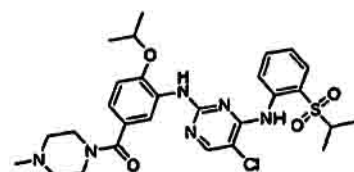


155



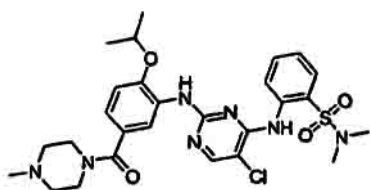
EM m/z 586,1 (M + 1).

156



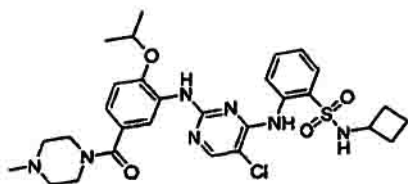
EM m/z 587,2 (M + 1).

157



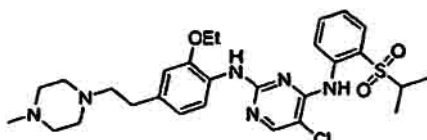
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 8,0 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,15 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 1,27 (d, 6H, J = 6,0 Hz); EM m/z 588,2 (M + 1).

158



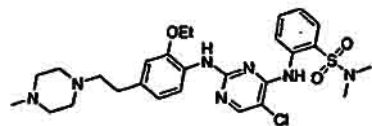
EM m/z 614,2 (M + 1).

159



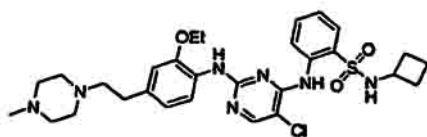
EM m/z 573,2 (M + 1).

160



RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,97 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,06 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,59 (m, 6H), 3,29 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,64 (s, 6H), 1,31 (t, 3H, J = 6,6 Hz); EM m/z 574,2 (M + 1).

161



EM m/z 600,2 (M + 1).

Número de compuesto

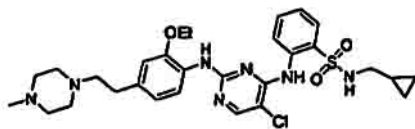
Estructura

Datos físicos

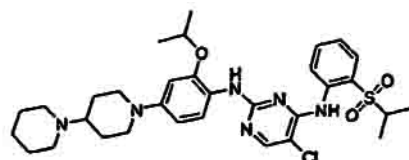
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)

EM m/z 600,2 (M + 1).

162

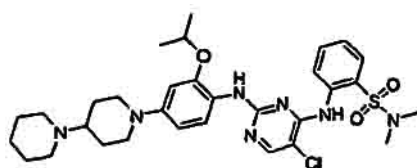


163



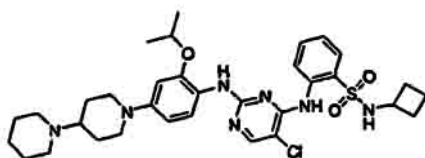
EM m/z 627,5 (M + 1).

164



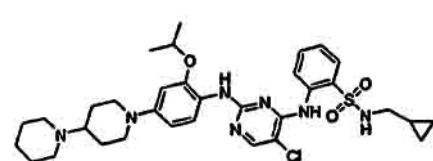
EM m/z 628,5 (M + 1).

165



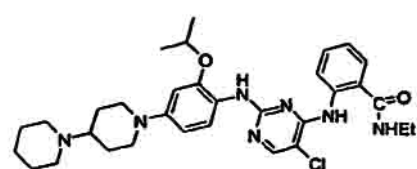
EM m/z 654,5 (M + 1).

166



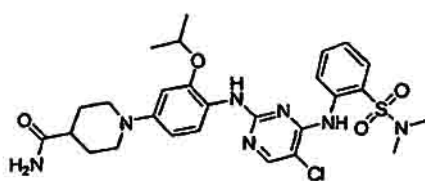
EM m/z 654,5 (M + 1).

167



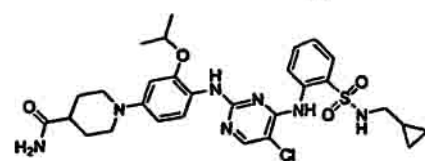
EM m/z 592,3 (M + 1).

168



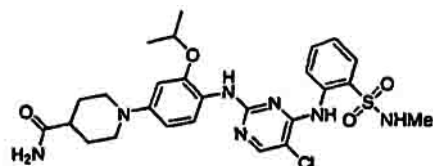
EM m/z 588,2 (M + 1).

169



EM m/z 614,2 (M + 1).

170



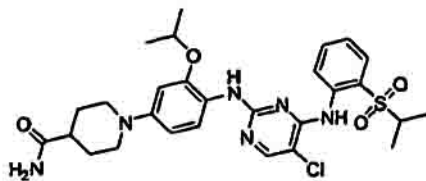
EM m/z 574,2 (M + 1).

Número de compuesto

Estructura

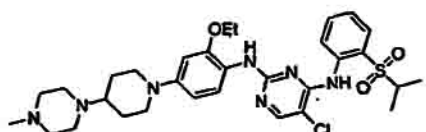
Datos físicos

171

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

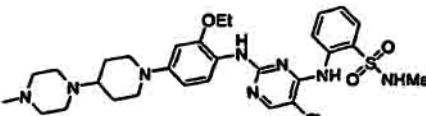
RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,30 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J₂ = 7,6 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,41 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,17 (s a, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (s a, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,02 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 3,65 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,26 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,15 (d, 6H, J = 6,0 Hz); EM m/z 587,2 (M + 1).

172



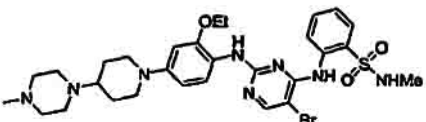
RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9,63 (s a, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,04 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,82 (m, 2H), 3,76 (m, 5H), 3,44 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,16 (d, 6H, J = 7,2 Hz); EM m/z 628,2 (M + 1).

173



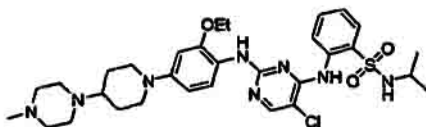
EM m/z 615,2 (M + 1).

174



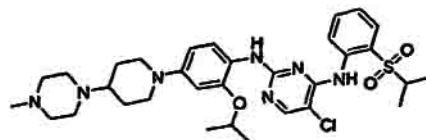
EM m/z 659,1 (M + 1).

175



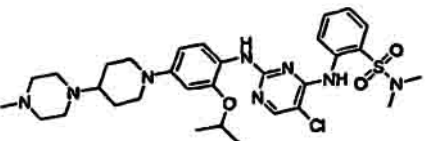
RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,05 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 3,82 (m, 2H), 3,59 (m, 5H), 3,30 (m, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 0,92 (d, 6H, J = 7,2 Hz); EM m/z 643,2 (M + 1).

176



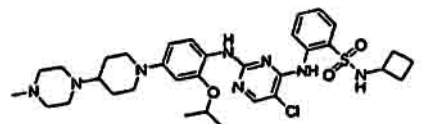
EM m/z 642,2 (M + 1).

177



EM m/z 643,3 (M + 1).

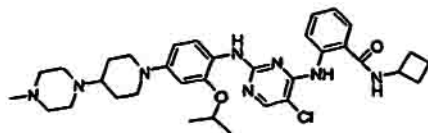
178



EM m/z 669,3 (M + 1).

Número de
compuesto
179

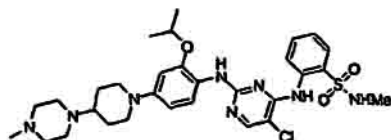
Estructura



Datos físicos

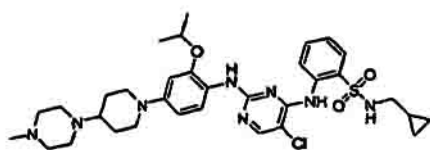
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 633,3 (M + 1).

180



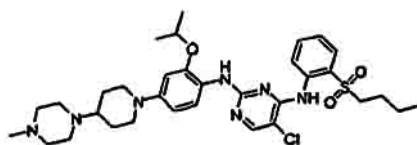
EM m/z 629,2 (M + 1).

181



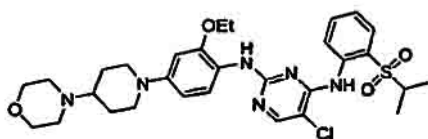
EM m/z 669,2 (M + 1).

182



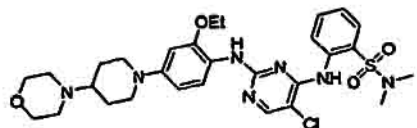
EM m/z 642,2 (M + 1).

183



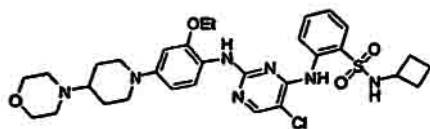
EM m/z 615,3 (M + 1).

184



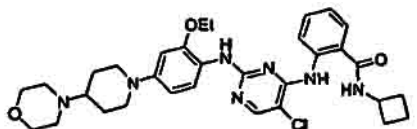
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9,94 (s a, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz), 7,58 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,32 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,68 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,51 (dd, 1H, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz), 4,21 (m, 2H), 4,04 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,86 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3,68 (t, 2H, $J = 12$ Hz), 3,51 (d, 2H, $J = 11,2$ Hz), 3,38 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 3,13 (m, 2H), 2,73 (t, 2H, $J = 11,2$ Hz); 2,64 (s, 6H), 2,16 (d, 2H, $J = 11,2$ Hz), 1,73 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); EM m/z 616,3 (M + 1).

185



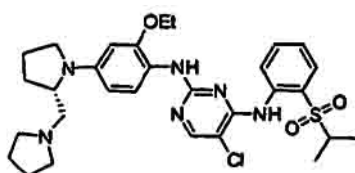
EM m/z 642,3 (M + 1).

186



EM m/z 606,7 (M + 1).

187



EM m/z 599,3 (M + 1).

Número de compuesto

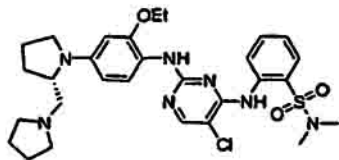
Estructura

Datos físicos

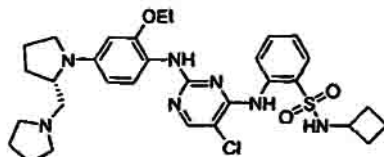
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

EM m/z 600,3 (M + 1).

188

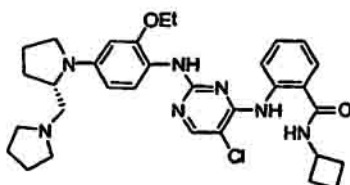


189



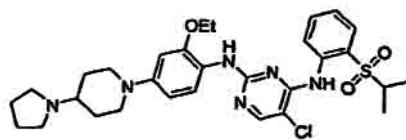
EM m/z 626,3 (M + 1).

190



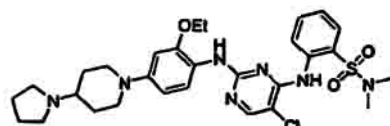
EM m/z 590,3 (M + 1).

191



EM m/z 599,3 (M + 1).

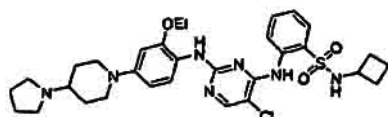
192



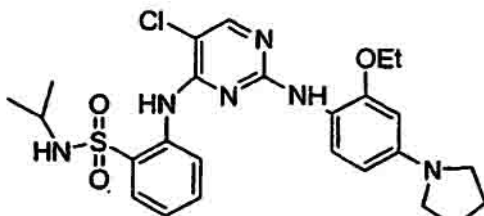
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,86 (s a, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,51 (dd, 1H, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 8,4 Hz), 4,03 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,81 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 3,58 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,74 (t, 2H, J = 12 Hz), 2,64 (s, 6H), 2,15 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, J = 6,8 Hz); EM m/z 600,2 (M + 1).

EM m/z 626,2 (M + 1).

193



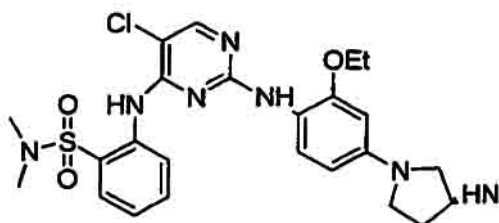
194



RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,29 (s, a, 1H), 8,07 (s, a, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,60 (m, 1H), 7,39 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,22 (s, a, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,22 (s, a, 1H), 4,08 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 3,95 (p, 1H, J = 6,0 Hz), 3,61 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H, J = 4,2, 11,4 Hz), 3,36 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,31 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 0,98 (d, 6H, J = 6,6 Hz); EM m/z 560,40 (M + 1).

Número de
compuesto
195

Estructura

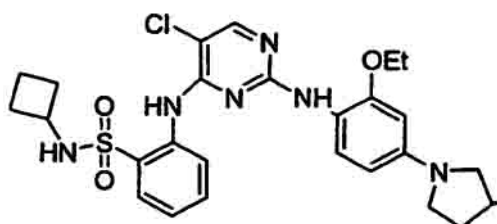


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,30 (s, a, 1H), 8,05 (s, a, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,60 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (s, a, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,19 (s, a, 1H), 4,04 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 3,91 (p, 1H, J = 5,4 Hz), 3,60 (m, 2H), 3,50 (dd, 1H, J = 3,6, 10,8 Hz), 3,33 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,66 (s, 6H), 2,48 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,27 (t, 3H, J = 6,6 Hz); EM m/z 546,40 (M + 1).

196



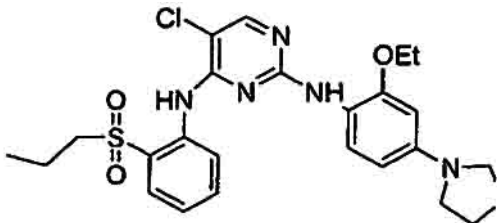
EM m/z 572,40 (M + 1).

197



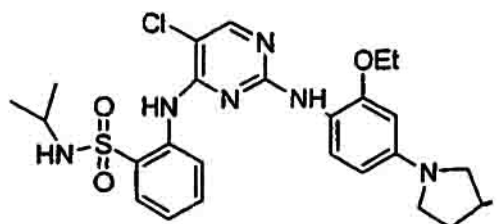
EM m/z 545,40 (M + 1).

198



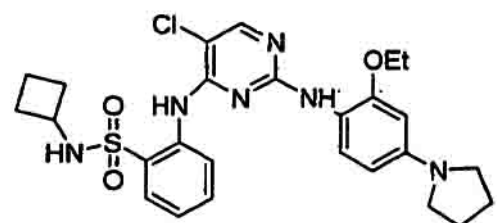
EM m/z 545,40 (M + 1).

199



RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,37 (s, a, 1H), 8,11 (s, a, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,65 (s, a, 1H), 7,43 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,25 (s, a, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,11 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,99 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,57 (dd, 1H, J = 3,6, 10,8 Hz), 3,41 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,35 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,01 (d, 6H, J = 6,6 Hz); EM m/z 560,40 (M + 1).

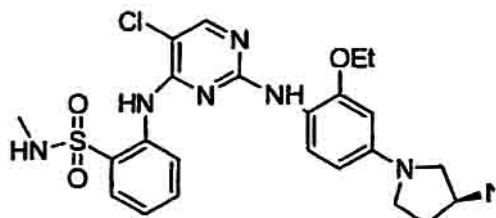
200



RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,30 (s, a, 1H), 8,10 (s, a, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57 (s, a, 1H), 7,38 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,21 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,08 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,95 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H, J = 4,2, 10,8 Hz), 3,36 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM m/z 572,40 (M + 1).

Número de
compuesto
201

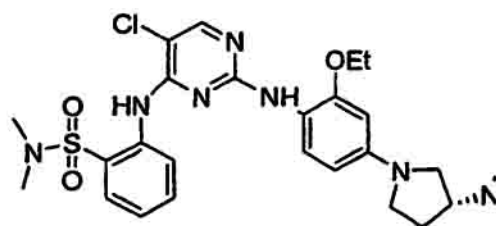
Estructura



Datos físicos

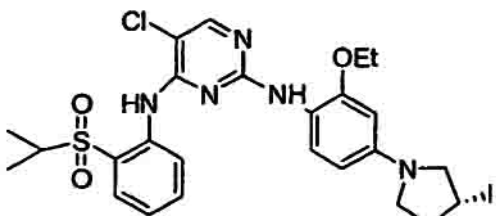
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 532,40 (M + 1).

202



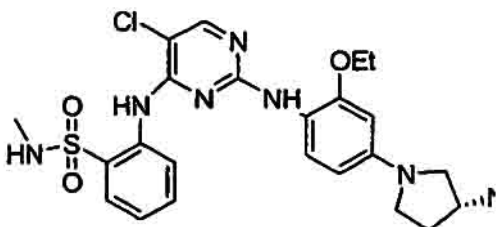
EM m/z 546,40 (M + 1).

203



EM m/z 545,40 (M + 1).

204



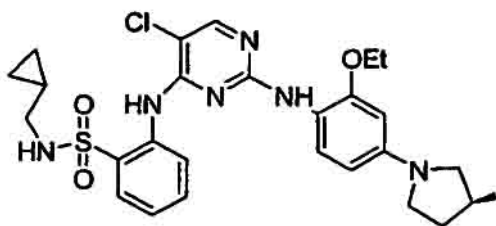
EM m/z 532,40 (M + 1).

205



RMN ^1H 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,27 (s, a, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,61 (s, a, 1H), 7,40 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,20 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,08 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,95 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H, J = 4,2, 10,8 Hz), 3,35 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,73 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 2,51 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,31 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,742 (s, a, 1H), 0,32 (s, 2H), 0,00 (s, 2H); EM m/z 572,40 (M + 1).

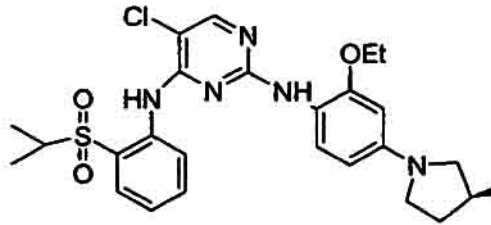
206



RMN ^1H 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,24 (s, a, 1H), 8,07 (s, a, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,38 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,20 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,19 (s, a, 1H), 4,06 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,93 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,50 (dd, 1H, J = 6,0, 10,8 Hz), 3,35 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,72 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 2,50 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,73 (m, 1H), 0,31 (m, 2H), 0,01 (m, 2H); EM m/z 572,40 (M + 1).

Número de
compuesto
207

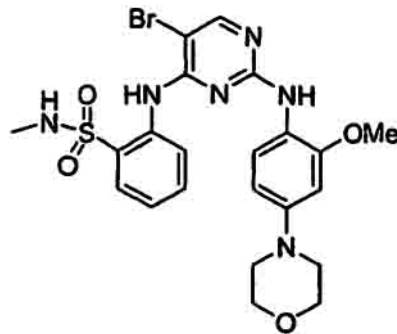
Estructura



Datos físicos

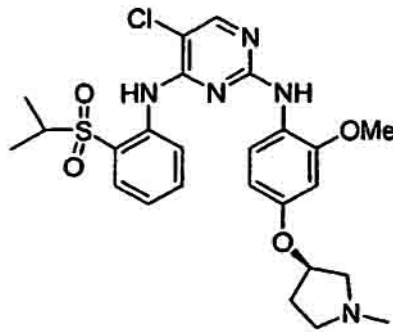
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 545,40 (M + 1).

208



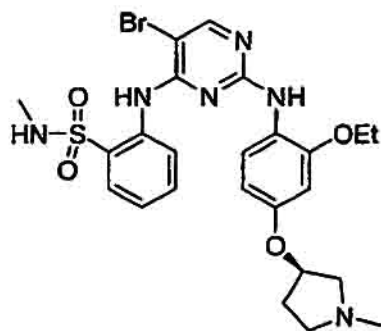
EM m/z 549,10 (M + 1).

209



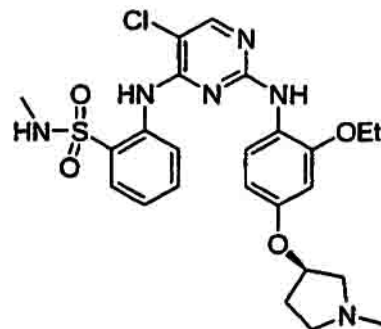
EM m/z 532,40 (M + 1).

210



RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,22 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,65 (s, 1H), 6,46 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,20 (s, 1H), 4,06 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,86 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,05 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 1,34 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM m/z 577,30 (M + 1).

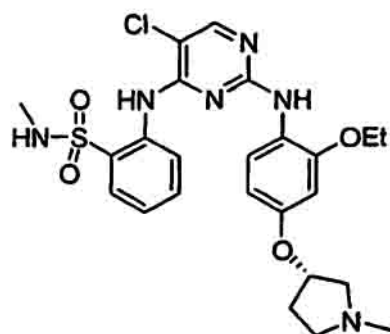
211



EM m/z 533,30 (M + 1).

Número de
compuesto
212

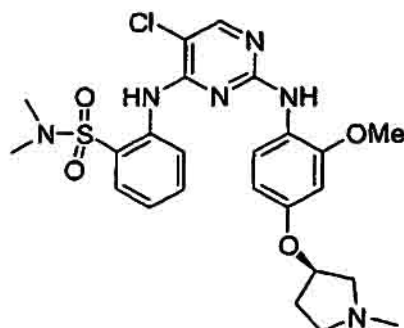
Estructura



Datos físicos

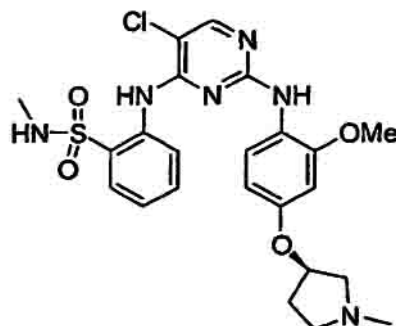
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
 RMN ^1H 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,65 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,20 (s, 1H), 4,07 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,87 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 1,35 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM m/z 533,30 (M + 1).

213



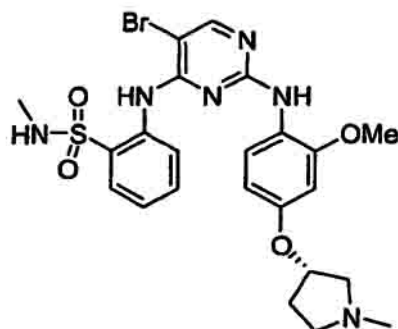
EM m/z 533,30 (M + 1).

214



EM m/z 519,30 (M + 1).

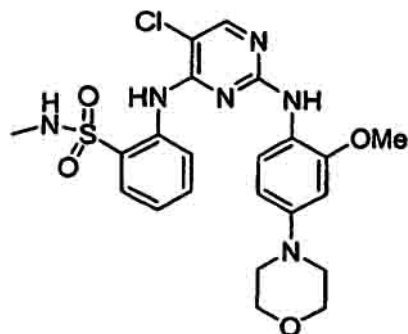
215



EM m/z 563,30 (M + 1).

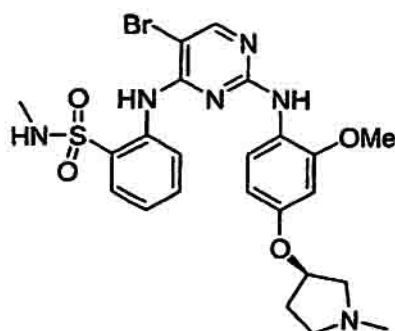
Número de
compuesto
216

Estructura



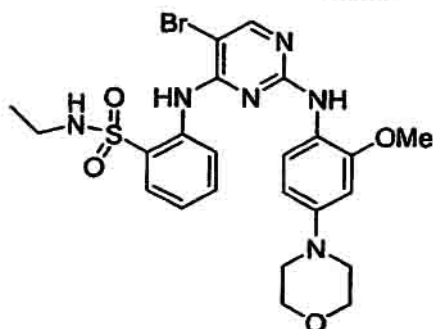
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 505,10 (M + 1).

217



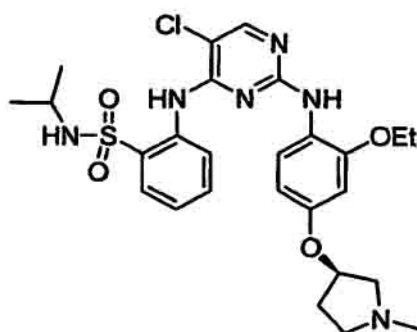
EM m/z 563,30 (M + 1).

218



EM m/z 563,10 (M + 1).

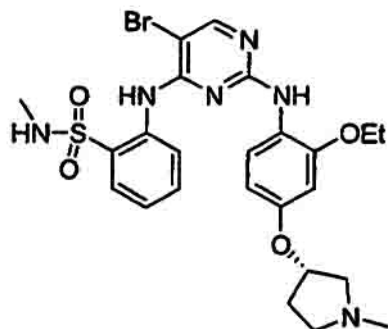
219



EM m/z 561,40 (M + 1).

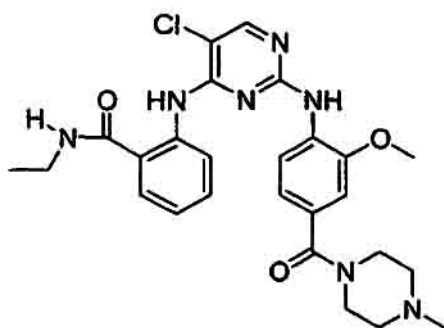
Número de
compuesto
220

Estructura



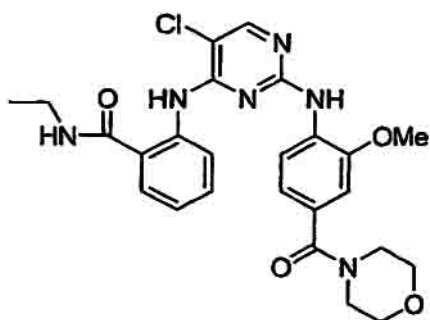
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 577,30 (M + 1).

221



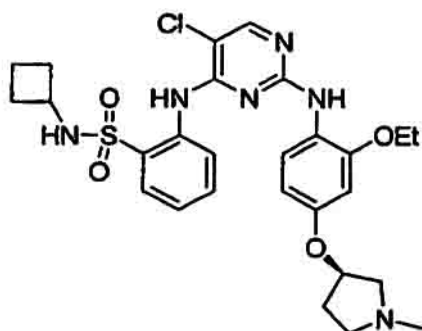
EM m/z 524,45 (M + 1).

222



EM m/z 511,20 (M + 1).

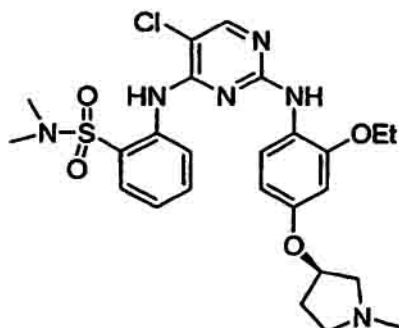
223



EM m/z 573,40 (M + 1).

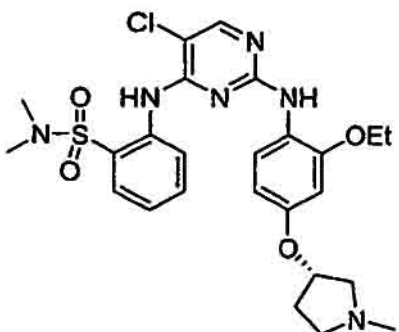
Número de
compuesto
224

Estructura



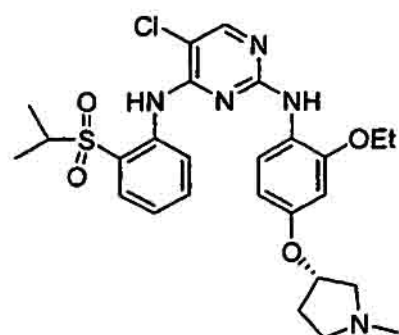
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 547,40 (M + 1).

225



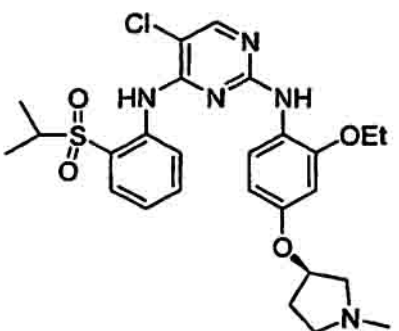
EM m/z 547,40 (M + 1).

226



EM m/z 546,40 (M + 1).

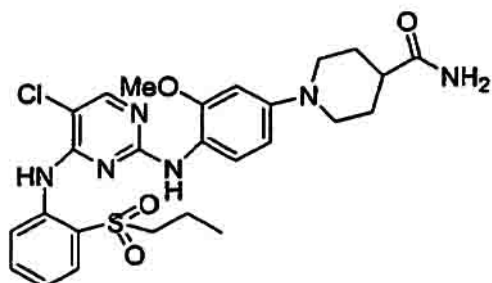
227



EM m/z 546,40 (M + 1).

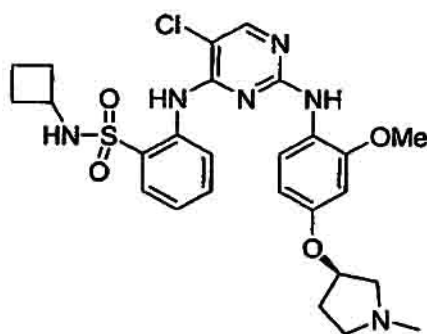
Número de
compuesto
228

Estructura



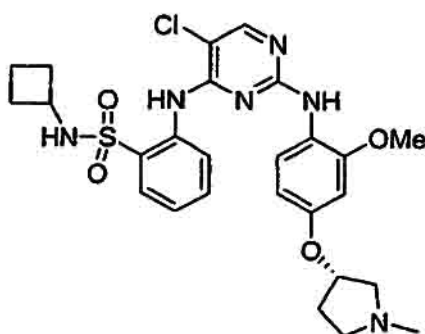
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 559,40 (M + 1).

229



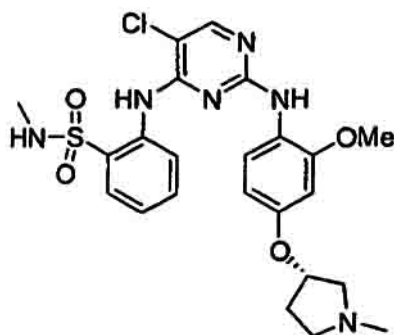
EM m/z 559,40 (M + 1).

230



EM m/z 559,40 (M + 1).

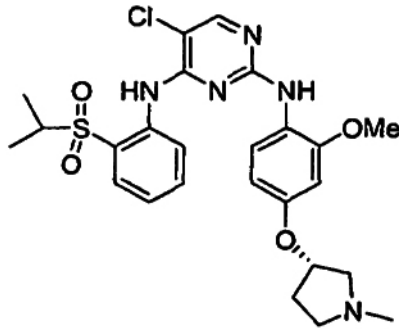
231



EM m/z 519,35 (M + 1).

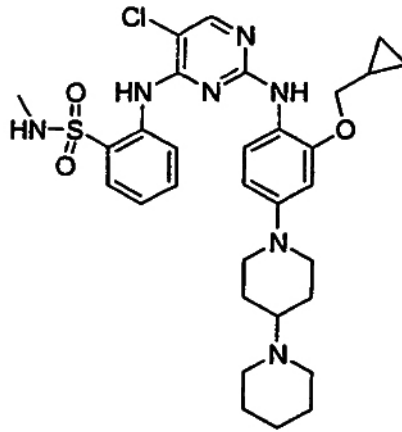
Número de
compuesto
232

Estructura



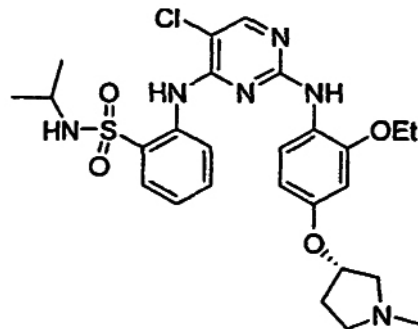
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 532,35 (M + 1).

233



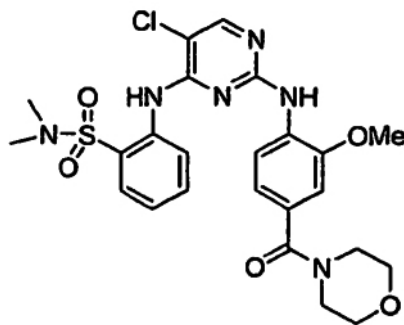
RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,38 (dd, 1H, J = 2,0, 8,8 Hz), 3,67 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,69 (m, 7H), 1,27 (m, 1H), 0,95 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,05 (m, 2H); EM m/z 626,5 (M + 1).

234



EM m/z 561,4 (M + 1).

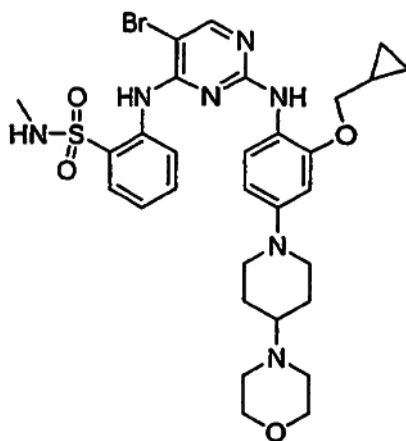
235



EM m/z 547,25 (M + 1).

Número de
compuesto
236

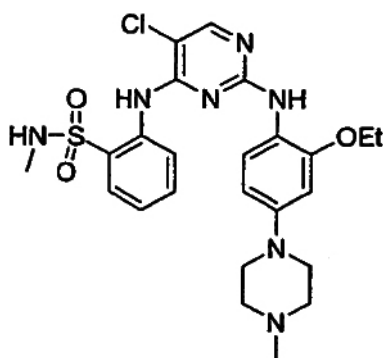
Estructura



Datos físicos

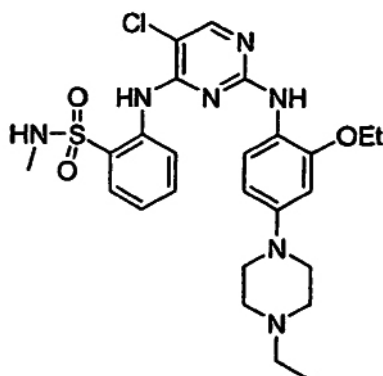
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
 RMN ^1H 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,51 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,83 (m, 6H), 3,34 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,23 (m, 2H); EM m/z 672,4 (M + 1).

237



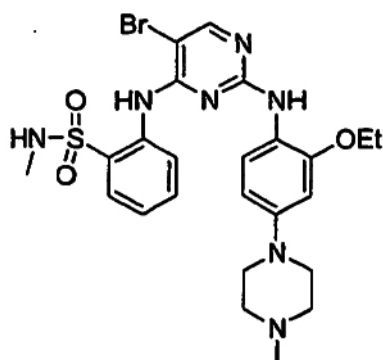
EM m/z 532,4 (M + 1).

238



EM m/z 546,4 (M + 1).

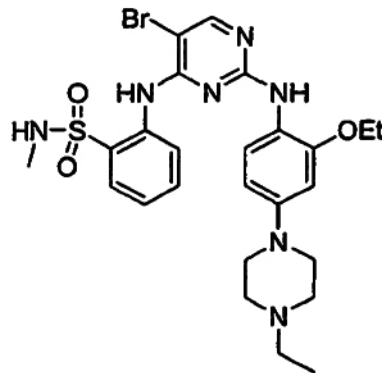
239



EM m/z 576,3 (M + 1).

Número de
compuesto
240

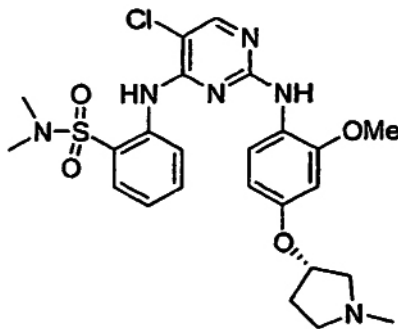
Estructura



Datos físicos

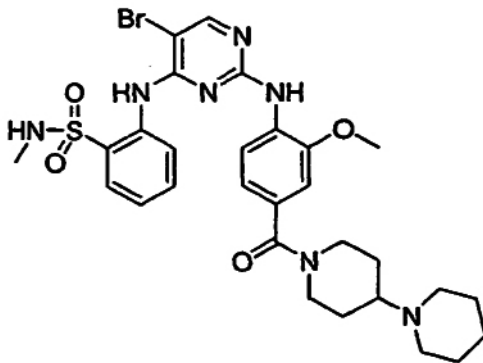
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 590,4 (M + 1).

241



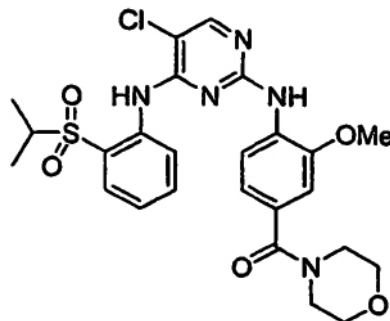
EM m/z 533,3 (M + 1).

242



RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H),
8,10 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,90 (dd, 1H, J =
1,2, 8,0 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,62
(m, 1H), 7,38 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,05 (d, 1H,
J = 1,6 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 1,6, 8,4 Hz),
3,86 (s, 3H), 3,43 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,10
(m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,72 (m, 6H), 1,45 (m,
2H); EM m/z 658,4 (M + 1).

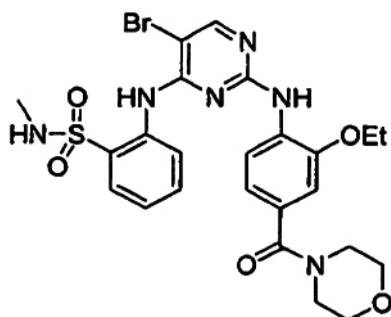
243



EM m/z 546,3 (M + 1).

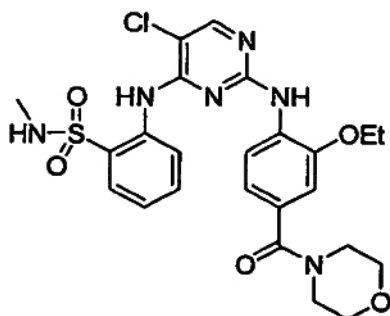
Número de
compuesto
244

Estructura



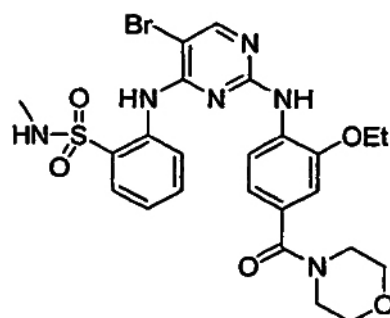
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 591,2 (M + 1).

245



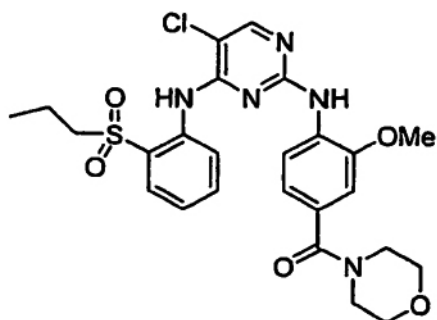
EM m/z 547,3 (M + 1).

246



EM m/z 591,2 (M + 1).

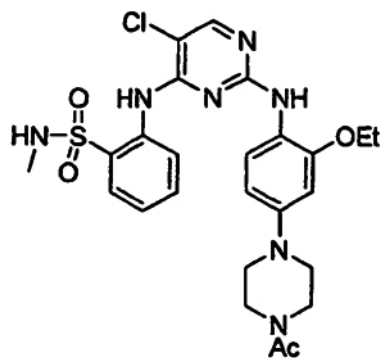
247



EM m/z 546,1 (M + 1).

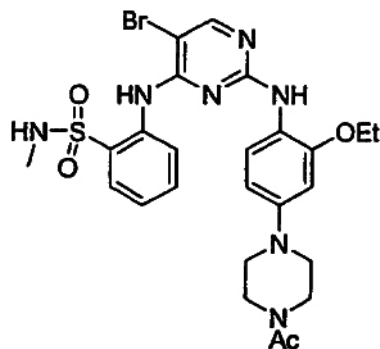
Número de
compuesto
248

Estructura



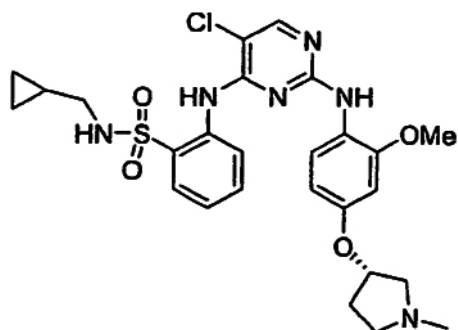
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 560,2 (M + 1).

249



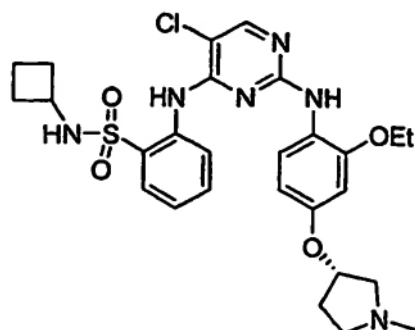
EM m/z 604,3 (M + 1).

250



EM m/z 559,4 (M + 1).

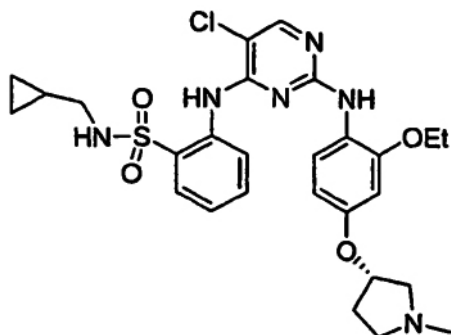
251



EM m/z 573,4 (M + 1).

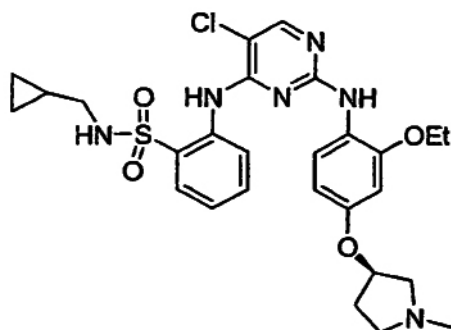
Número de
compuesto
252

Estructura



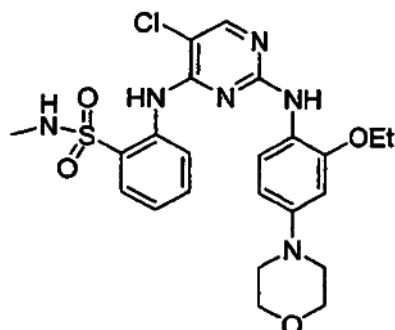
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 573,4 (M + 1).

253



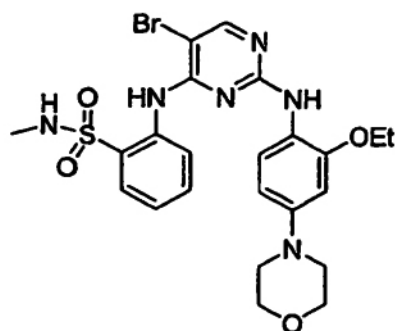
EM m/z 573,4 (M + 1).

254



EM m/z 519,1 (M + 1).

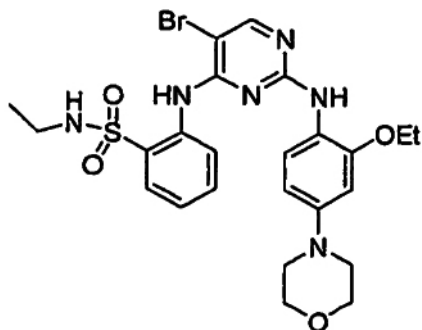
255



EM m/z 563,1 (M + 1).

Número de
compuesto
256

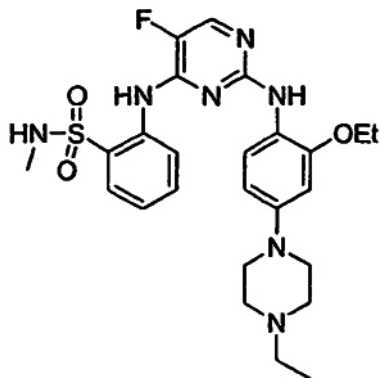
Estructura



Datos físicos

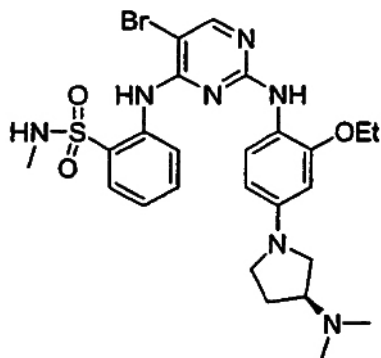
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 577,1 (M + 1).

257



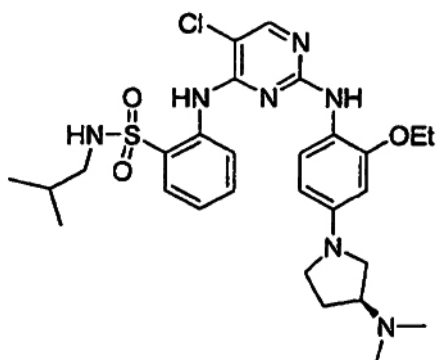
EM m/z 530,4 (M + 1).

258



EM m/z 590,4 (M + 1).

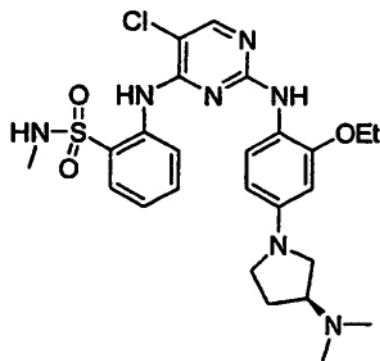
259



EM m/z 588,2 (M + 1).

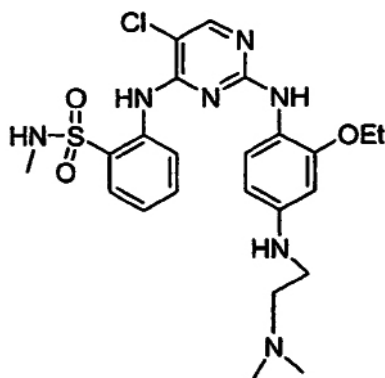
Número de
compuesto
260

Estructura



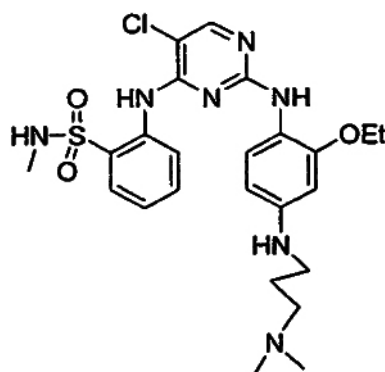
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 546,4 (M + 1).

261



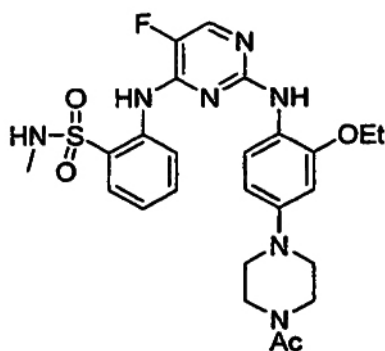
EM m/z 520,4 (M + 1).

262



EM m/z 534,4 (M + 1).

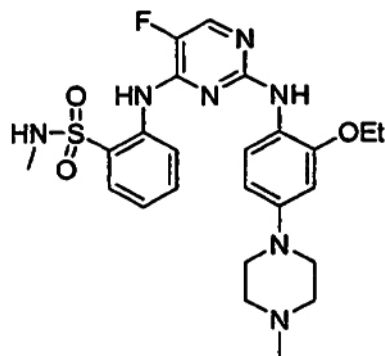
263



EM m/z 544,2 (M + 1).

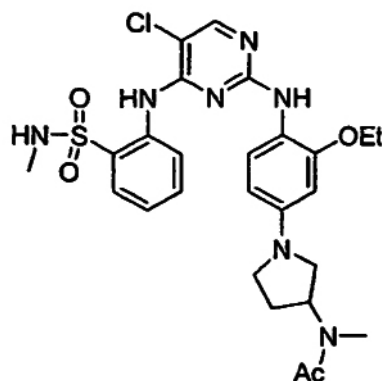
Número de
compuesto
264

Estructura



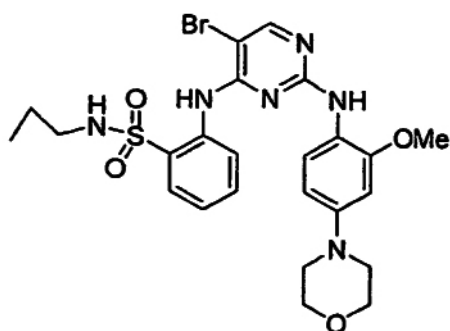
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 516,4 (M + 1).

265



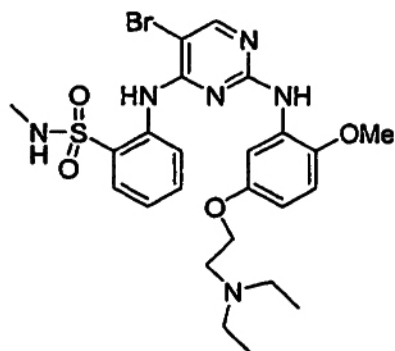
EM m/z 574,2 (M + 1).

266



EM m/z 577,1 (M + 1).

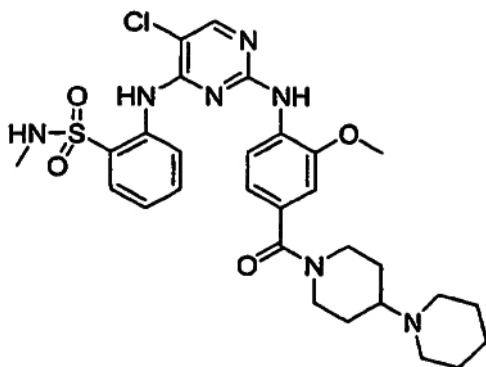
267



EM m/z 579,3 (M + 1)

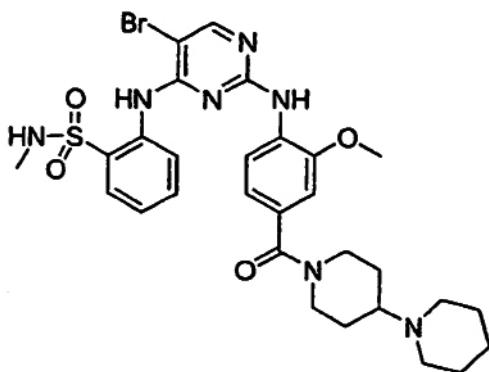
Número de
compuesto
268

Estructura



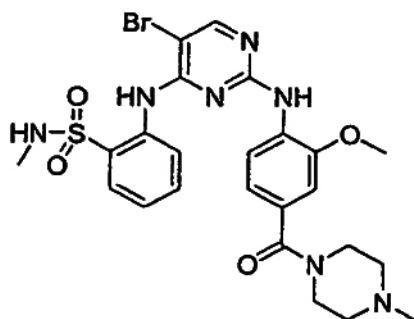
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 614,5 (M + 1)

269



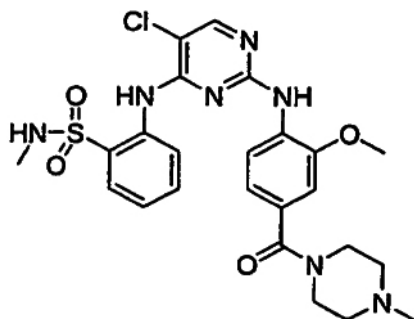
EM m/z 658,4 (M + 1)

270



EM m/z 590,3 (M + 1)

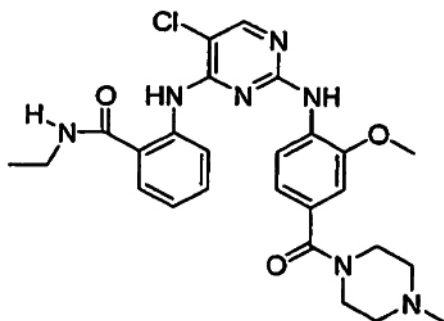
271



EM m/z 546,4 (M + 1)

Número de
compuesto
272

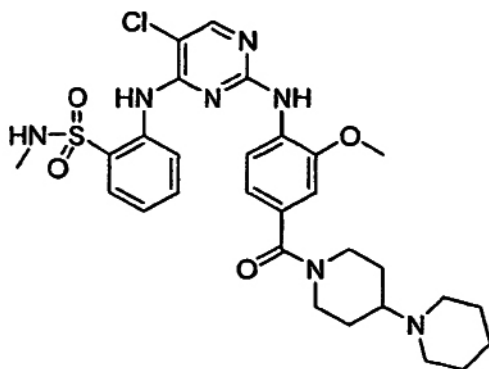
Estructura



Datos físicos

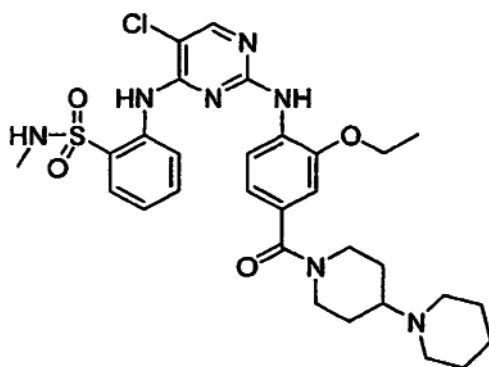
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 524,4 (M + 1)

273



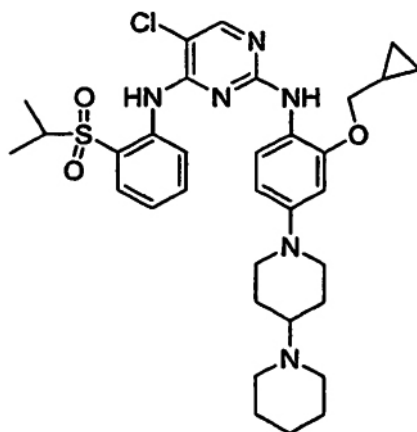
EM m/z 614,5 (M + 1)

274



RMN ^1H 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,17 9s, 1H, 8,15 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,89 9dd, 1H, J = 1,2, 8,0 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,61 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 4,10 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,45 (m, 3H), 2,94 9m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,75 (m, 6H), 1,49 (m, 1H), 1,37 (t,

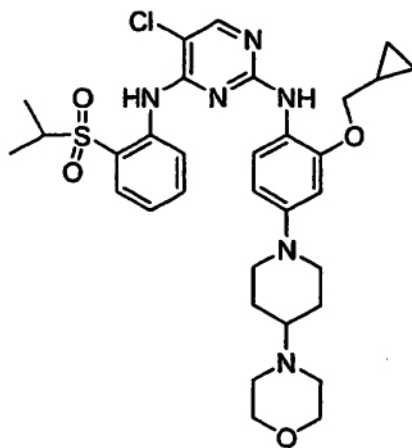
275



3H, J = 6,8 Hz); EM m/z 628,5 (M + 1) RMN ^1H 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, 8,8 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,37 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 3,66 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,98 (d, 2H, J = 12 Hz), 1,68 (m, 7H), 1,30 (m, 1H), 1,02 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 0,99 (m, 1H), 0,32 (m, 2H), 0,04 (m, 2H); EM m/z 639,5 (M + 1)

Número de
compuesto
276

Estructura

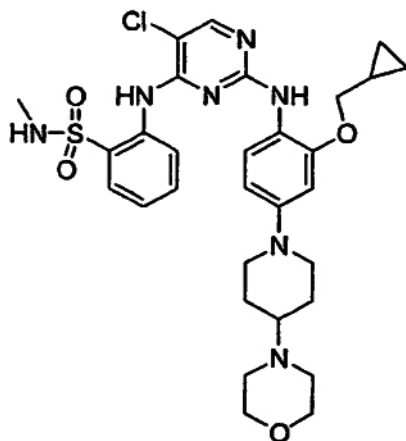


Datos físicos

RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)

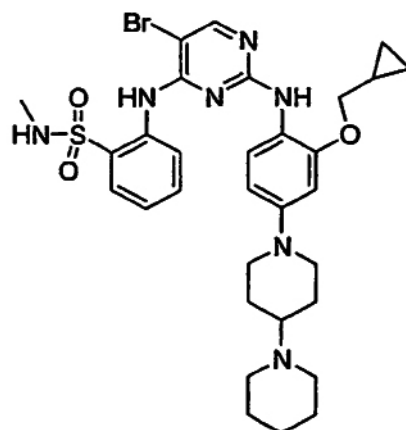
RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,43 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 4,03 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,19 (d, 6H), 1,13 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,21 (m, 2H); EM m/z 641,5 (M + 1)

277



RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,06 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 6,48 (d, 1H, 2,4 Hz), 6,36 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 3,85 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,65 (t, 2H, J = 12 Hz), 2,29 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 0,32 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); EM m/z 628,5 (M + 1)

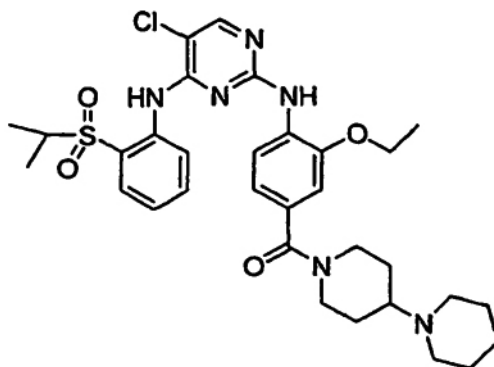
278



RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,38 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,53 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 3,82 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,86 (m, 7H), 1,52 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,21 (m, 2H); EM m/z 670,4 (M + 1)

Número de
compuesto
279

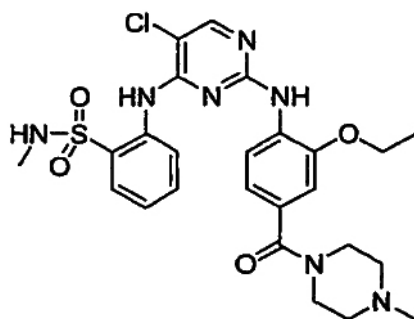
Estructura



Datos físicos

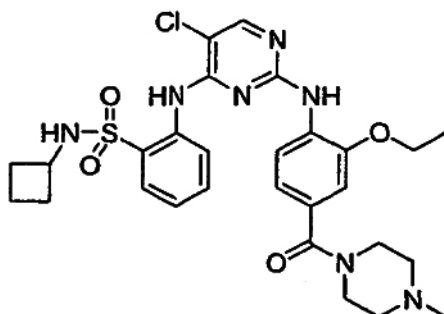
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 641,5 (M + 1)

280



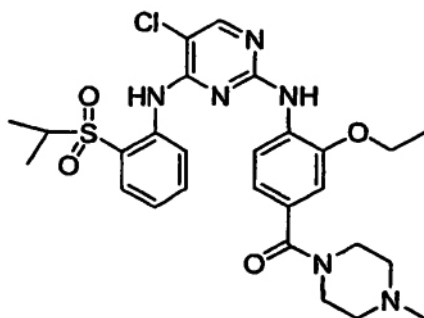
RMN ^1H 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,13 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,85 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,83 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 1,6, 8,4 Hz), 4,05 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,36 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (t, 3H, J = 6,8 Hz); EM m/z 560,4 (M + 1)

281



EM m/z 600,5 (M + 1)

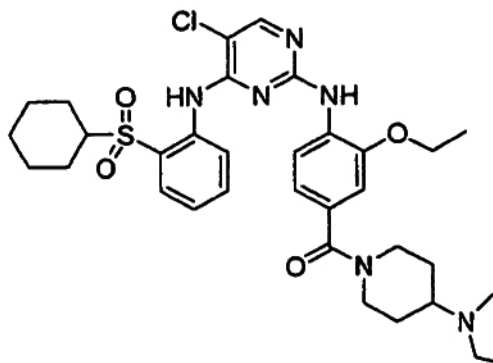
282



RMN 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,30 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,21 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 1,63, 8,0 Hz), 7,71 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,91 (dd, 1H, J = 1,6, 8,4 Hz), 4,30 (m, 2H), 4,13 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,60 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 1,41 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,90 (qd, 6H, J = 6,8 Hz); EM m/z. 573,40 (M + 1)

Número de
compuesto
283

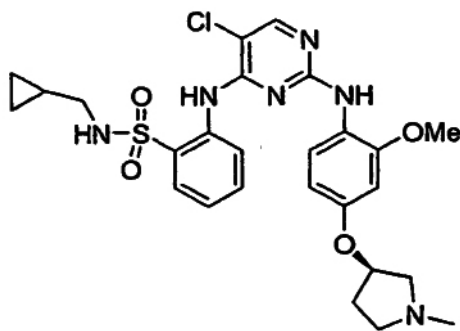
Estructura



Datos físicos

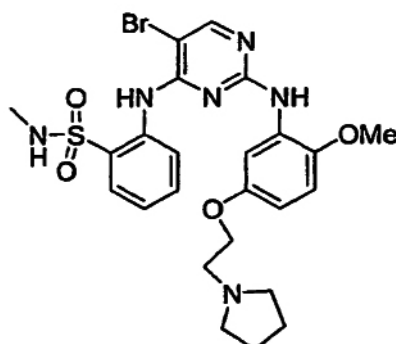
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 681,5 (M + 1)

284



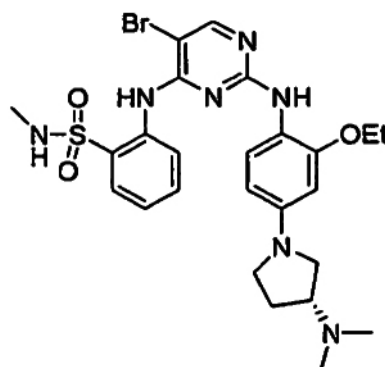
EM m/z 559,4 (M + 1)

285



EM m/z 577,3 (M + 1)

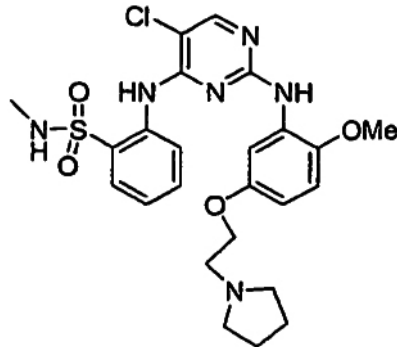
286



RMN 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,28 (s, a, 1H), 8.,11 (s, a, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,53 (s, a, 1H), 7,35 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,29 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,20 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,07 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,57 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM m/z 590,3 (M + 1)

Número de
compuesto
287

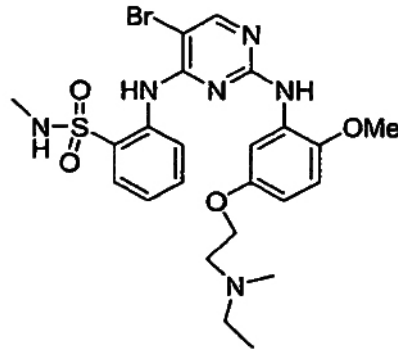
Estructura



Datos físicos

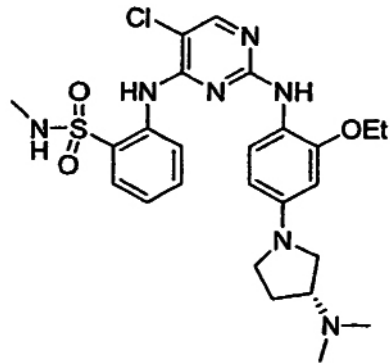
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 533,3 (M + 1)

288



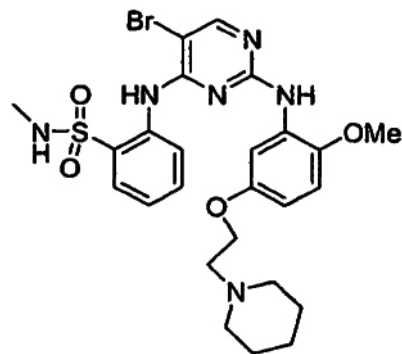
EM m/z 565,3 (M + 1)

289



EM m/z 546,4 (M + 1)

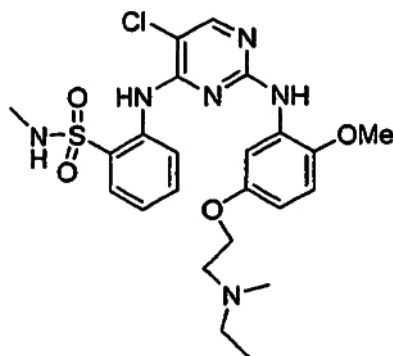
290



RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,24 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,57 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 3,0, 9,0 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,17 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,3 (s, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,53 (m, 1H); EM m/z 591,3 (M + 1)

Número de
compuesto
291

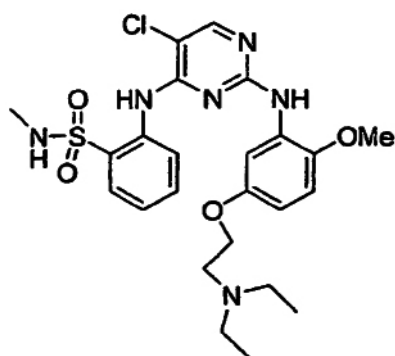
Estructura



Datos físicos

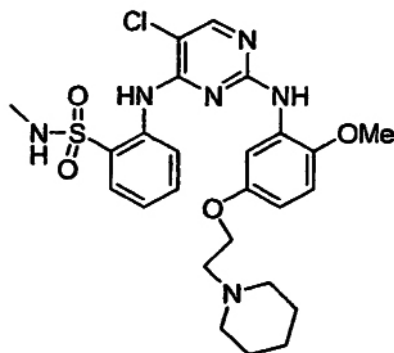
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 521,4 (M + 1)

292



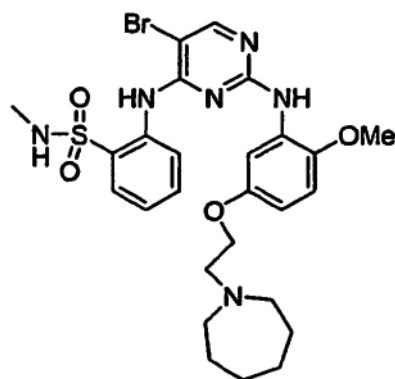
RMN 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H, J = 2,4, 7,8 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 3,6, 9,0 Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 3,0, 9,0 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,51 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,29 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,30 (m, 6H); EM m/z 535,4 (M + 1)

293



RMN 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,59 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 3,0, 8,4 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 4,2 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,46 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 12,0 Hz), 2,50 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,52 (m, 1H); EM m/z 547,4 (M + 1)

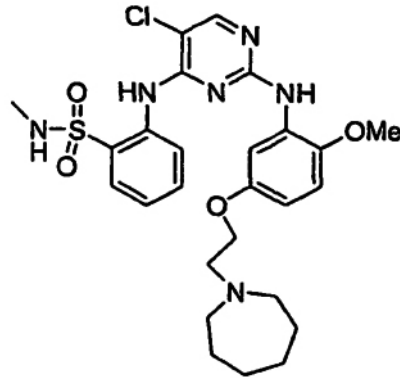
294



EM m/z 605,3 (M + 1)

Número de compuesto
295

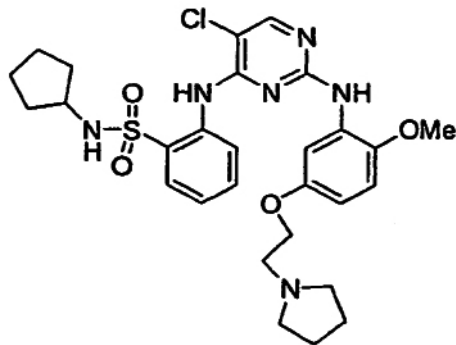
Estructura



Datos físicos

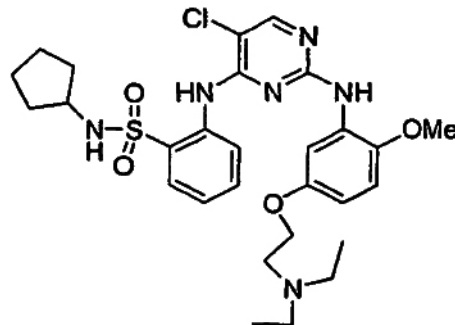
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,14(s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,74 (dd, 1H, J = 3,0, 9,0 Hz), 4,17 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,51 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,70 (m, 4H); m/z 561,4 (M + 1)

296



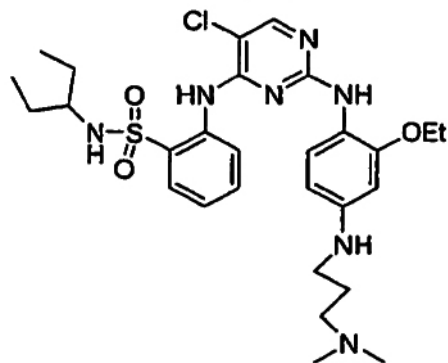
EM m/z 587,4 (M + 1)

297



EM m/z 589,4 (M + 1)

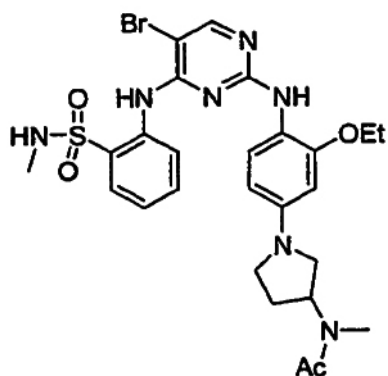
298



EM m/z 590,4 (M + 1)

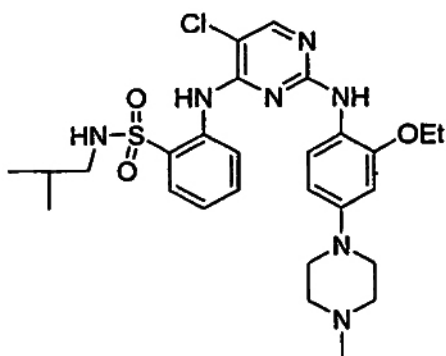
Número de
compuesto
304

Estructura



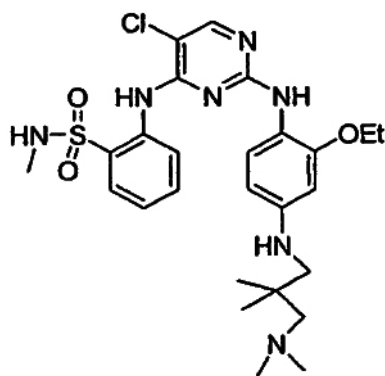
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 618,2 (M + 1)

305



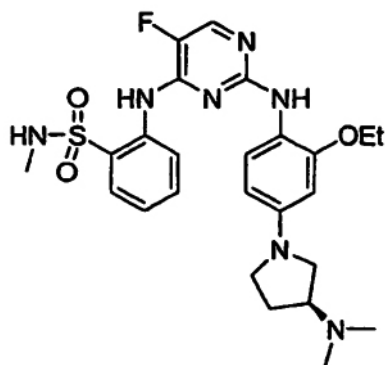
EM m/z 588,2 (M + 1)

306



EM m/z 562,4 (M + 1)

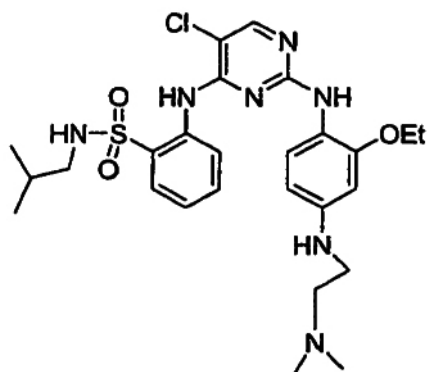
307



EM m/z 530,4 (M + 1)

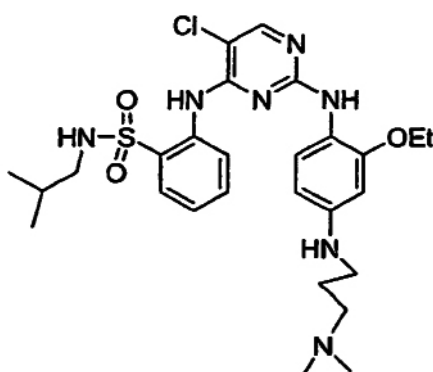
Número de
compuesto
308

Estructura



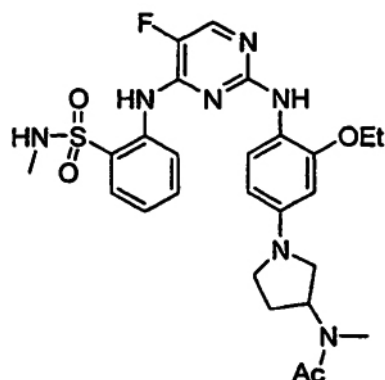
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 562,4 (M + 1)

309



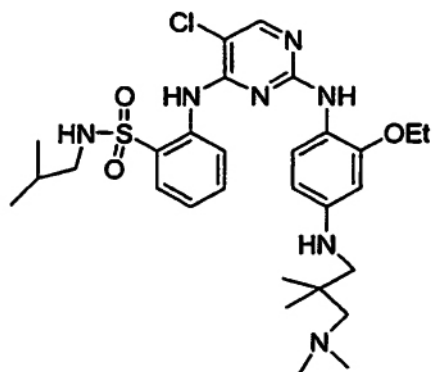
EM m/z 576,2 (M + 1)

310



EM m/z 546,5 (M + 1)

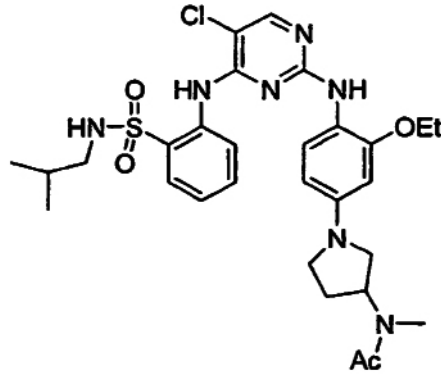
311



EM m/z 558,2 (M + 1)

Número de
compuesto
312

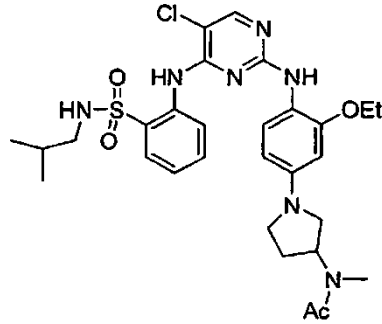
Estructura



Datos físicos

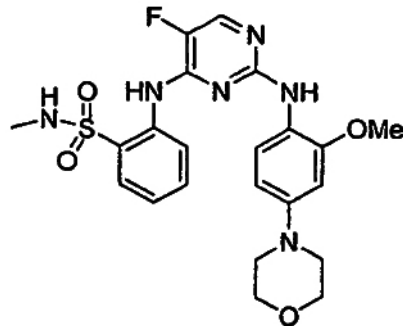
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 604,5 (M + 1)

313



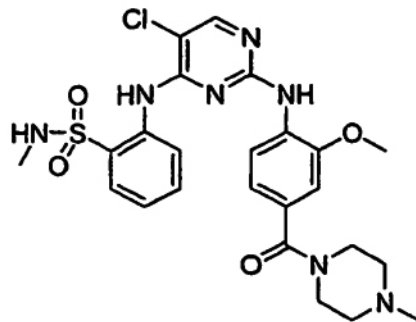
EM m/z 616,5 (M + 1)

314



RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,88 (m, 2H), 7,56 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,37 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,47 9dd, 1H, J = 2,4, 8,4 Hz), 3,75 (m, 7H), 3,12 (m, 4H), 2,42 (s, 3H); EM m/z 489,1 (M + 1)

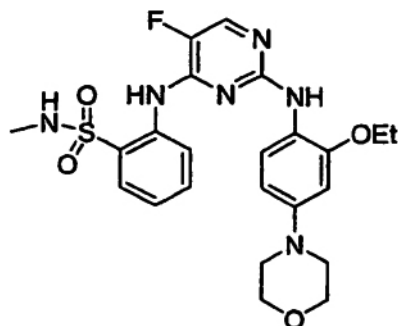
315



EM m/z 546,4 (M + 1)

Número de
compuesto
316

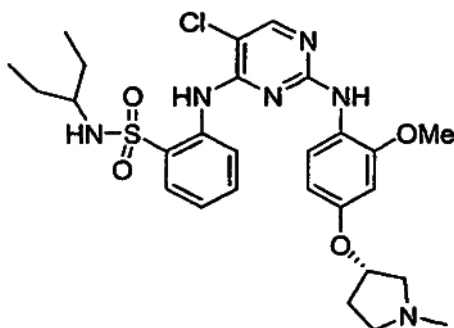
Estructura



Datos físicos

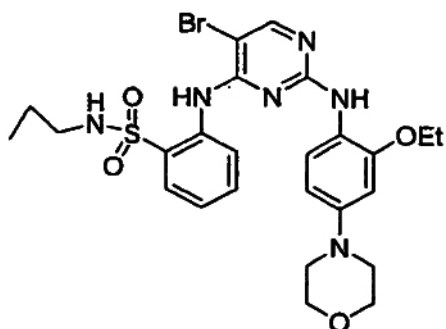
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
RMN 400 MHz (CD_3OD) δ 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,55 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 1,6, 8,8 Hz), 4,00 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,75 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,10 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,94 (m, 6H), 1,25 (t, 3H, J = 6,8 Hz); EM m/z 503,2 (M + 1)

317



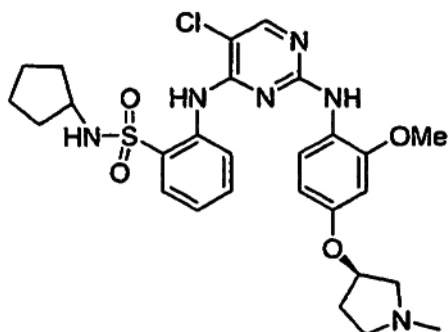
EM m/z 575,4 (M + 1)

318



RMN 400 MHz (CD_3OD) δ 8,24 9d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,17 9s, 1H), 7,94 9dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,60 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,44 (m, 1H), 7,39 (t, 1H, J = 7,23 Hz), 6,68 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,10 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,84 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,83 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,37 (m, 6H), 0,75 (t, 3H, J = 7,6 Hz); EM m/z 591,1 (M + 1)

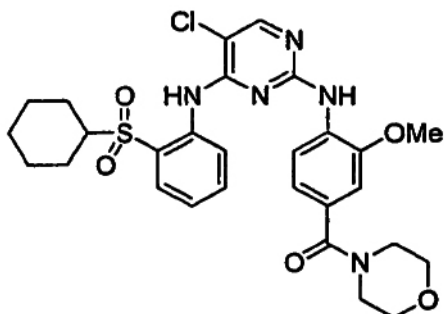
319



EM m/z 573,4 (M + 1)

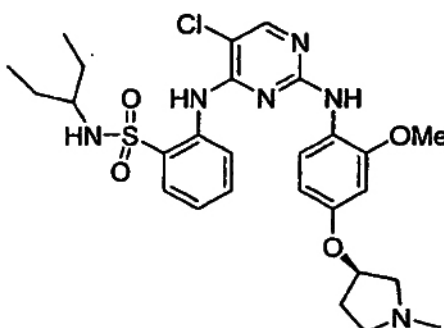
Número de
compuesto
320

Estructura



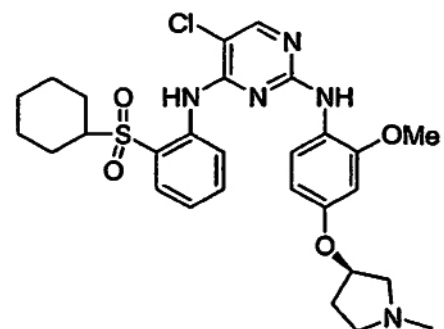
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 586,1 (M + 1)

321



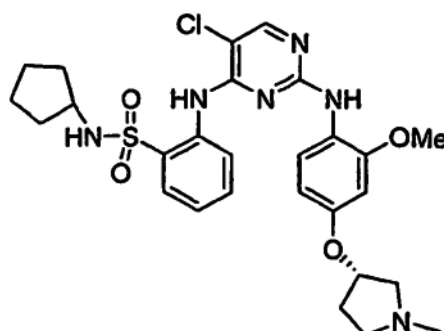
EM m/z 575,4 (M + 1)

322



EM m/z 572,4 (M + 1)

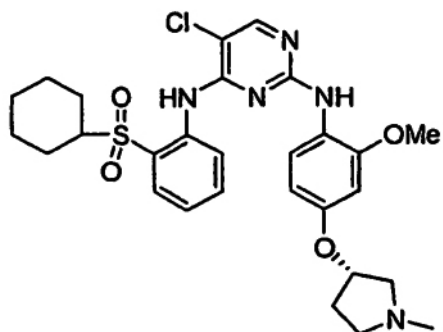
323



EM m/z 573,4 (M + 1)

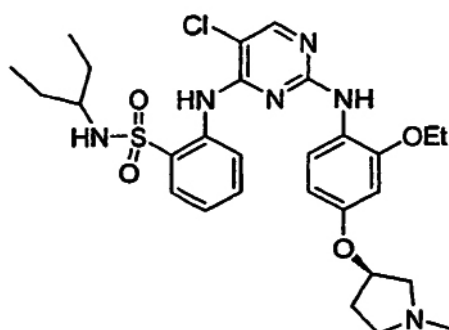
Número de
compuesto
324

Estructura



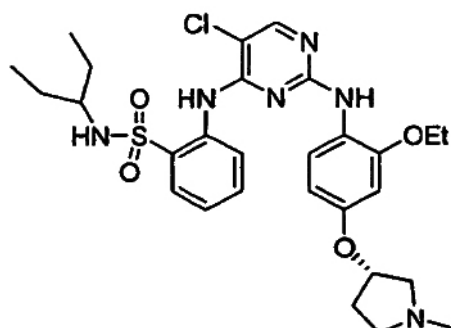
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 572,4 (M + 1)

325



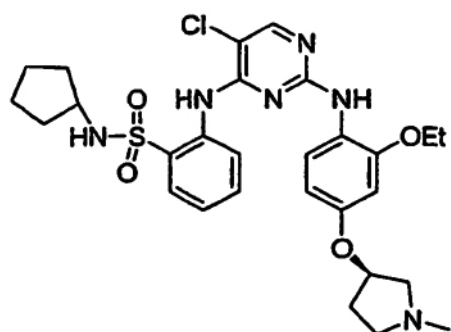
EM m/z 589,4 (M + 1)

326



EM m/z 589,4 (M + 1)

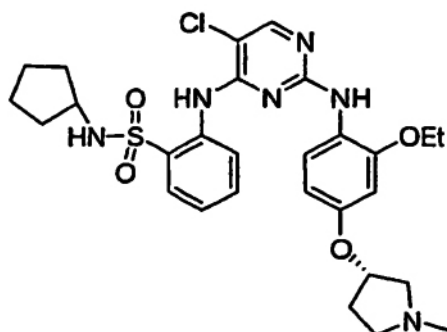
327



EM m/z 587,4 (M + 1)

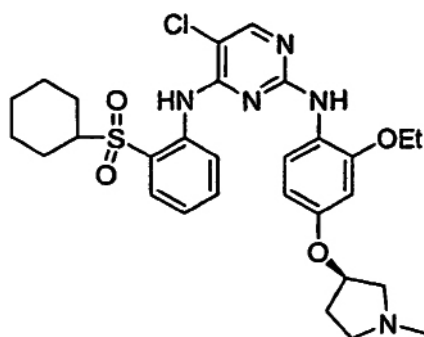
Número de
compuesto
328

Estructura



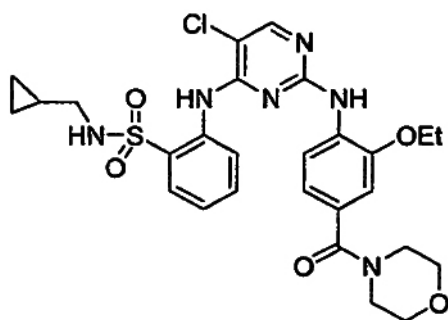
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 587,4 (M + 1)

329



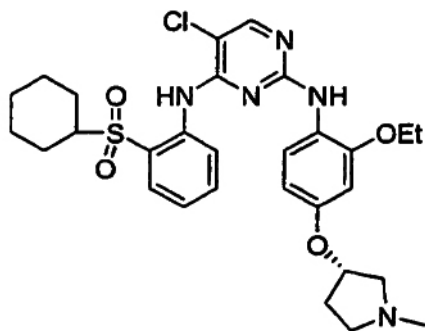
EM m/z 586,4 (M + 1)

330



EM m/z 587,1 (M + 1)

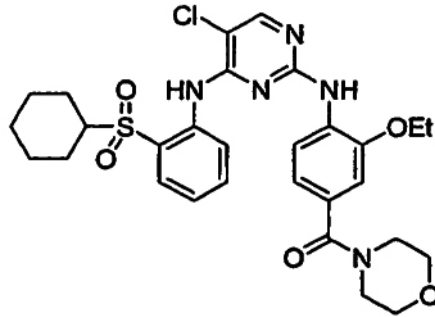
331



EM m/z 586,4 (M + 1)

Número de
compuesto
332

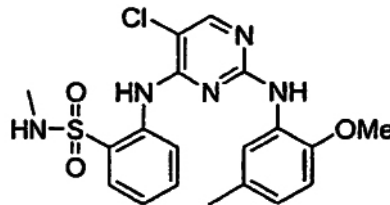
Estructura



Datos físicos

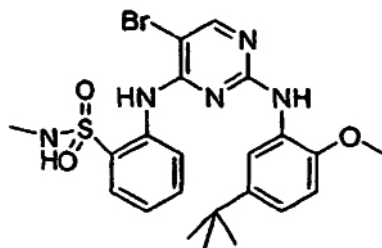
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 600,2 (M + 1)

333



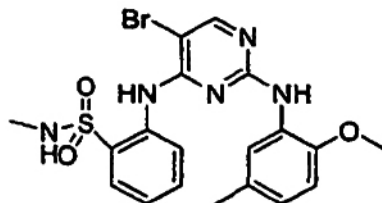
EM m/z 434,2 (M + 1)

334



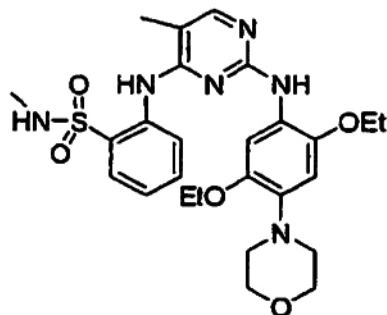
EM m/z 520,0 (M + 1)

335



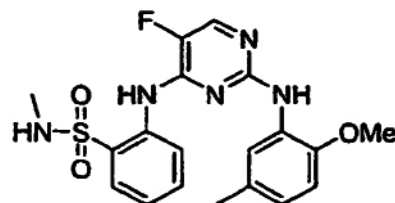
EM m/z 478,0 (M + 1)

336



EM m/z 543,2 (M + 1)

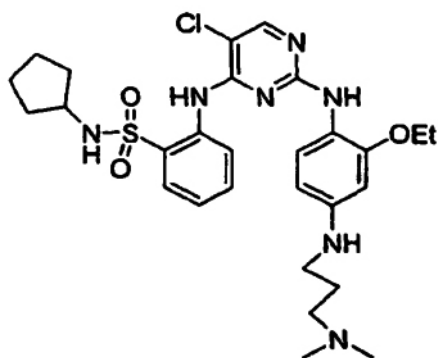
338



RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,56 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); EM m/z 418,1 (M + 1)

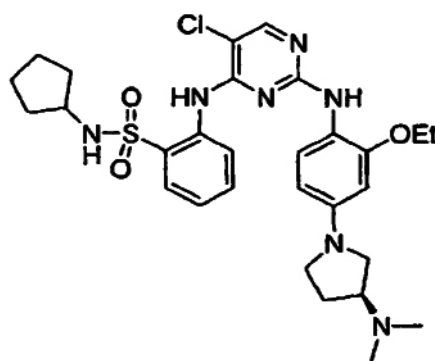
Número de
compuesto
340

Estructura



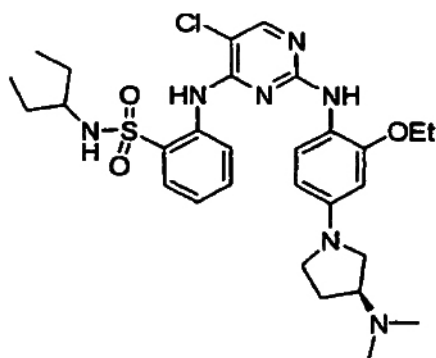
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 588,4 (M + 1)

341



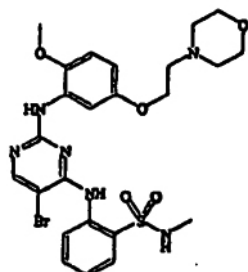
EM m/z 600,4 (M + 1)

342



EM m/z 602,4 (M + 1)

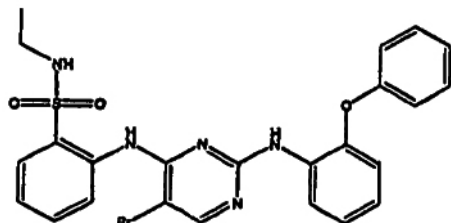
343



EM m/z 593,00 / 595,00 (M + 1)

Número de
compuesto
345

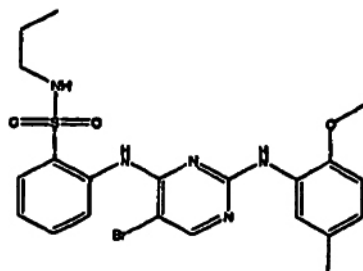
Estructura



Datos físicos

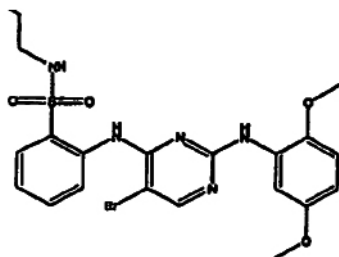
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, a, 1H), 8,49 (s, a, 2H), 7,80 (dd, J = 7,54, 2,13 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,36, 2H), 7,14 (m, 3 H), 6,93 (m, 3 H); EM m/z 540,10 / 542,10 (M + 1)

346



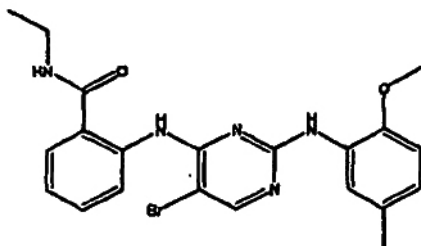
EM m/z 508,10 / 508,10 (M + 1)

347



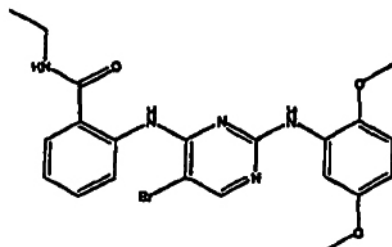
EM m/z 522,10/524,10 (M + 1)

349



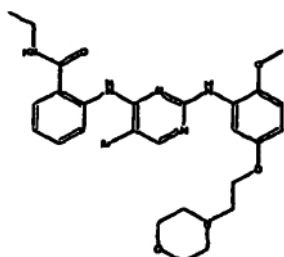
EM m/z 458,10/458,10 (M + 1)

350



EM m/z 472,10 / 474,10 (M + 1)

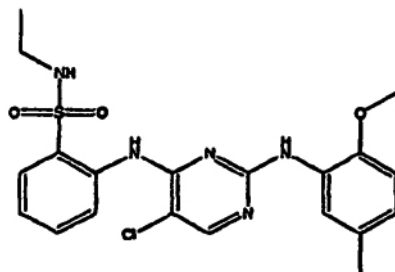
352



EM m/z 571,20 /573,10 (M + 1)

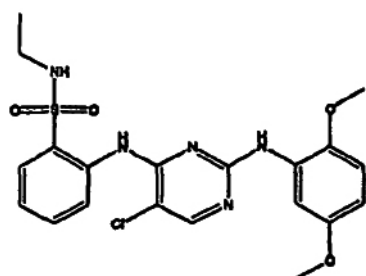
Número de
compuesto
353

Estructura



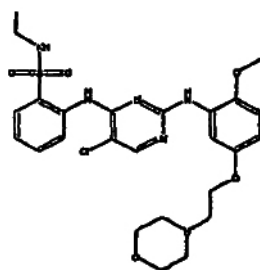
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 448,10/450,10 (M + 1)

354



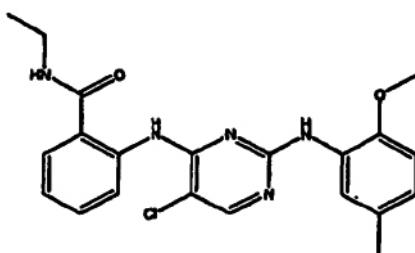
EM m/z 464,10 / 466,10 (M + 1)

356



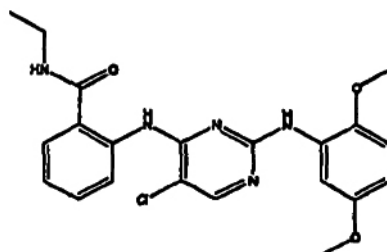
EM m/z 563,20 / 565,20 (M + 1)

357



EM m/z 412,10 / 414,10 (M + 1)

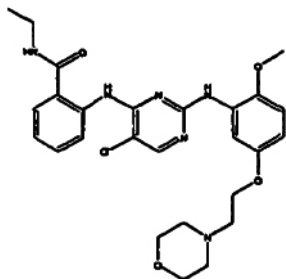
358



EM m/z 428,10 / 430,10 (M + 1)

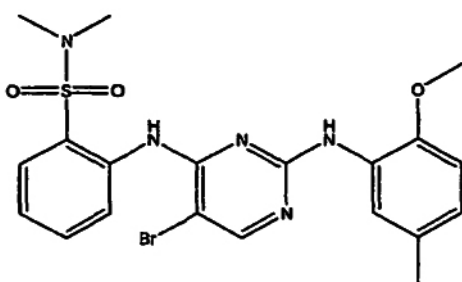
Número de
compuesto
360

Estructura



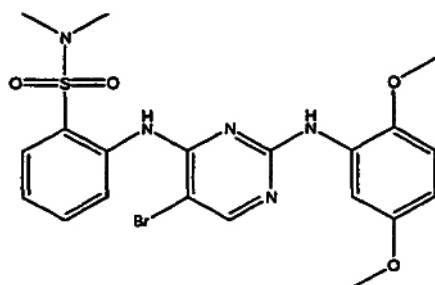
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 527,20 / 529,20 (M + 1)

361



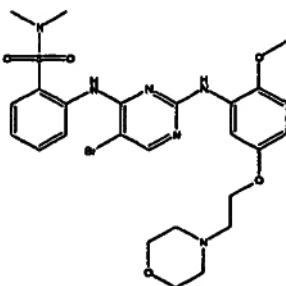
EM m/z 492,10 / 494,10 (M + 1)

362



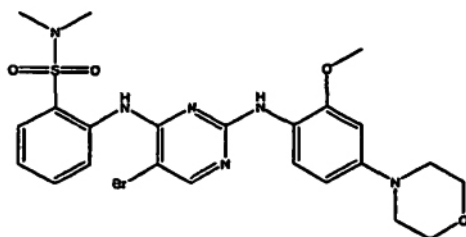
EM m/z 508,00 / 510,05 (M + 1)

363



EM m/z 607,10 / 609,10 (M + 1)

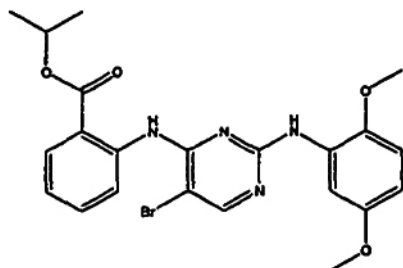
364



EM m/z 563,10 / 565,10 (M + 1)

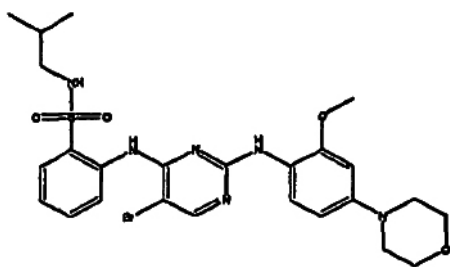
Número de
compuesto
365

Estructura



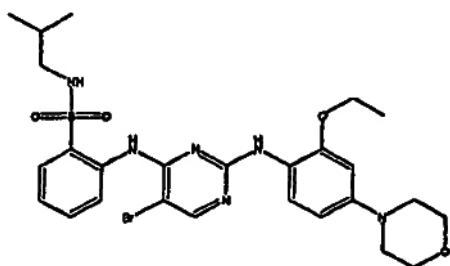
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 487,10 / 489,10 (M + 1)

367



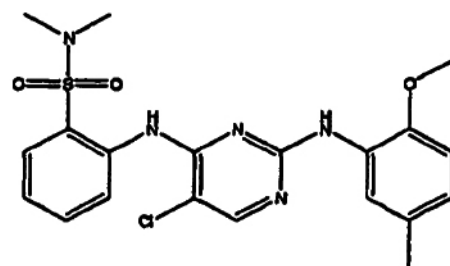
EM m/z 591,20 / 593,20 (M + 1)

368



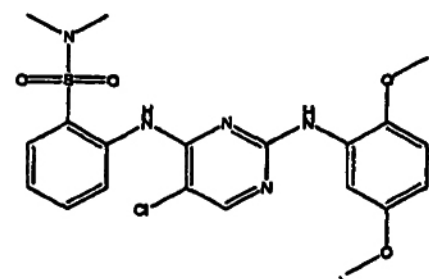
EM m/z 605,20 / 607,20 (M + 1)

369



EM m/z 448,10 / 450,10 (M + 1)

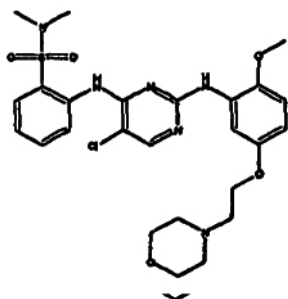
370



RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,75 (dd, 7,87, 1,40 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (dt, J = 8,05, 0,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,92 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,88, 3,04 Hz, 3,70 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,58 (s,

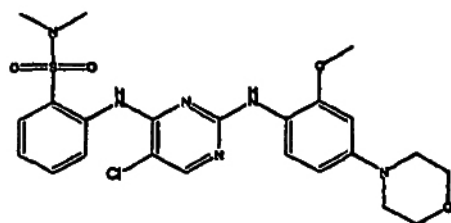
Número de
compuesto
372

Estructura



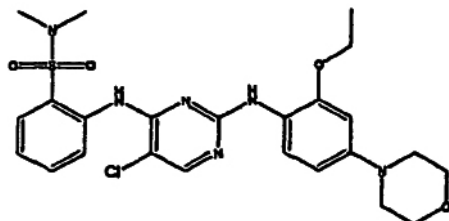
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 563,20 / 565,20 (M + 1)

373



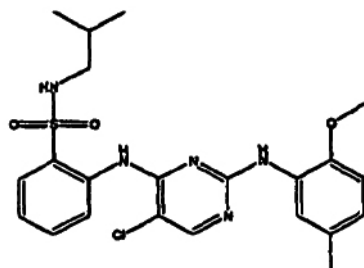
EM m/z 519,20 / 521,20 (M + 1)

374



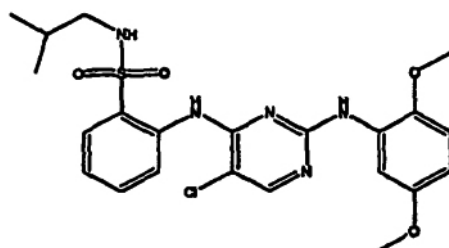
EM m/z 533,20 / 535,20 (M + 1)

375



EM m/z 476,20 / 478,20 (M + 1)

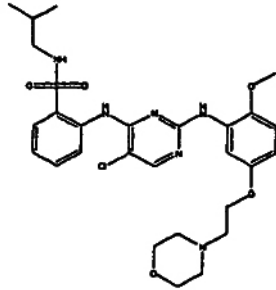
376



RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,94, 1,35 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 8,24, 1,89 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,39 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,92 Hz, 1H) 5,65 (dd, J = 8,87, 3,03 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (s,

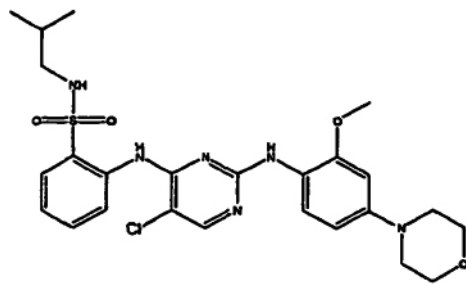
Número de
compuesto
378

Estructura



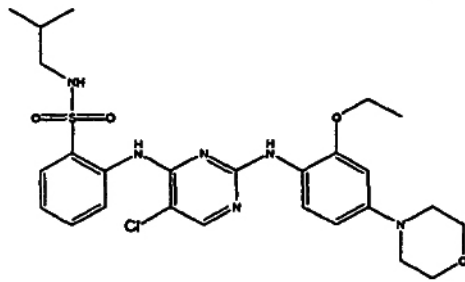
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 591,20 / 593,20 (M + 1)

379



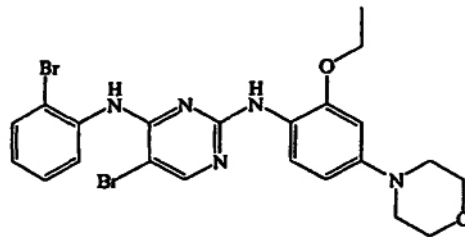
EM m/z 547,20 / 549,20 (M + 1)

380



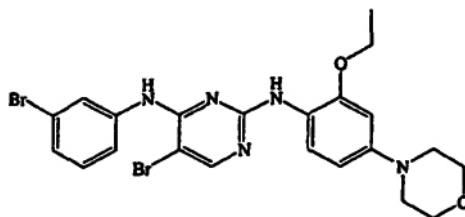
EM m/z 561,20 / 563,20 (M + 1)

381



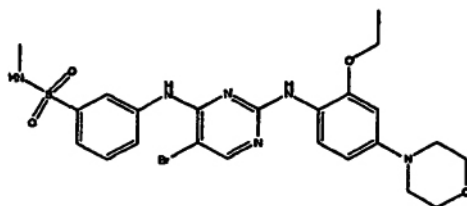
EM m/z 548,20 / 550,20 / 552,20 (M + 1)

382



EM m/z 548,20 / 550,20 / 552,20 (M + 1)

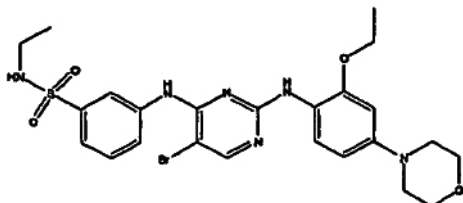
383



EM m/z 563,30 / 565,30 (M + 1)

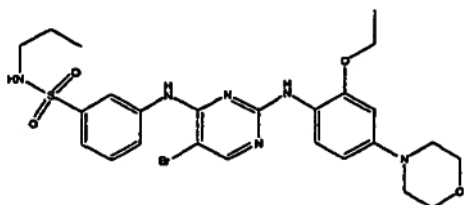
Número de
compuesto
384

Estructura



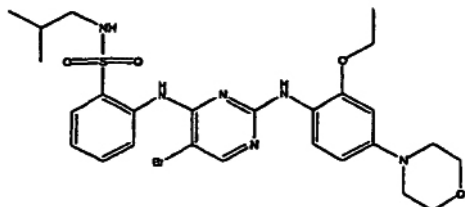
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 577,30 / 579,30 (M + 1)

385



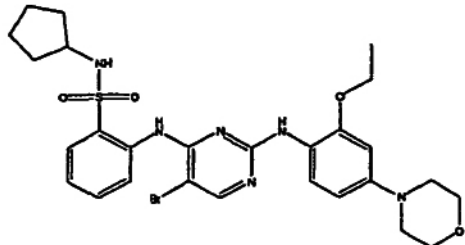
EM m/z 591,40 / 593,30 (M + 1)

386



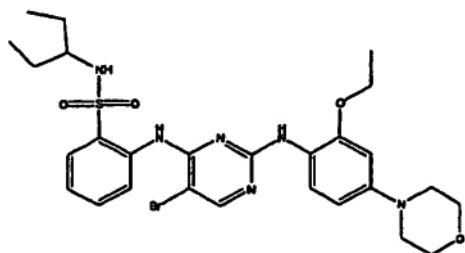
EM m/z 605,40 / 607,40 (M + 1)

387



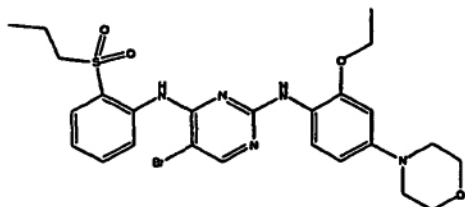
EM m/z 617,40 / 619,40 (M + 1)

388



EM m/z 619,40 / 621,40 (M + 1)

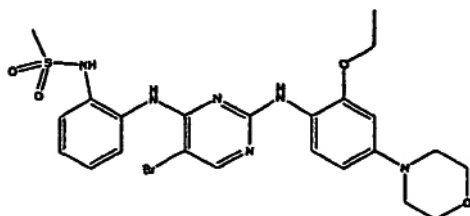
389



EM m/z 576,30 / 578,30 (M + 1)

Número de
compuesto
390

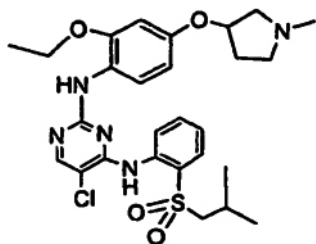
Estructura



Datos físicos

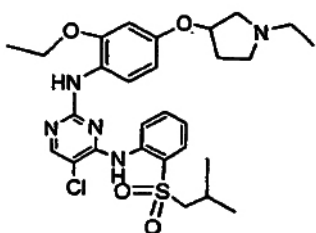
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 563,30 / 565,30 (M + 1)

391



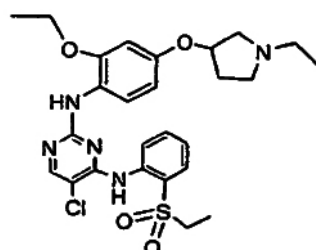
EM m/z 560,40 / 562,40 (M + 1)

392



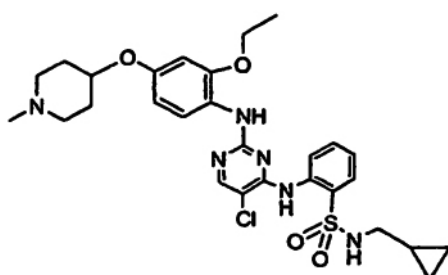
EM m/z 574,40 / 576,50 (M + 1)

393

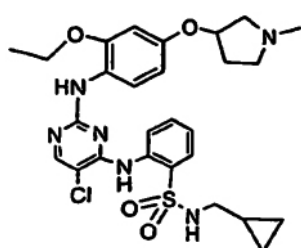


RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,07 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 12,67, 2,42 Hz, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,01-3,68 (m, 3H). 3,48-EM m/z 587,40 / 589,40 (M + 1)

394



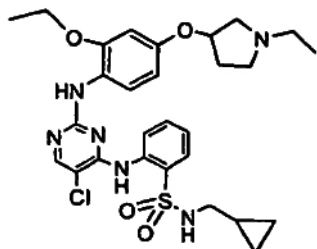
395



EM m/z 573,40 / 575,40 (M + 1)

Número de
compuesto
396

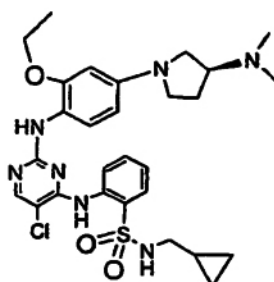
Estructura



Datos físicos

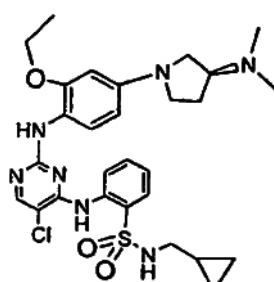
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 587,40 / 589,40 (M + 1)

397



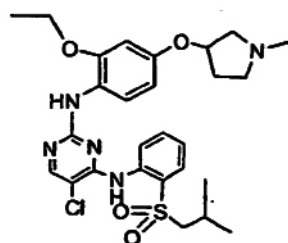
EM m/z 586,40 / 588,40 (M + 1)

398



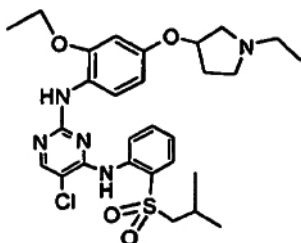
EM m/z 586,40 / 588,40 (M + 1)

399



EM m/z 560,40 / 562,40 (M + 1)

400

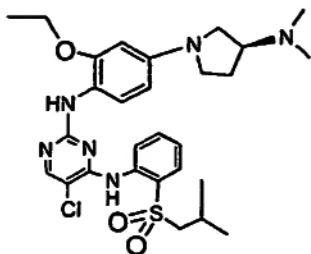


RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10,30 (s, a, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,90 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 7,91, 1,25 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 13,68, 2,49 Hz, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,04 (m, EM m/z 573,20 / 575,20 (M + 1)

Número de
compuesto
401

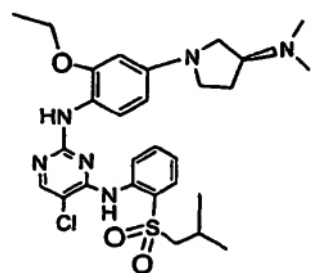
Estructura

Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)



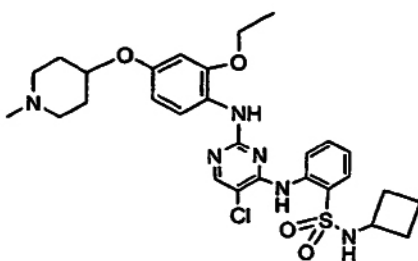
402

EM m/z 573,20 / 575,20 (M + 1)



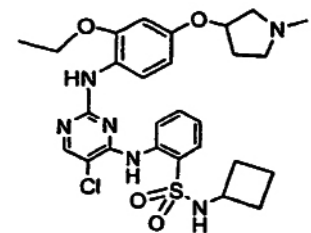
403

EM m/z 587,40 / 589,40 (M + 1)



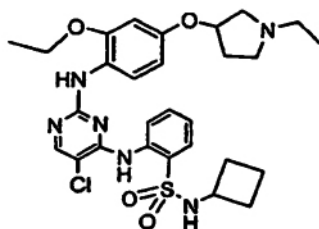
404

EM m/z 573,40 / 575,40 (M + 1)



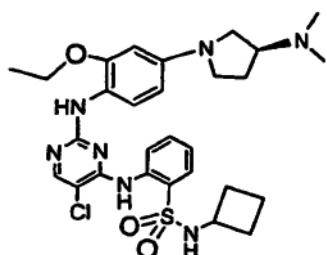
405

EM m/z 587,40 / 589,40 (M + 1)



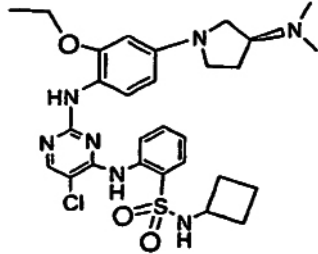
406

EM m/z 586,40 / 588,40 (M + 1)



Número de compuesto
407

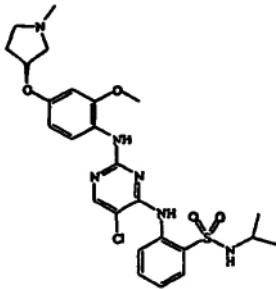
Estructura



Datos físicos

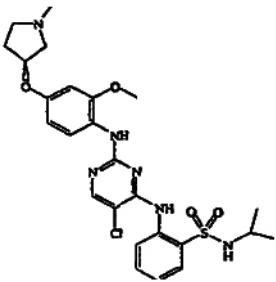
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 586,40 / 588,40 (M + 1)

408

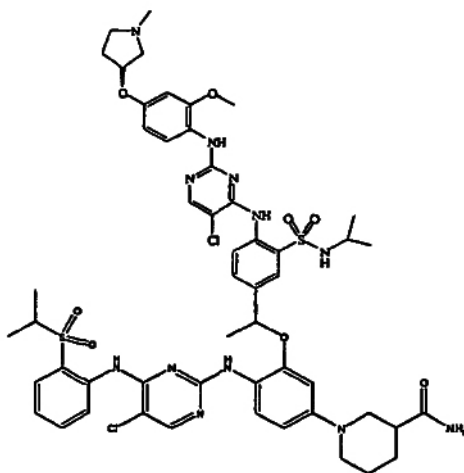


RMN ¹H 600 MHz (CD₃OD) δ 8,18 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 7,96, 1,21 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,82 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,40 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 0,89 (d, J = EM m/z 547,40 / 549,40 (M + 1)

409

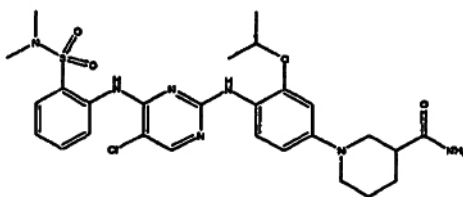


410
411



EM m/z 547,40 / 549,40 (M + 1)
EM m/z 587,50 / 589,40 (M + 1)

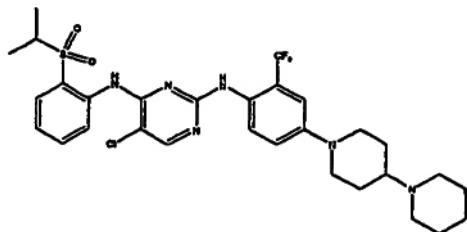
412



EM m/z 588,50 / 590,40 (M + 1)

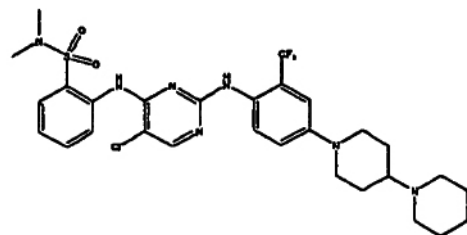
Número de
compuesto
413

Estructura



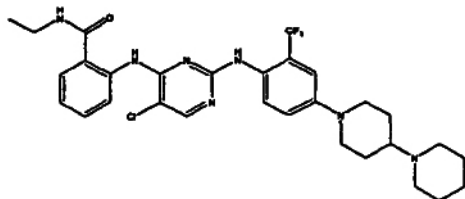
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 637,50 / 639,50 (M + 1)

414



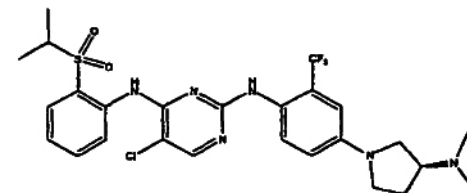
EM m/z 638,50 / 640,50 (M + 1)

415



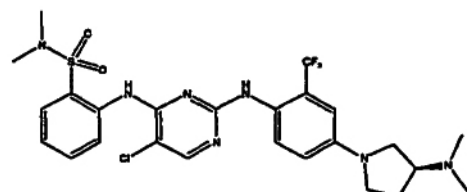
EM m/z 602,50 / 604,50 (M + 1)

416



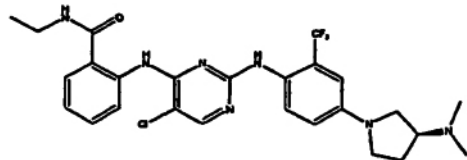
EM m/z 583,40 / 585,40 (M + 1)

417



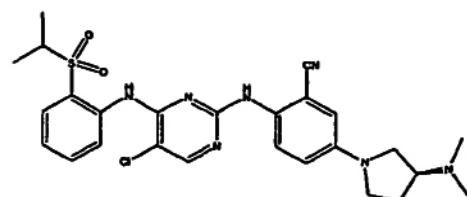
EM m/z 584,40 / 586,40 (M + 1)

418



EM m/z 548,40 / 550,40 (M + 1)

419



EM m/z 540,40 / 542,40 (M + 1)

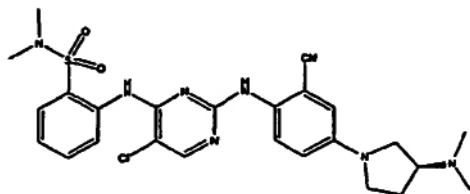
Número de
compuesto

Estructura

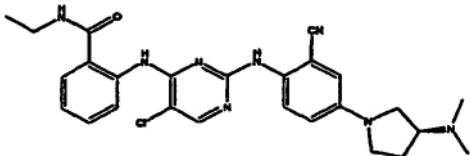
Datos físicos

RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 541,40 / 543,40 (M + 1)

420

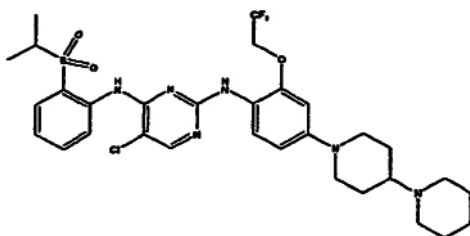


421



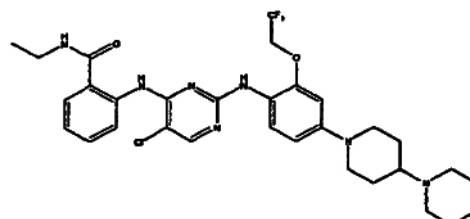
EM m/z 505,40 / 507,40 (M + 1)

422



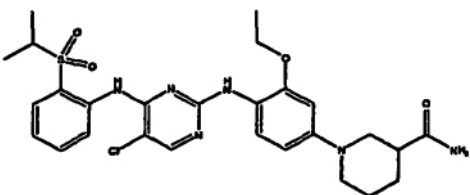
EM m/z 667,30 / 669,30 (M + 1)

423



EM m/z 632,30 / 634,30 (M + 1)

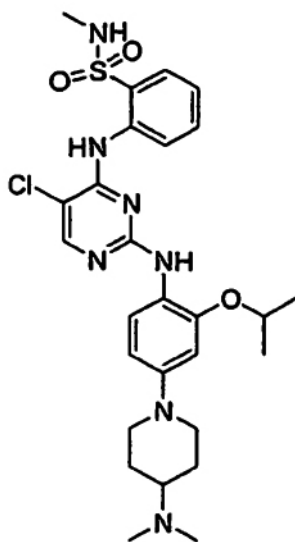
424



EM m/z 573,40 / 575,40 (M + 1)

Número de
compuesto
425

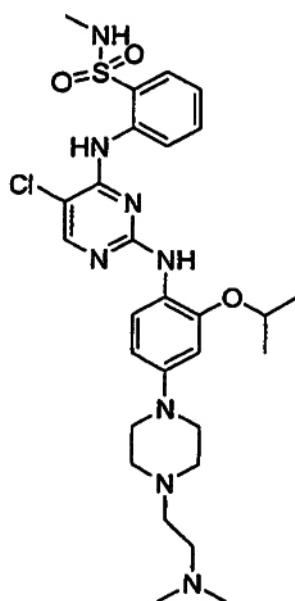
Estructura



Datos físicos

RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
 RMN ^1H 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,02 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 11,8, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,54, (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,56 (m, 4H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 6H). EM m/z 574,20 (M + 1).

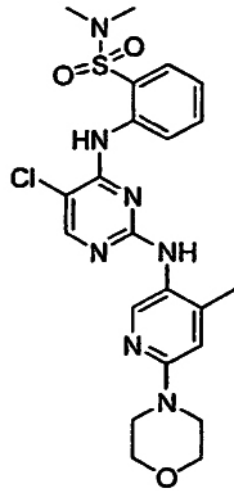
426



EM m/z 603,20 (M + 1).

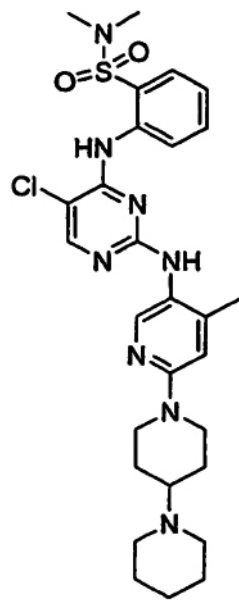
Número de
compuesto
427

Estructura



Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 504,20 (M + 1).

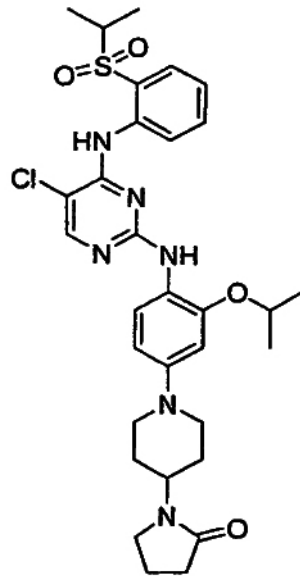
428



EM m/z 585,30 (M + 1).

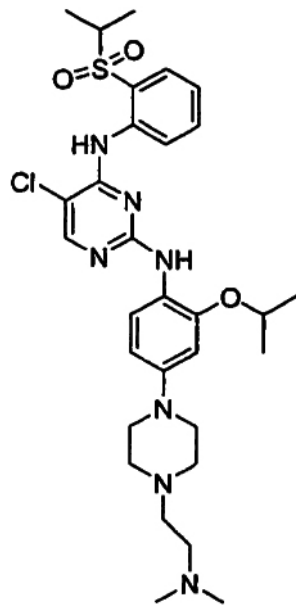
Número de
compuesto
429

Estructura



Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 627,20 (M + 1).

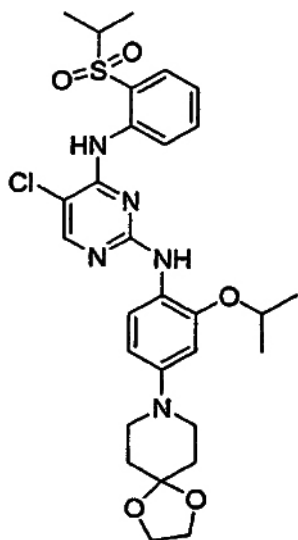
430



EM m/z 616,20 (M + 1).

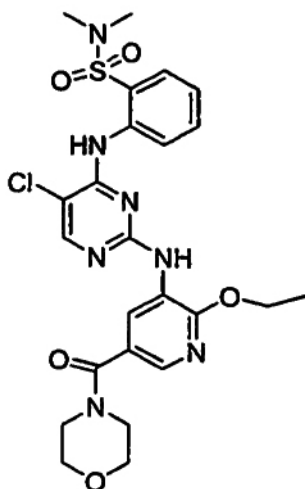
Número de
compuesto
431

Estructura



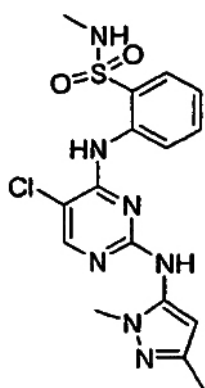
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 602,20 (M + 1).

432



EM m/z 562,10 (M + 1).

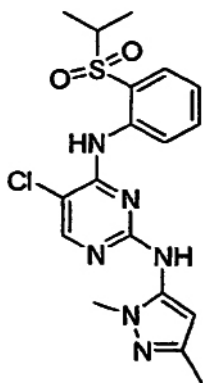
433



EM m/z 408,1 (M + 1).

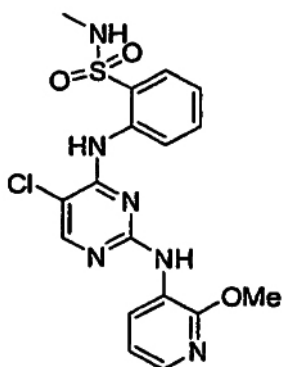
Número de
compuesto
434

Estructura



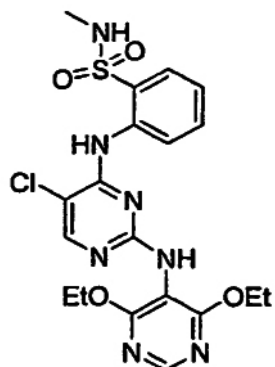
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 421,1 (M + 1).

435



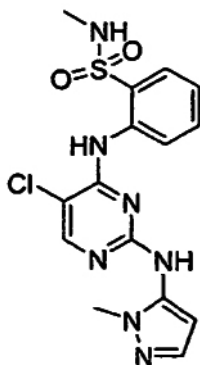
EM m/z 421,1 (M + 1).

436



EM m/z 480,10 (M + 1).

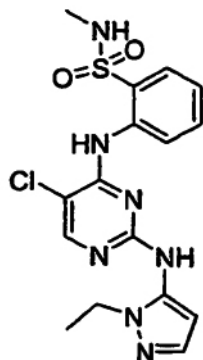
437



EM m/z 394,10 (M + 1).

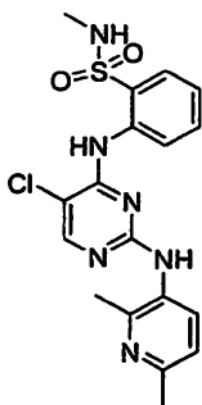
Número de
compuesto
438

Estructura



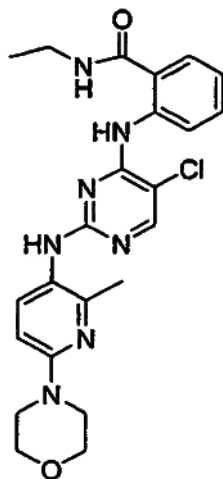
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 408,10 (M + 1).

439



RMN ^1H 400 MHz (CD $_3$ OD) δ 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,58 (s, 6H), 2,54 (s, 3H). EM m/z 574,20 (M + 1).

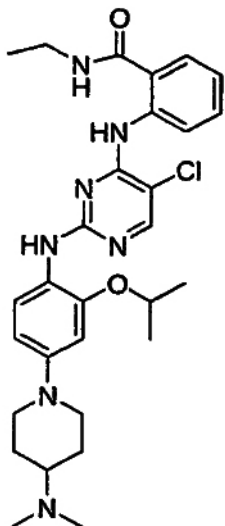
440



EM m/z 468,20 (M + 1).

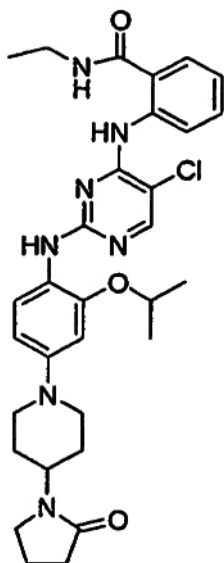
Número de
compuesto
441

Estructura



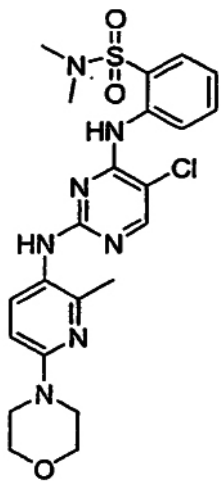
Datos físicos
RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o EM (m/z)
EM m/z 552,30 (M + 1).

442



EM m/z 592,30 (M + 1)

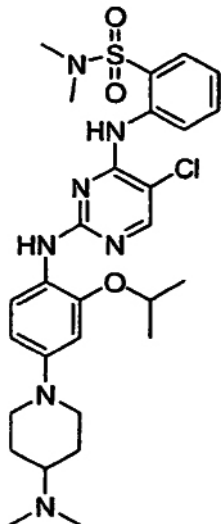
443



EM m/z 504,20 (M + 1)

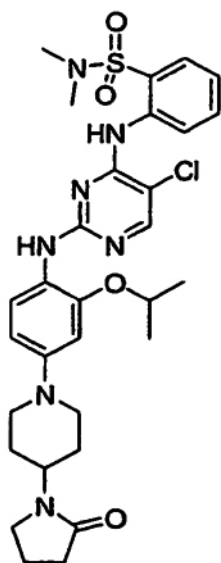
Número de
compuesto
444

Estructura



Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 588,30 (M + 1)

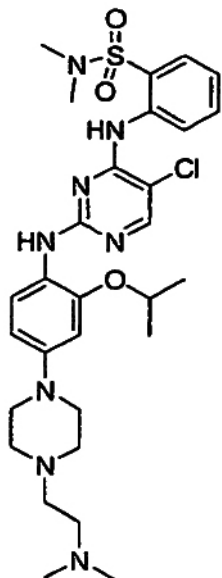
445



EM m/z 628,30 (M + 1)

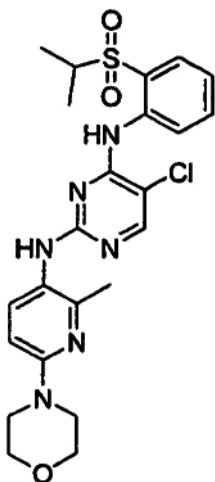
Número de
compuesto
446

Estructura



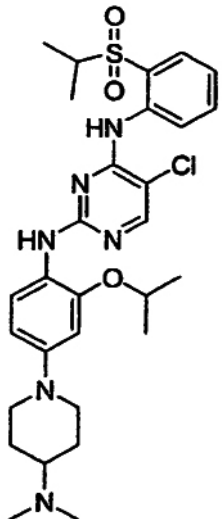
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 617,20 (M + 1)

447



EM m/z 503,20 (M + 1)

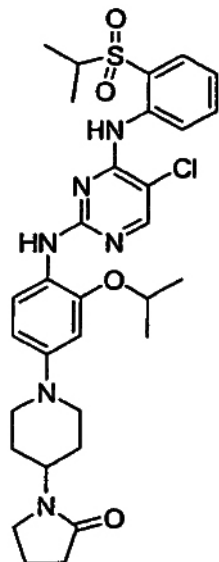
448



EM m/z 587,20 (M + 1)

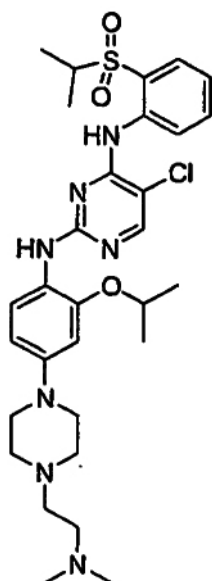
Número de
compuesto
449

Estructura



Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 627,30 (M + 1)

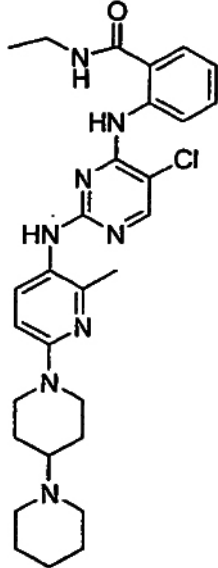
450



EM m/z 616,30 (M + 1)

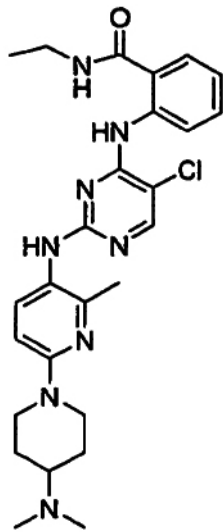
Número de
compuesto
451

Estructura



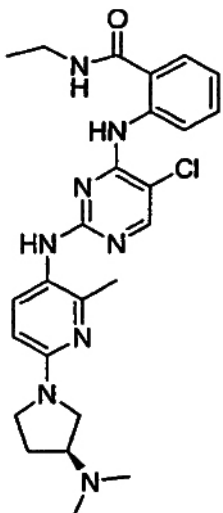
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 549,30 (M + 1)

452



EM m/z 509,30 (M + 1)

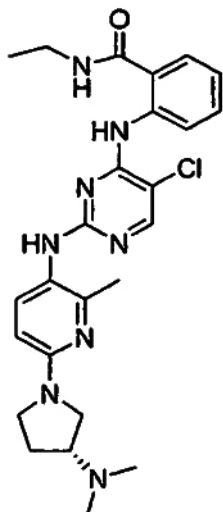
453



EM m/z 495,20 (M + 1)

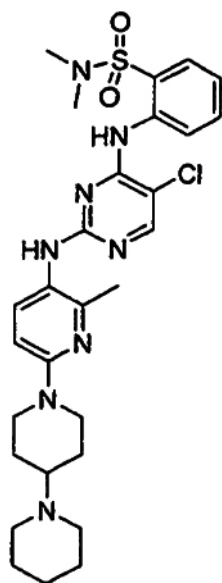
Número de
compuesto
454

Estructura



Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 495,20 (M + 1)

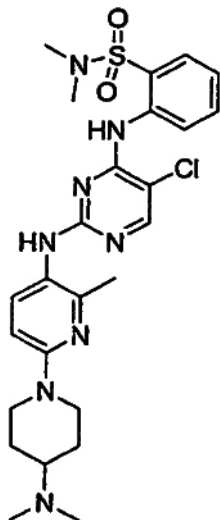
455



EM m/z 585,20 (M + 1)

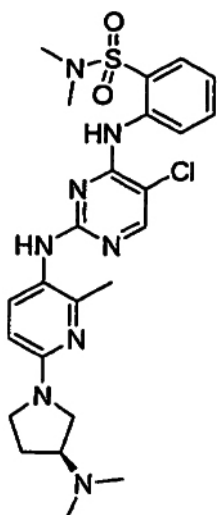
Número de
compuesto
456

Estructura



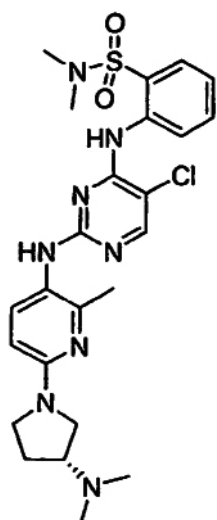
Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 545,20 (M + 1)

457



EM m/z 531,20 (M + 1)

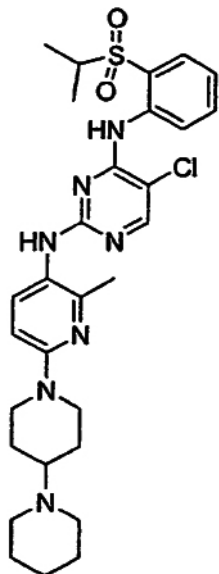
458



EM m/z 531,20 (M + 1)

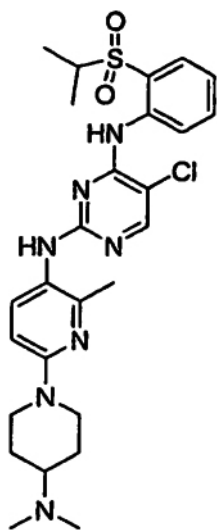
Número de
compuesto
459

Estructura



Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 584,30 (M + 1)

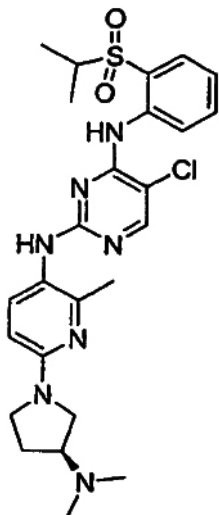
460



EM m/z 544,20 (M + 1)

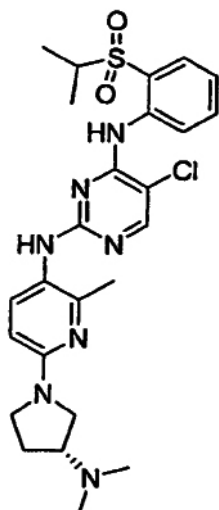
Número de
compuesto
461

Estructura



Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 530,20 (M + 1)

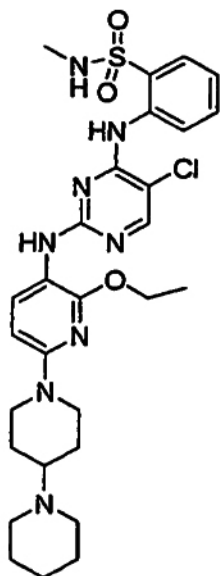
462



EM m/z 530,20 (M + 1)

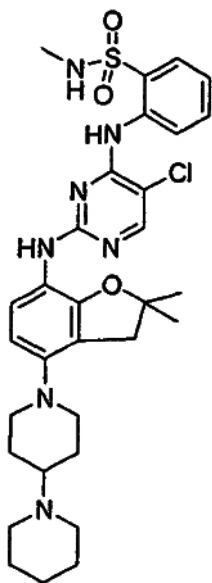
Número de
compuesto
463

Estructura



Datos físicos
RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) y/o EM (m/z)
EM m/z 601,30 (M + 1)

464



EM m/z 626,30 (M + 1)

Ejemplo 54: Ensayo de cinasas ZAP-70 libres de células

[0218] El ensayo de cinasas ZAP-70 se basa en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (FRET). Se incubó ZAP-70 80 nM con Lck 80 nM (proteína tirosina cinasa de linfocitos T linfoides) y ATP 4 μM en tampón cinasa ZAP-70 (Tris 20 mM, pH 7,5, Na₃VO₄ 10 μM, DTT 1 mM, MnCl₂ 1 mM, 0,01% de BSA, 0,05% de Tween-20) durante 1 hora a temperatura ambiente en un tubo de polipropileno siliconizado. Entonces se añade el inhibidor de Lck selectivo PP2 (1-terc-butil-3-(4-cloro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina; Alexis Biochemicals) (concentración final 1,2 μM) y se incubó durante otros 10 min. 10 μl de esta disolución se mezclan con 10 μl del péptido biotinilado LAT-11 (1 μM) como sustrato y 20 μl de diluciones seriadas de inhibidores y se incuban durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción de la cinasa se termina con 10 μl de una disolución de EDTA 10 mM en tampón de detección (Tris 20 mM, pH 7,5, 0,01% de BSA, 0,05% de Tween-20). Se añaden 50 μl de anticuerpo antifosfotirosina marcado con europio (Eu-PT66; concentración final 0,125 nM); y 50 μl de estreptavidina-alofococianina (SA-APC; concentración final 40 nM) en tampón de detección. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente la fluorescencia se mide en el contador Victor2 Multilabel (Wallac) a 665 nm. Los valores de referencia (control bajo) se obtienen en ausencia de muestras de prueba y ATP y

se restan de todos los valores. Las señales obtenidas en ausencia de muestras de prueba se toman como el 100% (control alto). La inhibición obtenida en presencia de compuestos de prueba se calcula como inhibición en porcentaje de control alto. La concentración de compuestos de prueba resultante con una inhibición del 50% (CI_{50}) se determina a partir de las curvas de dosis-respuesta. En este ensayo, los agentes de la invención tienen valores de CI_{50} en el intervalo de 10 nM a 2 μ M, preferentemente de 10 nM a 100 nM.

- [0219]** Se obtiene cinasa ZAP-70 recombinante del siguiente modo: un ácido nucleico que codifica ZAP-70 humano de longitud completa (GenBank nº L05148) se amplifica a partir de una biblioteca de ADNc de Jurkat por RT-PCR y se clona en el vector pBluescript KS (Stratagene, California, EE.UU.). La autenticidad del inserto de ADNc de ZAP-70 se valida por análisis de secuencias completo. Este plásmido donante se usa luego para la construcción de un vector de transferencia de baculovirus recombinante basado en el plásmido pVL1392 (PharMingen, California, EE.UU.) que además caracteriza una marca de hexahistidina en el extremo N. Tras la co-transfección con ADN vírico de AcNPV, 10 cepas aisladas víricas independientes se derivan mediante purificación en placa, se amplifican a pequeña escala y posteriormente se analizan para la expresión de ZAP-70 recombinante por transferencia Western usando un anticuerpo anti-ZAP-70 comercialmente disponible (clon 2F3.1, Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY, EE.UU.). Tras la amplificación adicional de una placa recombinante positiva se preparan cepas de virus valoradas y se usan para la infección de células Sf9 cultivadas en medio SF900 II libre de suero (Life Technologies, Basilea, Suiza) bajo condiciones optimizadas definidas. La proteína ZAP-70 se aísla del lisado de células Sf9 infectadas por cromatografía de afinidad sobre una columna Ni-NTA (Qiagen, Basilea, Suiza).
- [0220]** También está disponible ZAP-70 marcada con His recombinante de PanVera LLC, Madison, Wisconsin, EE.UU.

- [0221]** LAT-11 (ligador para la activación de linfocito T): el péptido biotinilado LAT-11 (biotina-EEGAPDYENLQELN) usado como sustrato en el ensayo de cinasas ZAP-70 se prepara en analogía a los procedimientos conocidos de la síntesis de péptidos. El grupo N-a Fmoc de Fmoc-Asn(Trt)-oximetil-4-fenoximetil-co(poliestireno-1%-divinil-benceno), contenido de Asn aprox. 0,5 mmol/g, se escinde usando piperidina, 20% en DMF. Cuatro equivalentes por grupo amino de Fmoc-aminoácido protegido en sus cadenas laterales [Asp(OtBu), Glu(OtBu), Asn(Trt), Gln(Trt) y Tyr(tBu)] se acoplan usando DIPCDI y HOBt en DMF. Después de completarse el ensamblaje de la cadena de péptidos el grupo protector Fmoc terminal se elimina con piperidina en DMF como antes. Luego se acopla ácido L(+)-biotinil-aminohexanoico al grupo amino terminal usando DIPCDI y HOBt en DMF usando cuatro equivalentes de los reactivos durante cuatro días a TA. El péptido se escinde del soporte de resina y todos los grupos protectores de la cadena lateral se eliminan simultáneamente usando un reactivo que consiste en 5% de sulfuro de dodecilmetil y 5% de agua en TFA durante dos horas a TA. Las partículas de resina se separan por filtración, se lavan con TFA y el producto se precipita en los filtrados combinados mediante la adición de 10 a 20 volúmenes de éter dietílico, se lava con éter y se seca. El producto se purifica por cromatografía sobre una columna de sílica de poro ancho C-18 usando un gradiente de acetonitrilo en 2% de ácido fosfórico acuoso. Las fracciones que contienen el compuesto puro se recogen, se filtran a través de una resina de intercambio aniónico (Biorad, forma de acetato AG4-X4) y se liofilizan dando el compuesto del título. EM: 1958,0 (M-H)¹

40 **Ejemplo 56: Ensayo celular de crecimiento tumoral independiente del anclaje**

- [0222]** Células 4T1 de carcinoma mamario de ratón (5×10^3) se siembran en placas Ultra low Attachment de 96 pocillos (nº 3474, Corning Inc.) en 100 μ l de medio Eagle modificado por Dulbecco que contiene 10% de SBF. Las células se cultivan durante 2 h y se añaden inhibidores a diversas concentraciones en una concentración final de 0,1% de DMSO. Después de 48 h, el crecimiento celular se ensaya con kit de recuento de células 8 (Wako Pure Chemical) que usa una sal de tetrazolio soluble en agua WST8. Se añaden veinte μ l de reactivo a cada pocillo y las células se cultivan adicionalmente durante 2 h. La densidad óptica se mide a 450 nm. Se determina la concentración de compuesto que provoca el 50% de inhibición del crecimiento.

50 **Ejemplo 59 Actividad *in vivo* en el modelo de xenoinjerto de ratón sin pelo:**

- [0223]** Ratones sin pelo BALB/c macho o hembra (5-8 semanas de edad, Charles River Japan, Inc., Yokohama, Japón) se mantienen bajo condiciones estériles con agua y alimento a voluntad. Los tumores se inducen por inyección subcutánea de células tumorales (línea celular epitelial humana MIA PaCa-2; Colección europea de cultivos celulares (ECACC), Salisbury, Wiltshire, RU, número de catálogo 85062806; línea celular de un varón caucásico de 65 años de edad; línea celular de carcinoma pancreático humano sin diferenciar) en el flanco derecho o izquierdo de ratones bajo anestesia Forene[®] (Abbott Japan Co., Ltd., Tokio, Japón). El tratamiento con el compuesto de prueba se empieza cuando los volúmenes de tumor medios alcanzaron aproximadamente 100 mm³. El crecimiento del tumor se mide dos veces por semana y 1 día después del último tratamiento determinando la longitud de dos ejes perpendiculares. Los volúmenes del tumor se calculan según procedimientos publicados (véase Evans y col., Brit. J. Cancer 45, 466-8, 1982). La eficacia antitumoral se determina como el aumento medio en el volumen de tumor de los animales tratados dividido entre el aumento medio en el volumen de tumor de los animales sin tratar (controles) y, después de la multiplicación por 100, se expresa como delta T/C [%]. La regresión del tumor

se informa como los cambios medios del volumen de tumor de los animales tratados divididos entre el volumen de tumor medio al principio del tratamiento y, después de la multiplicación por 100, se expresa como regresión [%]. El compuesto de prueba se administra diariamente por vía oral con o sin descanso de fármaco. Como alternativa a la línea celular MIA PaCa-2 también puede usarse otra línea celular del mismo modo, por ejemplo:

5

- la línea celular de carcinoma de mama 4T1 (número ATCC CRL-2539; véase también Cancer. 88(12 Supple), 2979-2988, 2000) con ratones BALB/c hembra (inyección en el panículo adiposo mamario).

[0224] Basándose en estos estudios, un compuesto de fórmula I según la invención muestra eficacia terapéutica especialmente contra enfermedades proliferativas sensibles a una inhibición de una tirosina cinasa.

10

Ejemplo 60: Comprimidos

[0225] Comprimidos que comprenden 50 mg de principio activo, por ejemplo, uno de los compuestos de fórmula I descritos en los Ejemplos 1 a 131, y que tienen la siguiente composición, se preparan de forma tradicional.

15

Composición:

[0226]

principio activo	50 mg
almidón de trigo	150 mg
lactosa	125 mg
ácido silícico coloidal	12,5 mg
talco	22,5 mg
estearato de magnesio	2,5 mg
Total:	362,5 mg

20

[0227] Preparación: El principio activo se mezcla con una parte del almidón de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se obliga a pasar por un tamiz. Otra porción del almidón de trigo se prepara en una pasta, en un baño de agua, con cinco veces la cantidad de agua y la mezcla en polvo se amasa con la pasta hasta que se obtiene una masa ligeramente plástica.

25

[0228] La masa plástica se comprime a través de un tamiz de aproximadamente 3 mm de tamaño de malla y se seca, y los gránulos secos resultantes se obligan de nuevo a pasar por un tamiz. Entonces, el resto del almidón de trigo, el talco y el estearato de magnesio se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos que pesan 145 mg y que tienen una muesca de rotura.

30

Ejemplo 61: Cápsulas blandas

[0229] Se preparan de forma tradicional 5000 cápsulas de gelatina blanda que comprende cada una 50 mg de principio activo, por ejemplo, uno de los compuestos de fórmula I descritos en los Ejemplos 1 a 131:

35

Composición:

[0230]

principio activo	250 g
Lauroglykol	2 litros

40

[0231] Preparación: el principio activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se muele en un pulverizador en húmedo a un tamaño de partícula de aprox. 1 a 3 µm. Entonces, porciones de 0,419 g de la mezcla se dispensan a cápsulas de gelatina blanda usando una máquina envasadora de cápsulas.

45

Resultados biológicos:

[0232]

Ejemplo	CI50 de FAK (nM)	CI50 de fos (µM)	CI50 del crecimiento (µM)	CI50 de la migración de linfocitos T (µM)	CI50 de IGF-1R (µM)
1,00	140	0,7	>10		
2,00	13	1,2			
3,01	44	0,34	>10		

Ejemplo	CI50 de FAK (nM)	CI50 de fos (µM)	CI50 del crecimiento (µM)	CI50 de la migración de linfocitos T (µM)	CI50 de IGF-1R (µM)
3,02	36	0,85	4		
3,03	9,1	0,14	0,8		
3,04	32	0,53	2		
3,05	21	0,17	2		> 10
3,06	13	0,11	2		
3,07	16	0,45	2		
3,08	74	0,3	6		
3,09	48	0,5	0,7		
3,10	52	0,95	>10		
3,11	9	0,04	0,3		0,2
3,12	5,4	0,01	1		
3,13	58	1,7	0,6		0,74
3,14	54	0,4	5		
3,15	7	0,02	0,8		0,94
3,16	48	1,1	3		
3,17	2,8	0,03	0,2		<0,08
3,18	130	1,5	9		
3,19	6,8	0,35	0,8		0,1
3,20	16	0,22	0,3		
3,22	120	0,9	2		
3,23	38	0,39	0,5		
3,24	64	3,5	5		
3,25	22	0,3	0,3		0,81
3,26	50	0,79	2		
3,28	43	0,71	0,7		
3,29	89	0,6	>10		
3,30	69	0,6	3		
3,31	13	1,1	5		
3,32	14	0,18	0,49	0,28	0,12
3,33	2,9	0,03	0,05	0,09	0,13
3,34	7	0,1	0,24	0,13	<0,08
3,35	13	0,02	0,17	0,8	3,55
3,36	43	1,8	2,8		
3,37	39	1,1	2,6		
3,38	64	1,7	3,8		
3,39	2	0,02	0,03	1	0,09
3,40	9	>10	0,9		
3,41	22	>10	0,43		
3,42	29	0,35	0,3		
3,43	5,6	0,2	0,11		0,27
3,44	11	0,05	0,09		0,09
3,45	0,9	0,02	0,02		
3,46	4	0,1	0,18	0,3	
3,47	1	0,1	0,06		
3,48	7	0,07	0,3		0,21
3,49	39	10	0,39		
3,50	13	0,12	1		1,19
3,51	29	0,2	0,4		0,41
3,52	29	0,42	2		

ES 2 380 206 T3

Ejemplo	CI50 de FAK (nM)	CI50 de fos (µM)	CI50 del crecimiento (µM)	CI50 de la migración de linfocitos T (µM)	CI50 de IGF-1R (µM)
3,53	6	0,07	0,21		
3,54	0,9	0,01	0,07		<0,08
3,55	34	>10	3		
3,56	28	0,53	0,15		
3,57	28	0,61	3		
3,58	21	0,08	0,3		0,14
3,59	95	1,2	>10		
3,60	90	0,93	2		
3,61	12	10	>10		
3,62	63	>10	>10		
3,63	27	>10	>10		
3,64	5	0,13	0,7	0,21	
3,65	8	0,08	0,1		0,15
3,66	1	0,08	0,07		0,25
3,67	6	0,38	0,39		
3,68	5,5	0,2	0,63	1	
3,69	4	0,2	0,11	0,58	
3,70	3,5	0,02	0,13		
3,71	11	0,05	0,08		
3,72	2,1	0,11	0,06		
3,73	11	0,03	0,29		1,63
3,74	15	0,1	0,15		
3,75	72	0,5	1,3		
3,76	15	0,29	1,3	0,7	
3,77	65	>10	3		
3,78	10	>10	0,22		
3,79	5	1,3	0,12		
3,80	12	0,22	0,45		5
3,81	21	0,52	0,98		>10
3,82	4,8	0,2	0,07		
3,83	20	0,08	0,32		0,68
3,84	10	1	0,08		
6,00	110	0,35	5		
7,00	5,3	0,21	0,47	0,04	0,19
7,01	4,7	0,6	0,54		0,19
7,02	7,5	0,1	0,36		0,77
7,03	2,9	0,3	0,39		0,27
7,04	5,2	1	0,29		
7,05	6,2	0,3	0,2		0,25
7,06	17	0,8	1,09	0,25	
7,07	4,1	0,9	0,18		
7,08	8,7	0,8	1		
7,09	8,2	1	0,85		
7,10	6,6	1	0,98		
7,11	2,5	0,6	1,2		0,77
7,12	1,9	0,9	1	0,3	0,62
7,13	5,5	0,8	1,22	1	
7,14	7,6	0,3	0,36		0,33
7,15	4,5	0,06	0,19		0,26

Ejemplo	CI50 de FAK (nM)	CI50 de fos (µM)	CI50 del crecimiento (µM)	CI50 de la migración de linfocitos T (µM)	CI50 de IGF-1R (µM)
7,16	6,4	0,2	0,42		
7,17	4,3	0,7	0,69		
7,18	6,2	0,5	0,7		
7,19	13		0,33		
7,20	2,5	>10	0,11		
7,21	3,3	>10	0,46		
7,22	25		0,48		
7,23	1,4		0,25		
7,24	5,1		0,09		
7,25	13	0,2	0,73		
7,25	2	>10	0,57		
7,26	4,1		0,15		
7,27	21	0,5	0,22		
7,28	34	1	0,15		
7,29	57	2	0,48		
7,30	2,1		0,3	1	
8,01	6,6	0,6	0,33		
8,02	2,4	0,5	0,99		
8,03	13	0,22	1		>10
8,04	8	>10	1,1		
9,01	22	0,36	1	0,6	
9,02	15	0,5	0,81		
9,03	18	0,1	0,37		
9,04	13	0,2	0,73		
9,05	22	0,36	1,6		0,6
9,06	23	3	0,4	0,3	
9,07	17	>10	0,26		
10,01	39	1	0,44		
10,02	26	0,9	1,06		
10,03	23	0,9	2,4		
11,01	9	0,7	0,85		
11,02	4,1	0,8	0,69		
11,03	26	0,41	0,1		
11,04	4,3	>10	3,2		
12,01	2,5	0,09	0,4	0,22	
12,02	1,6		0,05		
12,03	2,3		0,25		
12,04	1,1		0,14		
12,06	2,6				
13,01	65		0,81		
14,01	19	0,2	1,47	0,28	
14,02	190	2	1,1	1	
14,03	30	10	1,01		
14,04	18		0,54		
14,05	37	>10	1		
14,06	63	10	1,11		
14,07	7,5	0,2	1,4		
15,01	15	10	0,47		
15,02	21	>10	0,66		

ES 2 380 206 T3

Ejemplo	CI50 de FAK (nM)	CI50 de fos (µM)	CI50 del crecimiento (µM)	CI50 de la migración de linfocitos T (µM)	CI50 de IGF-1R (µM)
15,03	44	2	1,67		
16,01	44	>10	4		
16,02	6	>10	0,6		
16,03	21	3	>10		
16,04	9,5	>10	0,92		
16B	11	3	7		
16,C	28	0,9	>10		
18,01	19	>10	1,29		
19,01	<1	0,2	0,3	0,29	1,41
19,02	1,6	0,13	0,38	-	0,91
19,03	<1	0,3	0,09		0,64
19,04	1,6	0,2	0,34		0,14
19,05	1,8	0,2	0,67	0,07	0,47
19,06	5	1	0,7		
19,07	2,1	0,3	0,11		
19,08	3,2	0,03	0,4	0,29	0,13
19,09	1,3	0,17	0,39	0,3	0,48
19,10	1,3	0,06	0,56		1,02
19,11	38	>10	2		
19,12	9	>10	0,7		0,63
19,13	2,5	0,3	1,1		
19,14	2,6	0,4	1,13		0,44
19,15	3,1	0,5	0,36		
19,16	2,3	0,7	1,1		
19,17	1	>10	0,17		
19,18	7	0,13	0,87		
19,19	5,7		0,4		
19,20	1,6	0,03	0,07		0,23
19,21	84	>10	1,71		
19,22	3,4	0,12	0,51		
19,23	6,4	0,7	0,71		
19,24	1,8	0,05	0,12		
19,25	7,2	1	0,49		0,24
19,26	6,1	0,1	0,3		
19,27	1,5	0,3	0,4		
19,28	4,8	0,1	0,12	0,3	0,46
19,29	1,9				
19,30	<1	0,06	0,1		
19,31	1,8	0,4	0,38		
19,32	1,4	0,2	0,31		
20,01	10	0,3	0,18	0,25	0,7
20,02	9	0,12	0,17	0,75	0,52
20,03	42	0,4	2,5		2,78
20,04	23	0,58	1,9		
20,05	6,8	0,87	1,46		
20,06	5	0,36	0,14	49	
20,07	3	0,1	0,05		0,38
20,08	6,8	0,17	0,05	0,29	
20,09	2	0,3	0,01		

Ejemplo	CI50 de FAK (nM)	CI50 de fos (µM)	CI50 del crecimiento (µM)	CI50 de la migración de linfocitos T (µM)	CI50 de IGF-1R (µM)
20,10	2	0,1	0,02		
20,11	26	2	0,4		
20,12	9,5				
20,13	6,3		0,04		
20,14	33		0,32		
20,15	14	0,4	0,97	0,3	
20,16	7,5		0,06		
20,17	2		0,14		
20,18	15		0,81		
20,19	28		0,21		
20,20	3,12				0,1
20,21	26	3	0,68		
20,22	8	>10	0,19		
20,23	30	0,49	3		
20,24	19	0,48	2		
20,25	6,2	0,21	0,06		
20,26	5,3	0,76	0,27		
20,27	12	0,85	0,05		0,29
20,28	9,2	0,17	0,08		0,42
20,29	6,1	0,2	0,05		0,31
20,30	7,6	0,3	0,08		0,67
20,31	39		0,5		
20,32	13		0,11		
20,33	2,5		0,38		
20,34	13	1	0,12		
20,35	8,7	0,09	0,09		0,15
21,01	1	0,07	0,19		0,47
21,02	8,5	0,33	>10		
21,03	1,7	0,3	0,3		
21,04	1,8	0,05	0,3		
22,01	43	>10	>10		
22,02	26	1	3		
22,03	6,6	0,09	0,15		0,26
23,01	3,4	0,6	0,2	0,63	0,53
23,02	1,5	0,2	0,4		0,8
23,03	1,7	1	1,12		0,82
23,04	1,2	0,9	1,07		0,6
23,05	1,9	>10	0,59		
23,06	16	1	0,57		
23,07	2,1	3	0,84		
23,08	6,7	0,3	0,49		
23,09	2,1	0,2	0,28		
24,01	3,6	0,11	0,44		0,05
24,02	2,1	0,5	0,11		0,39
24,03	1	0,3	1,08		
25,01	8,5	3	1		
25,02	3	0,4	0,13		0,64
26,01	4,4	0,05	0,35		0,29
26,02	1,9	0,03	0,12	0,09	0,39

ES 2 380 206 T3

Ejemplo	CI50 de FAK (nM)	CI50 de fos (µM)	CI50 del crecimiento (µM)	CI50 de la migración de linfocitos T (µM)	CI50 de IGF-1R (µM)
26,03	1,4	0,1	0,13		0,23
26,04	4,9	0,05	0,43	0,29	1,16
26,05	2,1	0,09	0,23		1,5
26,06	4,4	0,1	0,35		
26,07	11	0,5	0,95		
26,08	2,9	0,01	0,18		
26,09	2,3	0,04	0,22		
26,10	2	0,01	0,14		
26,11	4,4	0,4	0,78	0,5	
26,12	3,7	0,2	0,19		
26,13	1,6	0,2	0,44		
26,14	5		0,19		
26,15	6,9	1,2	0,08		0,07
26,16	9	0,32	2		
26,17	17	0,3	0,1	0,26	
26,18	1,3	6	1,17		
26,19	9,2	0,43	0,79		
26,20	10	0,14	0,22	0,6	0,49
26,21	1,1	0,1	0,49		
26,22	<1	0,1	0,28		
26,23	1,4	0,3	0,09	0,3	0,18
26,24	1	0,5	0,48	0,9	
26,25	<1	0,6	0,73	0,3	
26,26	1,9	0,2	0,07		0,34
26,27	4,8	0,6	1,49		
26,28	2,1	0,5	1,52		
26,29	<1	0,31	0,26		
26,30	4,4	1	0,76		
26,31	2	0,3	0,16		
26,32	1,6		0,05	0,6	
26,33	4		0,06	0,23	
26,34	7		0,1	0,25	
26,35	4,5		0,05	0,3	
26,36	1,9		0,07	0,09	
26,37	<1				
26,38	<1				
26,39	3,1				
27,01	14	0,06	0,47		
27,02	5,1	0,5	1,1		
27,03	6,3	>10	0,56		
27,04	11	0,1	0,27		
27,05	8,2	0,04	0,3		
27,06	1	0,08	0,31		
27,07	5,5	2	0,57		
27,08	9,3	0,6	0,75		
27,09	4,2	0,5	0,36		
28,01	12	0,3	0,46		0,3
28,02	1,9	0,08	0,44		3,71
28,03	7,4	0,07	0,29		

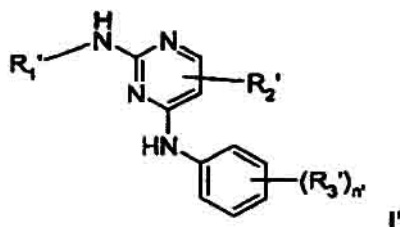
ES 2 380 206 T3

Ejemplo	CI50 de FAK (nM)	CI50 de fos (µM)	CI50 del crecimiento (µM)	CI50 de la migración de linfocitos T (µM)	CI50 de IGF-1R (µM)
28,04	7,5	0,3	0,3		
28,05	6,7	0,1	0,12		1,39
28,06	17	0,6	0,56		
28,07	47	3	>10		
28,08	4,6	0,4	0,37		
28,09	3,1	0,5	0,36		
28,10	20	3	1,85		
28,11	4,2	0,5	0,63		
28,12	3,2	0,3	0,43		0,1
28,13	7,8	0,1	0,55	0,29	
28,14	3	0,1	1,44		
28,15	10	0,5	0,69		
28,16	11	0,11	1	0,6	
28,17	15	0,16	1,9		
28,18	9,1	>10	2,03		
28,19	3,7	0,5	0,14		
28,20	4,4	2	0,4		
28,21	1,3	0,1	0,23		
28,22	1,3	0,1	0,3		
28,23	5,9	0,5	0,28		
28,24	2,9	0,2	0,09		2,57
28,25	3,9	0,04	0,13		
28,26	6,6	0,2	0,57		
28,27	2,4	0,3	0,42	0,5	
28,28	5,2	0,4	0,52	1	
28,29	11	0,4	0,36		
28,30	2,3	0,9	0,11		
28,31	7,4	0,06	1,06		
29,01	13	0,7	2,2		0,09
29,02	3,3	0,7	1,1		
29,03	5,6	0,1	0,99		
30,01	22	0,2	0,89		
30,02	12	0,2	0,47		
30,03	19	0,5	0,68		
30,04	25	0,3	0,99		
30,05	8,5	2	0,29		
30,06	15	1	1,03		
30,07	8,8	0,6	0,47		
31,01	30	>10	1,6		
31,02	31	0,28	0,29		0,42
32,01	4,1	0,1	0,29		
32,02	5,9	0,05	0,37		0,12
33,01	2,5	0,08	0,25		
33,02	5,2	0,06	0,25		0,1
34,01	8	0,1	0,37		0,28
34,02	11	0,08	1,17		
34,03	33	0,19	2,25		
34,04	13	>10	1,22		
34,05	51	0,36	5,1		

Ejemplo	CI50 de FAK (nM)	CI50 de fos (μM)	CI50 del crecimiento (μM)	CI50 de la migración de linfocitos T (μM)	CI50 de IGF-1R (μM)
34,06	14	>10	3		
34,07	27	>10	2,7		
34,08	8,7	>10	1,9		
35,01	6,8	>10	1,43		
35,02	6,1	0,7	0,23		
51,00	8,1	0,013	0,19		0,2
52,00	13	0,2	0,41		<0,08

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I'



5 en la que:

n' se selecciona de 1 y 2;

R'₂ se selecciona de hidrógeno y halo;

10 R'₃ se selecciona de -S(O)₀₋₂NR'₅R'₆, -S(O)₀₋₂R'₆, -NR'₅S(O)₀₋₂R'₆ y -C(O)NR'₅R'₆; en las que R'₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R'₆ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₁₂, y

R'₁ se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazolilo y pirimidinilo; en la que cualquier R'₁ está sustituido con 3 radicales independientemente seleccionados de etoxi, etilo, propilo, metilo, t-butilo, trifluorometilo, nitrilo, ciclobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, isobutiloxi, t-butiloxi, isopropiloxi, metil-amino-carbonilo, ciclopropil-metoxi, dimetilamino-propil-amino, metoxi-etoxi, -X'R'₄, -C(O)R'₄ y -OX'R'₄; en la que X' es un enlace, metileno o etileno; R'₄ se selecciona de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, azepanilo y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo; en la que R'₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, isopropilo, acetilo, acetyl-metil-amino, 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino, etil-metil-amino-etoxi, dietil-amino-etoxi, amino-carbonilo, etilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con metilo o etilo, morfolino, dimetilamino, dimetilamino-propil-amino, metil-amino y etil-amino;

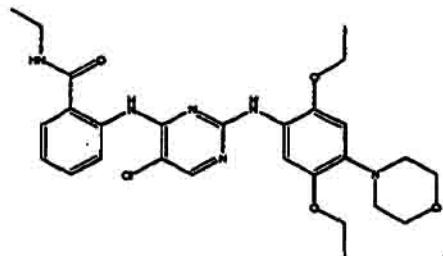
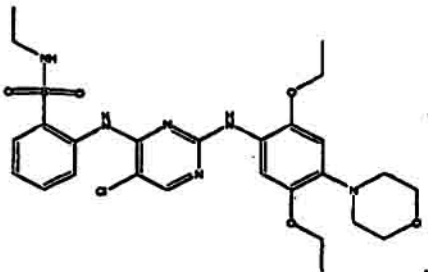
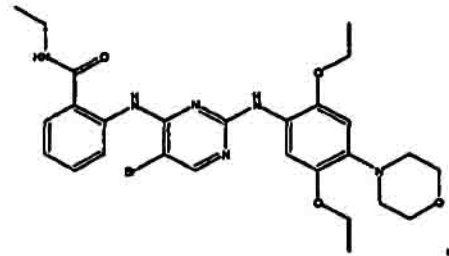
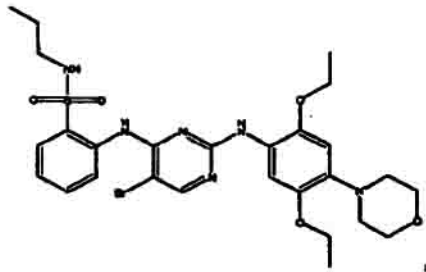
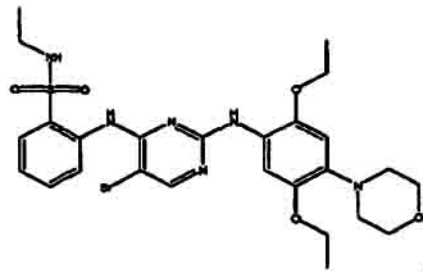
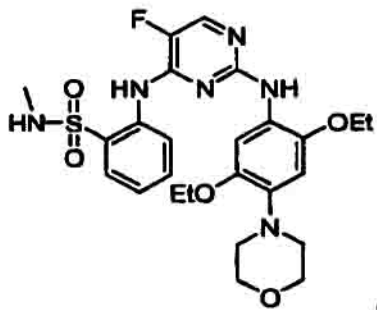
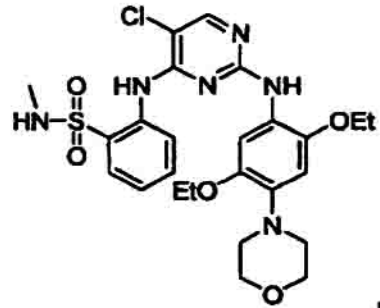
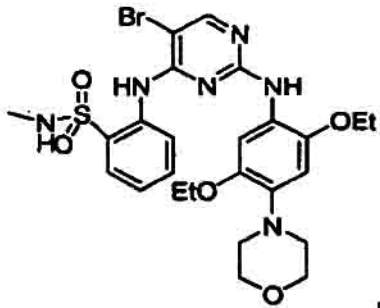
con la condición de que no incluya el siguiente compuesto:

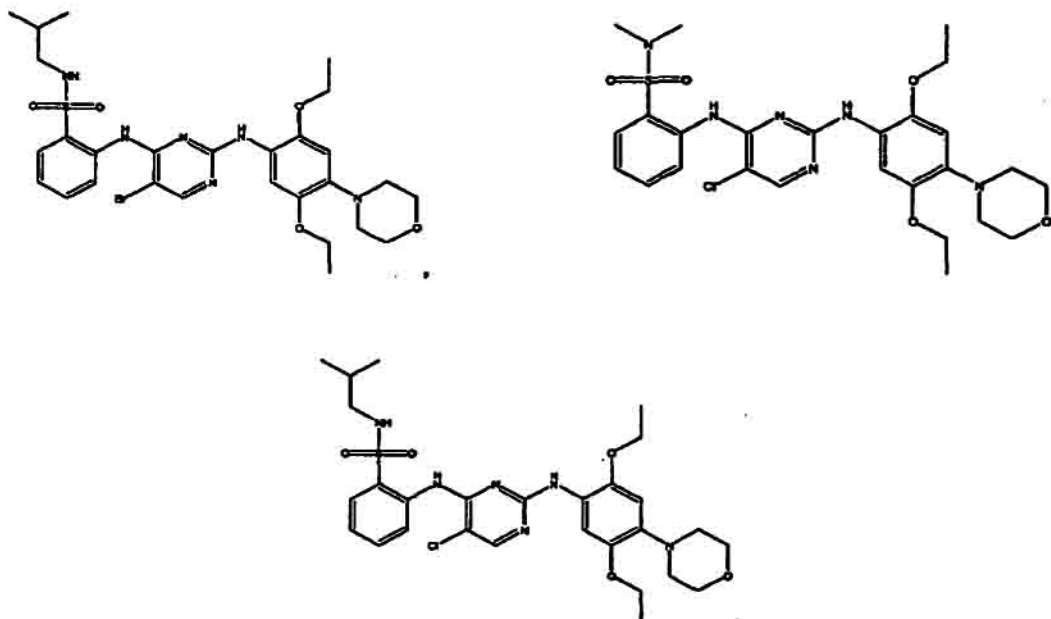


25

2. Un compuesto de fórmula I' según la reivindicación 1 en el que R'₂ se selecciona de hidrógeno y halo; y R'₃ se selecciona de dimetil-sulfamoilo, isobutil-sulfamoilo, metil-sulfamoilo, etil-sulfamoilo, propil-sulfonilo, etil-amino-carbonilo, 1-etil-propil-sulfamoilo, ciclopentil-sulfamoilo, isopropil-sulfamoilo, ciclohexil-sulfonilo, ciclopropil-metil-sulfamoilo, ciclobutil-sulfamoilo, isopropil-sulfonilo.

3. Un compuesto de fórmula I' según la reivindicación 1 seleccionado de





4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como principio activo junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente
5 aceptables.
5. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunitario.
- 10 6. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más principios activos adicionales, siendo dicho principio activo adicional útil en el tratamiento de enfermedades neoplásicas o trastornos del sistema inmunitario.
7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que responde a inhibición de FAK y/o ALK y/o ZAP-70 y/o IGF-IR, en el que la enfermedad que va a tratarse se selecciona de enfermedades proliferativas.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable
20 del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades proliferativas.
9. El uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad proliferativa que va a tratarse se selecciona de un tumor de mama, renal, de próstata, colorrectal, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronal, de pulmón, uterino y tumores gastrointestinales, además de osteosarcomas y melanomas.
25
10. El uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad que va a tratarse es una enfermedad inmunitaria.
11. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente
30 aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastorno inflamatorio y/o inmunitario.
12. Uso según la reivindicación 11, en el que el trastorno inflamatorio y/o inmunitario se selecciona de rechazo de trasplante, alergia y trastornos autoinmunitarios mediados por células inmunitarias que incluyen linfocitos
35 T, linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, mastocitos y eosinófilos.