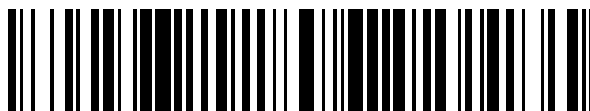


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 885**

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)
C07D 405/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2004 E 10009414 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2275413**

54 Título: **2,4-Di(fenilamino)pirimidinas útiles para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y de trastornos inflamatorios y del sistema inmune**

30 Prioridad:

14.03.2003 GB 0305929
15.08.2003 GB 0319227
24.09.2003 GB 0322370

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

GARCIA-ECHEVERRIA, CARLOS;
KANAZAWA, TAKANORI;
KAWAHARA, EIJI;
MASUYA, KEIICHI;
MATSUURA, NAOKO;
MIYAKE, TAKAHIRO;
OHMORI, OSAMU y
UMEMURA, ICHIRO

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 409 885 T3

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

DESCRIPCIÓN

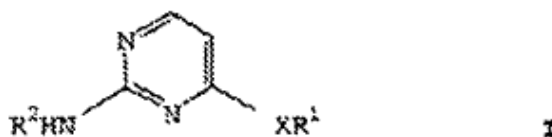
2,4-Di(fenilamino)pirimidinas útiles para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios y del sistema inmune

5

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

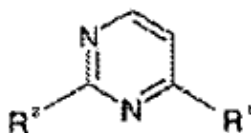
[0002] El documento WO 03/018021 A1 describe derivados de pirimidinilo 2,4-disustituídos según la fórmula (I) para utilizar como agentes anticancerosos.

10



[0003] El documento WO 01/60816 A1 describe derivados de pirimidinilo 2,4-disustituídos según la fórmula siguiente para utilizar como inhibidores de quinasas en el tratamiento de enfermedades.

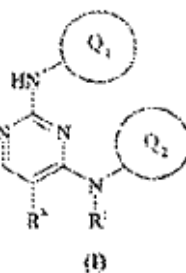
25



[0004] El documento WO 00/39101 A1 describe compuestos de pirimidina de fórmula (I) para utilizar como agentes anticancerosos.

35

40

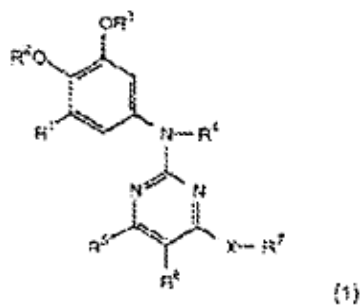


45

[0005] El documento WO 97/19065 A1 describe 2-anilopirimidinas sustituidas de fórmula (1) para utilizar como inhibidores de proteína quinasa y en el tratamiento de enfermedades.

50

55

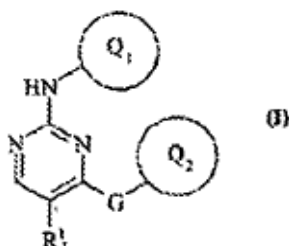


[0006] El documento WO 01/64655 A1 describe 2,4-di(hetero-)arilamino (-oxi)-5-sustituidas pirimidinas de fórmula (I) como agentes antineoplásicos.

5

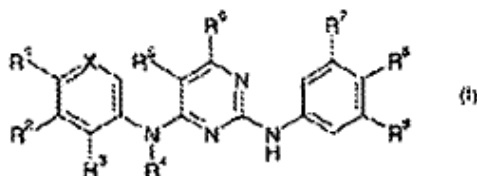
10

15



[0007] El documento WO 03/078404 A1 describe derivados de pirimidina de fórmula (I) para utilizar en trastornos en los que la inhibición de ZAP-70 y/o Syk juega un papel o están causados por un malfuncionamiento de las cascadas de señales conectadas con FAK.

25



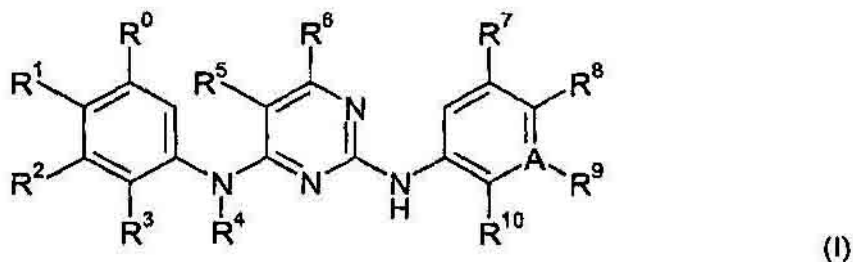
30

[0008] Más particularmente, la presente invención proporciona en un primer aspecto, un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1. En el presente documento se describen en general compuestos de fórmula I

35

40

45



en la que

cada uno de R^0 , R^1 , R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_8 , aril C_5-C_{10} -alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 -alquilo C_1-C_8 , aminoalquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , arilo C_5-C_{10} no sustituido o sustituido, heterociclilo de 5 ó 6 miembros no sustituido o sustituido que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, hidroxi, alcoxi C_1-C_8 , hidroxialcoxi C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 -alcoxi C_1-C_8 , haloalcoxi C_1-C_8 , aril C_5-C_{10} -alcoxi C_1-C_8 no sustituido o sustituido, heterocicliloxi no sustituido o sustituido, o heterociclilalcoxi C_1-C_8 no sustituido o sustituido, amino no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_8 -tio, alquil C_1-C_8 -sulfinilo, alquil C_1-C_8 -sulfonilo, aril C_5-C_{10} -sulfonilo, halógeno carboxi, alcoxi carbonilo C_1-C_8 , carbamoilo no sustituido o sustituido, sulfamoilo no sustituido o sustituido, ciano o nitro; o R^0 y R^1 , R^1 y R^2 , y/o R^2 y R^3 forman juntos 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 entre N, O y S;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halógeno, carboxi, alcoxi-carbonilo C₁-C₈, carbamoilo no sustituido o sustituido, ciano, o nitro;

5 cada uno de R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ es independientemente alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₈, aril C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, aminoalquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ no sustituido o sustituido, heterociclilo de 5 ó 6 miembros no sustituido o sustituido que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, hidroxil, alcoxi C₁-C₈, hidroxialcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, aril C₅-C₁₀-alcoxi C₁-C₈ no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, o heterociclilalcoxi C₁-C₈ no sustituido o sustituido, amino no sustituido o

10 sustituido, alquil C₁-C₈-tio, alquil C₁-C₈-sulfino, alquil C₁-C₈-sulfonilo, aril C₅-C₁₀-sulfonilo, halógeno carboxi, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo no sustituido o sustituido, sulfamoilo no sustituido o sustituido, ciano o nitro; en la que R⁷, R⁸ y R⁹ independientemente entre sí también pueden ser hidrógeno;

15 o R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁸, y/o R⁹ y R¹⁰ forman juntos 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 entre N, O y S;

A es C o N, lo más preferiblemente C;

y sales de los mismos.

20 **[0009]** Los términos generales usados anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento tienen preferentemente, salvo que se indique lo contrario, los significados siguientes en el contexto de esta memoria descriptiva:

Cuando los compuestos, las sales y similares se usan en plural, éstos también se refieren a un solo compuesto, sal o similar.

25

[0010] Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S), preferentemente en la configuración (R) o (S). Por lo tanto, los compuestos pueden estar presentes en forma de mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferentemente en forma de diaestereoisómeros enantioméricamente puros.

30

[0011] La invención también se refiere a los posibles tautómeros de los compuestos de fórmula I.

[0012] Alquilo C₁-C₈ denota un radical alquilo que presenta entre 1 y hasta 8, especialmente hasta 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificaciones simples o múltiples; 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.

35

[0013] Alqueno C₂-C₈ denota un radical alqueno que presenta entre 2 y hasta 8, especialmente hasta 5 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificaciones simples o múltiples; preferentemente, alqueno C₂-C₈ es penteno, tal como 3-metil-2-buten-2-ilo, buteno, tal como 1- o 2-butenilo o 2-buten-2-ilo, propeno, tal como 1-propeno o alilo, o vinilo.

40

[0014] Alquino C₂-C₈ denota un radical alquino que presenta entre 2 y hasta 8, especialmente hasta 5 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados; preferentemente, alquino C₂-C₈ es propino, tal como 1-propino o propargilo, o acetileno.

45

[0015] Cicloalquilo C₃-C₈ denota un radical cicloalquilo que presenta entre 3 y hasta 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, preferentemente ciclopropilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

50

[0016] Alcoxi C₁-C₈ es, en especial, metoxi, etoxi, isopropiloxi o terc-butoxi.

[0017] Hidroxialquilo C₁-C₈ es, en especial, hidroximetilo, 2-hidroxietilo o 2-hidroxipropilo.

55 **[0018]** Hidroxialcoxi C₁-C₈ es, en especial, 2-hidroxietoxi o 3-hidroxipropoxi.

[0019] Alcoxi-C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈ es, en especial, 2-metoxietoxi.

[0020] Alcoxi-C₁-C₈-alquilo-C₁-C₈ es, en especial, metoximetilo, 2-metoxietilo o 2-etoxietilo.

- [0021]** Halógeno es preferentemente flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.
- [0022]** Haloalquilo C₁-C₈ es preferentemente cloroalquilo C₁-C₈ o fluoroalquilo C₁-C₈, especialmente 5 trifluorometilo o pentafluoroetilo.
- [0023]** Haloalcoxi C₁-C₈ es preferentemente cloroalcoxi C₁-C₈ o fluoroalcoxi C₁-C₈, especialmente trifluorometoxi.
- 10 **[0024]** Alcoxi-C₁-C₈-carbonilo es, en especial, terc-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.
- [0025]** Carbamoilo no sustituido o sustituido es carbamoilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈- 15 alquilo C₁-C₈, aril-C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ no sustituido o sustituido, o aminoalquilo C₁-C₈ o carbamoilo, en el que los sustituyentes y el átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo representan heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende adicionalmente 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y es preferentemente carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetil-carbamoilo, propilcarbamoilo, hidroxietilmetil-carbamoilo, di(hidroxietil)carbamoilo, dimetilaminoetil-carbamoilo, o 20 pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, N-metil-piperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, especialmente carbamoilo o dimetilcarbamoilo.
- [0026]** Sulfamoilo no sustituido o sustituido es sulfamoilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo C₁-C₈, aril- 25 C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ no sustituido o sustituido, o aminoalquilo C₁-C₈ o sulfamoilo, en el que los sustituyentes y el átomo de nitrógeno del grupo sulfamoilo representan heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende adicionalmente 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y es preferentemente sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo, ciclopropilmetilsulfamoilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfamoilo, dimetilaminoetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, 30 hidroxietilmetilsulfamoilo, di(hidroxietil)sulfamoilo, o pirrolidinosulfonilo, piperidinosulfonilo, N-metilpiperazinosulfonilo o morfolinosulfonilo, especialmente sulfamoilo o metilsulfamoilo.
- [0027]** Amino no sustituido o sustituido es amino sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo C₁-C₈, aril-C₅- 35 C₁₀-alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ no sustituido 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, hidroxietilmetilamino, di(hidroxietil)amino, dimetilamino-etilamino, acetilamino, acetil-metilamino, benzoilamino, metilsulfonilamino o fenilsulfonilamino, especialmente amino o dimetilamino.
- 40 **[0028]** Aminoalquilo C₁-C₈ es, en especial, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo o dimetilaminopropilo.
- [0029]** Arilo C₅-C₁₀ no sustituido o sustituido es, por ejemplo, fenilo, indenilo, indanilo, naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, 45 hidroxil, alcoxi C₁-C₈, metilendioxi, amino, amino sustituido, halógeno, carboxi, alcoxi-C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, sulfamoilo, ciano o nitro; preferentemente fenilo, toliilo, trifluorometilfenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, metilendioxiifenilo, clorofenilo o bromofenilo, pudiendo encontrarse los sustituyentes en posición orto, meta o para, preferentemente meta o para.
- 50 **[0030]** Ariloxi C₅-C₁₀ es, en especial, fenoxi o metoxifenoxi, por ejemplo, p-metoxifenoxi.
- [0031]** Aril-C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈ es, en especial, bencilo o 2-feniletilo.
- [0032]** Aril-C₅-C₁₀-alcoxi C₁-C₈ es, en especial, benciloxi o 2-feniletoxi.
- 55 **[0033]** Heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S puede estar insaturado, parcialmente insaturado o saturado y estar condensado adicionalmente con un grupo benzo o un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros, y puede estar unido a través de un heteroátomo o un átomo de carbono y es, por ejemplo, pirrolilo, indolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, benzimidazolilo,

pirazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, piperidilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, purinilo, tetrazinilo, oxazolilo, isoxalilo, morfolinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, oxadiazolilo y benzoxadiazolilo. Los 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, halógeno, carboxi, alquil-C₁-C₈-carbonilo, alcoxi-C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, alquil-C₁-C₈-carbamoilo, ciano, oxo, o heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido como se define en este párrafo. Heterociclilo de 5 o 6 miembros comprende preferentemente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y es especialmente indolilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, imidazolilo, N-metilimidazolilo, benzimidazolilo, S,S-dioxoisotiazolidinilo, piperidilo, 4-acetilaminopiperidilo, 4-metilcarbamoilpiperidilo, 4-piperidinopiperidilo, 4-cianopiperidilo, piperazinilo, N-
10 metilpiperazinilo, N-(2-hidroxi)etilpiperazinilo, morfolinilo, 1-aza-2,2-dioxo-2-tiaciclohexilo o sulfolanilo.

[0034] En heterocicliloxilo no sustituido o sustituido, heterociclilo presenta el significado antes definido y es especialmente N-metil-4-piperidiloxi. En heterociclil-alcoxi C₁-C₈ no sustituido o sustituido, heterociclilo presenta el significado antes definido y es especialmente 2-pirrolidinoetoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 1-metilpiperidin-
15 3-il-metoxi, 3-(N-metilpiperazino)propoxi o 2-(1-imidazolil)etoxi.

[0035] En un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que está formado por dos sustituyentes adyacentes junto con el anillo de benceno, el anillo puede estar sustituido adicionalmente, por ejemplo por alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxilo, amino, aminosustituido, alcoxi C₁-C₈, halógeno, carboxi, alcoxi-C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, ciano u oxo. Los dos sustituyentes adyacentes que forman este anillo 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 correspondientes de butileno que forman un anillo de 6 miembros.
20
25

[0036] Las sales son, en especial, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

[0037] Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, haloácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos o sulfámicos, 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 acelaico, 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-naftalenodisulfónico, 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.
30
35
40

[0038] Para fines de aislamiento o de purificación también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para el uso terapéutico se usan únicamente sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (si se pueden administrar en forma de preparaciones farmacéuticas) y, por lo tanto, se prefieren.
45

[0039] En vista de la estrecha relación existente entre los nuevos compuestos en forma libre y los que están presentes en forma de sus sales, incluidas las sales que se pueden usar como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, se entenderá que cualquier referencia que se haga anteriormente o en lo sucesivo a los compuestos libres se refiere también, cuando resulte apropiado y oportuno, a las sales correspondientes.
50

[0040] Los compuestos de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas, como se ha descrito anteriormente y se describirá en lo sucesivo.
55

[0041] En la fórmula I, se prefieren independientemente los siguientes significados, ya sea colectivamente o en cualquier combinación o subcombinación. En cada uno de los siguientes significados A es C.

(a) cada uno de R⁰ o R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, por ejemplo metilo, etilo o isopropilo,

- haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo trifluorometilo, o halógeno por ejemplo flúor o cloro; en particular hidrógeno;
- (b) R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo trifluorometilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, por ejemplo morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo metoxi, etoxi o isopropoxi, o halógeno por ejemplo flúor o cloro; preferiblemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino; en particular hidrógeno;
- (c) R³ es alquilo C₁-C₈-sulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo, arilo C₅-C₁₀-sulfonilo, por ejemplo fenilsulfonilo, carbamoilo sustituido o no sustituido, por ejemplo carbamoilo, metilcarbamoilo o dimetilcarbamoilo, sulfamoilo no sustituido o sustituido, por ejemplo sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo, isopropilsulfamoilo, isobutilsulfamoilo, ciclopropilmetil-sulfamoilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo o morfolinosulfonilo; preferiblemente sulfamoilo, metilsulfamoilo o propilsulfamoilo;
- (d) los sustituyentes adyacentes R² y R³ son -CH₂-NH-CO-, -CH₂-NH-SO₂-, -CH₂-CH₂-SO₂-, y aquellas parejas en las que el hidrógeno en NH está sustituido por alquilo C₁-C₈; preferiblemente siendo la pareja de los sustituyentes adyacentes R² y R³ -CH₂-NHCO- o -CH₂-NH-SO₂-.
- 15 (e) R⁴ es hidrógeno;
- (f) R⁵ es cloro o bromo;
- (g) R⁶ es hidrógeno;
- (h) cada uno de R⁷ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo trifluorometilo, arilo C₅-C₁₀ no sustituido o sustituido, por ejemplo fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre 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, arilo C₅-C₁₀-oxi, por ejemplo fenoxi, heterociclioxi no sustituido o sustituido, por ejemplo 1-metil-4-piperidiloxi, heterocicilalcoxi C₁-C₈ no sustituido o sustituido, por ejemplo 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino no sustituido o sustituido, por ejemplo metilamino, dimetilamino o acetilamino, halógeno, por ejemplo flúor o cloro, carbamoilo no sustituido o sustituido, por ejemplo ciclohexilcarbamoilo, piperidincarbonilo, piperazincarbonilo, N-metilpiperazincarbonio o morfolincarbonilo, sulfamoilo no sustituido o sustituido, por ejemplo sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo; preferiblemente hidrógeno, metilo, isopropilo, trifluorometilo, fenilo, metoxifenilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, isopropoxi, fenoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, dimetilamino, fluoro, morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo o ciclohexilcarbamoilo;
- 20 (i) R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo trifluorometilo, arilo C₅-C₁₀, por ejemplo fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 ó 6 miembros no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre 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, arilo C₅-C₁₀ -oxi, por ejemplo fenoxi, heterociclioxi no sustituido o sustituido, por ejemplo 1-metil-4-piperidiloxi, heterocicilalcoxi C₁-C₈ no sustituido o sustituido, por ejemplo 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino no sustituido o sustituido, por ejemplo metilamino o dimetilamino, halógeno por ejemplo flúor o cloro, sulfamoilo no sustituido o sustituido, por ejemplo sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo, o nitro; preferiblemente 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;
- 35 (j) R¹⁰ es alquilo C₁-C₈, por ejemplo metilo, etilo o butilo, o haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo trifluorometilo, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo metoxi o etoxi, halógeno por ejemplo flúor o cloro; preferiblemente metilo, butilo, metoxi, etoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, o flúor;
- 45 y,
- (k) cada pareja de sustituyentes adyacentes R⁷ y R⁸, o R⁸ y R⁹ o R⁹ y R¹⁰, son -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NHN=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -O-CH₂-O-, o -O-CF₂-O-; siendo preferiblemente la pareja de los sustituyentes adyacentes R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹ -O-CH₂-O- o siendo la pareja de los sustituyentes adyacentes R⁹ y R¹⁰ -NH-CH=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -O-CF₂-O-.
- 50 **[0042]** Más preferiblemente los significados son los siguientes, ya sean independientemente, de forma colectiva o en cualquier combinación o subcombinación:
- (a') cada uno de R⁰ o R² es independientemente hidrógeno;
- 55 (b') R¹ es hidrógeno;
- (c') R³ es alquil C₁-C₈-sulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo, aril C₅-C₁₀-sulfonilo, por ejemplo fenilsulfonilo, halógeno por ejemplo flúor o cloro, carboxi, carbamoilo sustituido o no sustituido, por ejemplo carbamoilo, metilcarbamoilo o dimetilcarbamoilo, sulfamoilo no sustituido o sustituido, por ejemplo sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo, isopropilsulfamoilo, isobutilsulfamoilo, ciclopropilmetil-sulfamoilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo o

morfolinosulfonilo; preferiblemente sulfamoilo, metilsulfamoilo o propilsulfamoilo;

(d') los sustituyentes adyacentes R^2 y R^3 son $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-}$, $-\text{CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-}$, y aquellas parejas en las que el hidrógeno en NH está sustituido por alquilo C_{1-8} ;

(e') R^4 es hidrógeno;

5 (f) R^5 es cloro o bromo;

(g') R^6 es hidrógeno;

(h') cada uno de R^7 y R^9 es independientemente 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, fluoro, morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo,

10 piperazinocarbonilo o ciclohexilcarbamoilo;

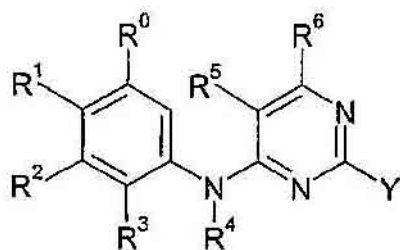
(i') R^8 es hidrógeno, metilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, 1-metil-4-piperidiloxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-(N-metilpiperazino)-propoxi, metilamino, fluoro, cloro, sulfamoilo o nitro;

(j') R^{10} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, por ejemplo metilo, etilo o butilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, por ejemplo metoxi o etoxi, o halógeno por ejemplo flúor o cloro; preferiblemente metilo, butilo, metoxi, etoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, metilamino, dimetilamino o flúor; y

(k') cada pareja de sustituyentes adyacentes R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 o R^9 y R^{10} , son $-\text{NH-CH=CH-}$, $-\text{CH=CH-NH-}$, $-\text{NH-N=CH-}$, $-\text{CH=N-NH-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{O-CH}_2\text{-O-}$, o $-\text{O-CF}_2\text{-O-}$; siendo preferiblemente la pareja de sustituyentes adyacentes R^7 y R^8 o R^8 y R^9 $-\text{O-CH}_2\text{-O-}$ o siendo la pareja de los sustituyentes adyacentes R^9 y R^{10} $-\text{NH-CH=CH-}$, $-\text{CH=N-NH-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ o $-\text{O-CF}_2\text{-O-}$.

[0043] Los compuestos de fórmula I más preferidos son aquellos en los que los sustituyentes presentan el significado indicado en los ejemplos.

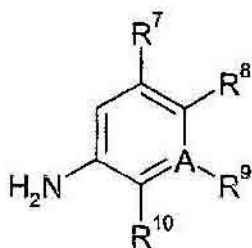
25 **[0044]** La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II



(II)

en la que R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente e Y es un grupo saliente, preferentemente halógeno tal como bromo, yodo o, en particular, cloro;

30 con un compuesto de fórmula III



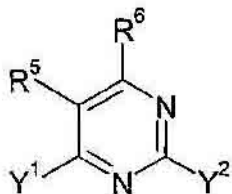
(III)

en la que R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se han definido anteriormente;

y, si se desea, la conversión de un compuesto de fórmula I, en la que los sustituyentes presentan el significado antes definido, en otro compuesto de fórmula I como se ha definido;

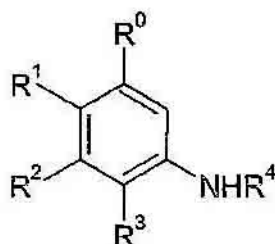
35 y la recuperación del compuesto resultante de fórmula I en forma libre o en forma de una sal y, si es necesario, la conversión del compuesto de fórmula I obtenido en forma libre en la sal deseada o de una sal obtenida en la forma libre.

- [0045]** La reacción se puede llevar a cabo de manera conocida por sí misma, dependiendo las condiciones de reacción especialmente de la reactividad del grupo saliente Y y de la reactividad del grupo amino de la anilina de fórmula III, habitualmente en presencia de un disolvente o diluyente adecuado o de una mezcla de ellos y, si es necesario, en presencia de un ácido o una base, con refrigeración o, preferentemente, calentamiento, por ejemplo en un intervalo de temperaturas de aproximadamente -30°C a aproximadamente +150°C, en especial de aproximadamente 0°C a +100°C, preferentemente de temperatura ambiente (aproximadamente +20°C) a +80°C, en un recipiente de reacción abierto o cerrado y/o bajo una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.
- [0046]** Si uno o más grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxilo o amino, están o deben estar protegidos en un compuesto de fórmula II o III porque no deben participar en la reacción, éstos son los grupos que se usan normalmente en la síntesis de compuestos peptídicos, cefalosporinas y penicilinas, así como de derivados de ácido nucleico y azúcares.
- [0047]** Los grupos protectores pueden estar presentes ya en los precursores y proteger los grupos funcionales en cuestión frente a reacciones secundarias no deseadas, tales como una reacción de sustitución o solvolisis. Una característica de los grupos protectores es que se eliminan con facilidad, es decir, sin reacciones secundarias no deseadas, típicamente por solvolisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo en condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El experto sabe o puede establecer con facilidad qué grupos protectores son adecuados para las reacciones antes mencionadas.
- [0048]** Las sales de un compuesto de fórmula I con un grupo formador de sal se pueden preparar de manera conocida en sí. Así, las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I se pueden obtener mediante el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado.
- [0049]** Las sales generalmente se pueden convertir en compuestos libres, por ejemplo mediante el tratamiento con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente con carbonato potásico o hidróxido de sodio.
- [0050]** Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo las mezclas de diaestereoisómeros, se pueden separar de manera conocida en sí en sus isómeros correspondientes por medio de procedimientos de separación adecuados. Las mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo, se pueden separar en sus diaestereoisómeros individuales por cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en disolventes y procedimientos similares. Esta separación se puede llevar a cabo bien a nivel de un compuesto de partida o bien en un compuesto de fórmula I propiamente dicho. Los enantiómeros se pueden separar mediante la formación de sales diaestereoisoméricas, por ejemplo por formación de sales con un ácido quirál enantioméricamente puro, o mediante cromatografía, por ejemplo por HPLC, usando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.
- [0051]** Cabe destacar que también se pueden realizar reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo a nivel de los productos intermedios apropiados.
- [0052]** Los compuestos de fórmula I, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la cristalización (presentes en forma de solvatos).
- [0053]** El compuesto de fórmula II usado como material de partida se puede obtener por reacción de un compuesto de fórmula IV



(IV)

con un compuesto de fórmula V



(V)

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

5

[0054] Los compuestos de las fórmulas IV y V son conocidos o se pueden producir de acuerdo con procedimientos conocidos.

[0055] Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables muestran valiosas propiedades farmacológicas cuando se ensayan *in vitro* en ensayos de cinasa sin células y en ensayos celulares y, por lo tanto, son útiles como agentes farmacéuticos. En particular, los compuestos de la invención son inhibidores de la cinasa de adhesión focal y son útiles como agentes farmacéuticos para el tratamiento de estados causados por un mal funcionamiento de las cascadas de señalización asociadas con la cinasa de adhesión focal, en particular de tumores, como se describirá más adelante.

15

[0056] La cinasa de adhesión focal (FAK) es una enzima clave en la cascada de señalización exterior-interior mediada por integrinas (D. Schlaepfer y col., Prog Biophys Mol Biol 1999, 71, 435-478). La interacción entre las células y las proteínas de la matriz extracelular (MEC) se transduce en señales intracelulares importantes para el crecimiento, la supervivencia y la migración a través de receptores de la superficie celular, las integrinas. La FAK desempeña un papel esencial en estas cascadas de señalización exterior-interior mediadas por integrinas. La cascada de transducción de señales es desencadenada por la autofosforilación de Y397. La Y397 fosforilada es un sitio de acoplamiento SH2 para las tirosina cinasas de la familia Src. La cinasa c-Src unida fosforila otros restos tirosina en la FAK. Entre ellos, la Y925 fosforilada se convierte en un sitio de unión para el sitio SH2 de la proteína adaptadora pequeña Grb2. Esta unión directa de la Grb2 a la FAK es una de las etapas clave para la activación de dianas cascada abajo, tales como la cascada de cinasas Ras-ERK2/MAP.

20

[0057] La inhibición de la señalización mediada por FAK endógena reduce la motilidad y, en algunos casos, induce la muerte celular. Por otra parte, la potenciación de la señalización mediada por FAK mediante expresión exógena aumenta la motilidad celular y la transmisión de una señal de supervivencia celular desde la MEC. Además, la FAK se expresa en exceso en los cánceres epiteliales, mesenquimales, tiroideos y prostáticos invasivos y metastásicos. En consecuencia, un inhibidor de la FAK puede constituir un fármaco contra el crecimiento tumoral y las metástasis. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención están indicados para prevenir y/o tratar a un vertebrado y, más concretamente, a un mamífero que padece una enfermedad neoplásica, en particular un tumor de mama, un cáncer de intestino (colon y recto), un cáncer de estómago y cáncer de ovario y de próstata, un cáncer pulmonar de células no pequeñas, un cáncer pulmonar de células pequeñas, un cáncer de hígado, un melanoma, un tumor de vejiga y un cáncer de cabeza y cuello.

30

[0058] En G.A. van Seventer y col., Eur. J. Immunol. 2001, 31, 1417-1427, por ejemplo, se describe la relación entre la inhibición de la FAK y el sistema inmune. Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles, por ejemplo, para prevenir y/o tratar un vertebrado, más concretamente un mamífero, que padece trastornos del sistema inmune, enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, células cebadas y/o eosinófilos, por ejemplo rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos de órganos o tejidos, aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesiones vasculares tales como angioplastia, reestenosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del SNC tales como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedades infecciosas tales como SIDA, choque séptico o el síndrome de dificultad respiratoria en adultos, isquemia/ lesión por reperfusión, por ejemplo infarto de miocardio, ictus, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico, o choque traumático. Los agentes de la invención también son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto,

40

45

esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes (tipos I y II) y los trastornos asociados con ella, enfermedades respiratorias tales como asma o lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades mediados por el sistema inmune, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas (tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritativa por contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias del ojo, por ejemplo el síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis o uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

[0059] Los compuestos de la invención son activos en un sistema de ensayo de la FAK descrito en los ejemplos y muestran una concentración inhibidora CI_{50} comprendida en el intervalo de 1 nM a 100 nM. Son especialmente activos los compuestos de los ejemplos nº 3-12 y nº 3-17 descritos más adelante, que muestran valores de CI_{50} comprendidos en el intervalo de 1 a 5 nM.

[0060] Algunos de los compuestos de la invención muestran también una actividad inhibidora de la proteína tirosina cinasa ZAP-70 (proteína de 70 kD asociada a la cadena zeta). La interacción de los agentes de la invención con la proteína tirosina cinasa ZAP-70 se puede demostrar mediante su capacidad para inhibir la fosforilación de, por ejemplo, LAT-11 (conector para la activación de linfocitos T) por la proteína tirosina cinasa ZAP-70 humana en disolución acuosa, como se describe en los ejemplos. Por lo tanto, los compuestos de la invención también están indicados para la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que está implicada la inhibición de ZAP-70.

[0061] Los compuestos de la invención son activos en un sistema de ensayo de ZAP-70 descrito en los ejemplos y muestran una concentración inhibidora CI_{50} comprendida en el intervalo de 1 μ M a 10 μ M, por ejemplo los compuestos de los ejemplos nº 2 y nº 3-2 descritos más adelante.

[0062] Los compuestos de la presente invención también son buenos inhibidores del IGF-IR (receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I) y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el IGF-IR; tales enfermedades incluyen, por ejemplo, enfermedades proliferativas, tales como tumores como, por ejemplo, tumores de mama, renales, de próstata, colorrectales, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronales, de pulmón, de útero y gastrointestinales, así como osteosarcomas y melanomas. La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad tirosina cinasa del IGF-IR se puede demostrar usando un "ELISA de captura" celular. En este ensayo se determina la actividad de los compuestos de la invención frente a la autofosforilación del IGF-IR inducida por el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I).

[0063] Los compuestos de la presente invención muestran también una potente inhibición de la actividad tirosina cinasa de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) y de la proteína de fusión NPM-ALK. Esta proteína tirosina cinasa es el resultado de una fusión génica de la nucleofosmina (NPM) y la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) que hace que la actividad proteína tirosina cinasa de ALK se vuelva independiente de ligando. La NPM-ALK desempeña un papel clave en la transmisión de señales en numerosas células hematopoyéticas y en otras células humanas, conduciendo a enfermedades hematológicas y neoplásicas, por ejemplo al linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) y linfomas no Hodgkin (NHL), especialmente NHL ALK+ o Alkomas, tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT) y neuroblastomas (Duyster J y col. 2001 Oncogene 20, 5623-5637). Además de la NPM-ALK se han identificado otras fusiones génicas en enfermedades hematológicas y neoplásicas humanas, principalmente TPM3-ALK (una fusión de tropomiosina no muscular con ALK).

[0064] La inhibición de la actividad tirosina cinasa de ALK se puede demostrar usando procedimientos conocidos, por ejemplo usando el dominio cinasa recombinante de la ALK en analogía al ensayo de la cinasa VEGF-R descrito en J. Wood y col. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). Los ensayos enzimáticos *in vitro* en los que se usa la proteína tirosina cinasa GST-ALK se realizan en placas de 96 pocillos en forma de un ensayo de unión a filtros en Tris-HCl 20 mM, pH = 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 0,1 μ Ci/ensayo (= 30 μ l) de [γ -³³P]-ATP, ATP 2 μ M, 3 μ g/ml poli (Glu, Tyr 4:1) Poli-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 μ l de EDTA 125 mM, y la mezcla de reacción se transfiere a una placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.) humedecida previamente con metanol y rehidratada durante 5 min con H₂O. Una vez lavadas (0,5% de H₃PO₄), las placas se someten al recuento en un contador de centelleo líquido. Los valores CI_{50} se calculan mediante un análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición. En comparación con el control sin inhibidor, los compuestos de fórmula I inhiben la actividad enzimática en un 50% (CI_{50}) a una concentración de, por ejemplo, 0,001 a 0,5 μ M, en especial de 0,01 a 0,1 μ M.

[0065] Los compuestos de fórmula I inhiben fuertemente el crecimiento de células BaF3 murinas que expresan en exceso la 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 pCIneoTM (Promega Corp., Madison, WI, EE.UU.) que codifica la NPM-ALK y seleccionando seguidamente las células resistentes a G418. Las células BaF3 no transfectadas dependen de la IL-3 para la supervivencia de las células. Por el contrario, las células BaF3 que expresan la NPM-ALK (denominadas en lo sucesivo BaF3-NPM-ALK) pueden proliferar en ausencia de IL-3 puesto que obtienen la señal de proliferación a través de la cinasa NPM-ALK. Así, los posibles inhibidores de la cinasa NPM-ALK anulan la señal de crecimiento e inducen una actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad antiproliferativa de los posibles inhibidores de la cinasa NPM-ALK se puede suprimir mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. [Para un sistema celular análogo en el que se usa la cinasa FLT3, véase E. Weisberg y col. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)]. La actividad inhibidora de los compuestos de fórmula I se determina, brevemente, de la siguiente manera: Se transfieren células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de la placa de microvaloración) a placas de microvaloración de 96 pocillos. Los compuestos de ensayo [disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO)] se añaden en una serie de concentraciones (serie de dilución) de tal manera que la concentración final de DMSO no supere el 1% (v/v). Después de la adición, las placas se incuban durante dos días, periodo durante el cual los cultivos de control sin compuesto de ensayo pueden sufrir dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se mide por tinción con YoproTM [T Idziorek y col. J. Immunol. Methods; 185: 249-258 (1995)]: se añaden a cada pocillo 25 µl del tampón de lisis compuesto por citrato sódico 20 mM, pH 4,0, cloruro sódico 26,8 mM, 0,4% de NP40, EDTA 20 mM. La lisis celular se completa en un plazo de 60 min a temperatura ambiente, y la cantidad total de Yopro unida al ADN se determina por medición en el lector de placas de 96 pocillos Cytofluor II (PerSeptive Biosystems) con los ajustes siguientes: excitación (nm) 485/20 y emisión (nm) 530/25. Los valores de la CI₅₀ se determinan mediante un sistema asistido por ordenador mediante la fórmula:

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

[0066] En estos experimentos, el valor de la CI₅₀ es aquella concentración del compuesto de ensayo en cuestión que proporciona un recuento celular que es un 50% menor que el obtenido con el control sin inhibidor. Los compuestos de fórmula I muestran una actividad inhibidora con una CI₅₀ comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 µM.

[0067] La actividad antiproliferativa de los compuestos de fórmula I también se puede determinar en la línea celular de linfoma humano KARPAS-299 (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 muestran una actividad inhibidora con una CI₅₀ comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 µM.

[0068] La actividad de los compuestos de fórmula I sobre la autofosforilación de la ALK se puede determinar en la línea celular de linfoma humano KARPAS-299 mediante una inmunotransferencia como se describe en WG Dirks y col. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002). En ese ensayo, los compuestos de fórmula I muestran una CI₅₀ de aproximadamente 0,001 a 1 µM.

[0069] 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, donde este compuesto inhibe el crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK con una CI₅₀ de 97 nM. Compuestos más específicamente preferidos que inhiben la actividad de tirosina quinasa de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) son los compuestos descritos a continuación en los ejemplos 7A y 7B, así como 7-2, 7-15, 7-36, 7-39, 7-44 y 7-52, respectivamente, todos ellos con una CI₅₀ en el intervalo de <0,5 a 200 nM.

[0070] Para los usos anteriores en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y de trastornos del sistema inmune, la dosis requerida variará lógicamente en función del modo de administración, la afección concreta que se ha de tratar y el efecto deseado. En general, se obtienen resultados satisfactorios de forma sistémica a dosis diarias de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada para un mamífero más grande, por ejemplo para seres humanos, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2.000 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, hasta cuatro veces al día en dosis divididas o en una forma de liberación retardada.

[0071] Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables, enteral, preferentemente oral, por

ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, tópica, por ejemplo en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden preparar de manera convencional por mezclado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosis unitarias para la administración oral contienen, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 500 mg de principio activo. La administración tópica se realiza, por ejemplo, en la piel. Otra forma de administración tópica es la oftálmica.

[0072] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de manera conocida por sí mismas, por ejemplo mediante procedimientos convencionales de mezclado, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización.

[0073] Se prefiere el uso de disoluciones del ingrediente activo, así como suspensiones o dispersiones, especialmente soluciones, dispersiones o suspensiones acuosas isotónicas que se pueden preparar antes del uso, por ejemplo en el caso de las composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un vehículo, por ejemplo manitol. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizadores, humectantes y/o emulsionantes, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o tampones, y se preparan de manera conocida en sí, por ejemplo mediante procesos convencionales de disolución y liofilización. Dichas soluciones o suspensiones pueden comprender agentes que aumentan la viscosidad, típicamente carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinil-pirrolidona o gelatinas, o también solubilizadores, por ejemplo Tween 80[®] (monooleato de polioxietileno (20) sorbitán).

[0074] Las suspensiones en aceite comprenden como componente oleoso los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos habituales para fines de inyección. A este respecto, son de mencionar especialmente ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen como componente ácido un ácido graso de cadena larga que presenta entre 8 y 22, en especial entre 12 y 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 los ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo ácido oleico, ácido eláidico, ácido erúxico, ácido brasídico o ácido linoleico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo vitamina E, β-caroteno o 0,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno. El componente alcohólico de estos ésteres de ácidos grasos presenta un máximo de 6 átomos de carbono y es un alcohol monofuncional o polifuncional, por ejemplo mono-, di- o trifuncional, por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o los isómeros de los mismos, pero especialmente glicol y glicerol. Como ésteres de ácidos grasos se mencionan, por lo tanto, los siguientes: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (polioxietilenglicol), "Labrafil M 1944 CS" (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholisis de aceite de hueso de albaricoque y formados por glicéridos y éster de polietilenglicol), "Labrasol" (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholisis de TCM y formados por glicéridos y éster de polietilenglicol; se pueden adquirir todos de Gattefossé, Francia) y/o "Miglyol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena de C₈ a C₁₂, de Hüls AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja y, muy especialmente, aceite de cacahuete.

[0075] La elaboración de preparaciones inyectables se realiza generalmente en condiciones estériles, al igual que el llenado en, por ejemplo, ampollas o viales y el sellado de los envases.

[0076] Las composiciones farmacéuticas para la administración oral se pueden obtener, por ejemplo, combinando el principio activo con uno o más vehículos sólidos, granulando la mezcla resultante, si se desea, y procesando la mezcla o los gránulos, si se desea o si es necesario, mediante la inclusión de excipientes adicionales para formar comprimidos o núcleos de comprimidos.

[0077] Los vehículos adecuados son, en especial, cargas, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrogenofosfato cálcico, así como aglutinantes, tales como almidones, por ejemplo almidón de maíz, trigo, arroz o patata, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, desintegrantes, tales como los almidones antes mencionados, así como carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, ácido algínico o una sal suya, tal como alginato sódico. Excipientes adicionales son, en especial, fluidificantes y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol o derivados del mismo.

[0078] Los núcleos de comprimidos se pueden proveer de recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos,

mediante el uso de, entre otros, disoluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arábiga, 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, soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o a los recubrimientos de los comprimidos, por ejemplo con fines de identificación o para indicar diferentes dosis del principio activo.

[0079] Las composiciones farmacéuticas para la administración oral también incluyen cápsulas duras formadas por gelatina, así como cápsulas blandas selladas formadas por 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 preferentemente está disuelto o suspendido en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de ácidos grasos de etilenglicol o propilenglicol, a los cuales se pueden añadir asimismo estabilizadores y detergentes, por ejemplo del tipo de los ésteres de ácido graso y polietilensorbitán.

[0080] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal son, por ejemplo, supositorios formados por una combinación del principio activo y una base de supositorio. Las bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos parafínicos, polietilenglicoles o alcoholes superiores.

[0081] Para la administración parenteral son especialmente adecuadas las soluciones acuosas de un principio activo en forma hidrosoluble, por ejemplo de una sal hidrosoluble, o las suspensiones acuosas para inyección que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, y, si se desea, estabilizadores. El principio activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede encontrarse en forma de un liofilizado y se puede solubilizar antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados.

[0082] Las disoluciones que se usan, por ejemplo, para la administración parenteral también se pueden utilizar como soluciones para infusión.

[0083] Los conservantes preferidos son, por ejemplo, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, o microbicidas, tales como ácido sórbico o ácido benzoico.

[0084] Los compuestos de la invención se pueden administrar como principio activo único o junto con otros fármacos útiles frente a enfermedades neoplásicas o útiles en regímenes inmunomoduladores. Por ejemplo, los agentes de la invención se pueden usar de acuerdo con la invención en combinación con composiciones farmacéuticas eficaces en diversas enfermedades descritas anteriormente, por ejemplo con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, vincristina, vinblastina, etopósido, irinotecán, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib o imitanib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus o everolimus, corticosteroides, por ejemplo prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, antimaláricos, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetil, 15-desoxispergualina, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales contra 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 CTLA41g.

[0085] Según lo anterior, también se describen en el presente documento:

- (1) un compuesto de la invención para utilizar como un compuesto farmacéutico;
- (2) un compuesto de la presente invención para utilizar como un inhibidor de FAK, un inhibidor de ALK y/o un inhibidor de ZAP-70, por ejemplo para utilizar en cualquiera de las indicaciones particulares indicadas anteriormente aquí;
- (3) una composición farmacéutica, por ejemplo para utilizar en cualquiera de las indicaciones indicadas anteriormente aquí, que comprende un compuesto de la invención como principio activo junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables;
- (4) un método de tratamiento de cualquiera de las indicaciones particulares indicadas anteriormente aquí en un sujeto con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o

una composición farmacéutica que comprende al mismo;

(5) la utilización de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o patología en las que la activación de FAK, ALK y/o ZAP-70 juega un papel está implicada;

5 (6) el método definido anteriormente en (4) que comprende la coadministración, por ejemplo simultáneamente o secuencialmente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y una o más sustancias farmacológicas adicionales, siendo dicha sustancia farmacológica adicional útil en cualquiera de las indicaciones particulares indicadas anteriormente aquí;

10 (7) una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y una o más sustancias farmacológicas adicionales, siendo dicha sustancia farmacológica adicional útil en cualquiera de las indicaciones particulares indicadas anteriormente aquí;

(8) la utilización de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que es sensible a la inhibición de la quinasa de linfoma anaplásico;

15 (9) utilización según el punto (8), en la que la enfermedad a tratar se selecciona linfoma anaplásico de células grandes, linfomas no de Hodgkin, tumores miofibroblásticos inflamatorios y neuroblastomas;

(10) utilización según los puntos (8) ó (9), en la que el compuesto es 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o cualquiera de los compuestos descritos a continuación en los ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de éstos;

20 (11) un método de tratamiento de una enfermedad que es sensible a la inhibición de la quinasa de linfoma anaplásico, especialmente una enfermedad seleccionada entre linfoma anaplásico de células grandes, linfomas no de Hodgkin, tumores miofibroblásticos inflamatorios y neuroblastomas, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, especialmente la 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 **[0086]** Adicionalmente preferente, un compuesto según la presente invención que es útil tal como se ha descrito anteriormente aquí es un compuesto mencionado específicamente en los ejemplos.

30 **[0087]** Los compuestos específicamente preferentes adicionales según la presente invención que son útiles como inhibidores de FAK, como inhibidores de ALK o para la inhibición de ambos y que se pueden preparar esencialmente según los métodos descritos anteriormente aquí son los siguientes:

2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida,

N²-(4-[1,4]Bipiperidinil-1'-il-2-metoxi-fenil)-5-cloro-N⁴-[2-(propano-1-sulfonilo)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina,

35 2-[5-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-benceno sulfonamida,

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-benceno sulfonamida,

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)-N²-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina,

40 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

2-[5-Cloro-2-[2-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benceno sulfonamida.

45 **[0088]** La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula 2-[5-Cloro-2-[4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-bencenosulfonamida.

[0089] Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención.

50 Ejemplos

Abreviaturas

55 **[0090]** AcOH = ácido acético, ALK = cinasa de linfoma anaplásico, ATP = 5'-trifosfato de adenosina, salmuera = disolución saturada de cloruro sódico, ASB = 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 etilendiaminotetraacético, Et = etilo, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Eu-PT66 = anticuerpo contra fosfotirosina marcado con europio W1024 LANCETM (Perkin Elmer), FAK = cinasa de adhesión focal, FRET = transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, HEPES = ácido N-2-hidroxi-etilpiperazina-N'-

2-etanosulfónico, HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, Me = metilo, RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa, SA-(SL)APC = estreptavidina conjugada con alofococianina SuperLight™ (Perkin Elmer), sust. = sustituido, TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilamonio, THF = tetrahidrofurano.

5

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

[0091]



10

[0092] A una disolución de 2-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbencenosulfonamida (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 mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el producto del título. Rf = 0,47 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), 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 (sa, 1H), 11,0 (s, 1H).

15

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

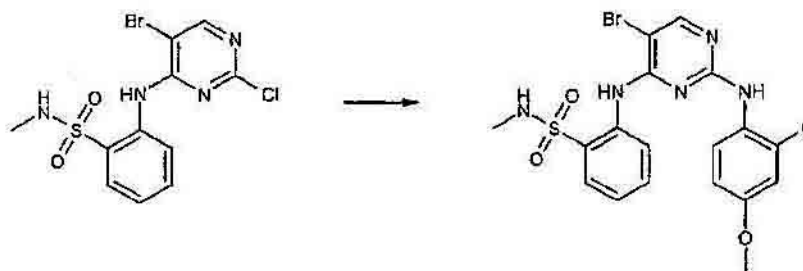
[0093] Se disuelven 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1,94 g, 10 mmoles) y 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (1,86 g, 10 mmoles) en CHCl₃ (30 ml). La mezcla de reacción se calienta a 61°C durante 2 h. El disolvente se evapora y el residuo se lava con éter para dar el producto del título.

Rf = 0,5 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), 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).

25

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

[0094]



30

[0095] A una disolución de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida (300 mg, 0,79 mmoles) y 2,4-dimetoxianilina (181,5 mg, 1,18 mmoles) en etanol (3 ml) se añade ácido clorhídrico 1N (0,03 ml) y se agita a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a 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 mediante sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título.

35

¹H-RMN (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 = 1:1): 0,31.

5

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

[0096] Se agita durante 23 horas a temperatura ambiente 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 potásico (830 mg, 6,0 mmoles). 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 mediante sulfato sódico y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice ligeramente amarillento.

15

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 2,67 (d, 3H), 4,79 (c, 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.

Ejemplo 3:

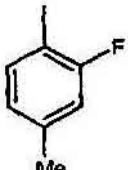
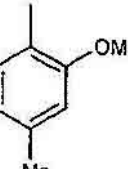
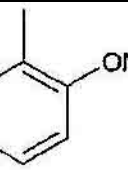
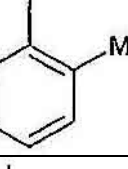
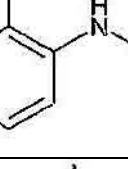
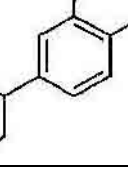
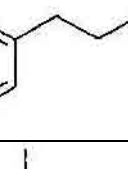
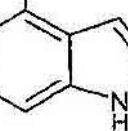
20

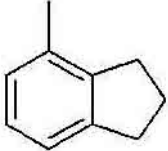
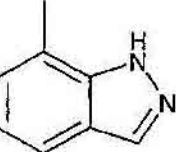
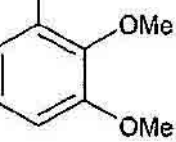
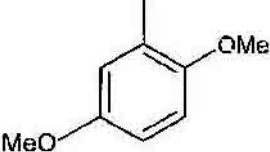
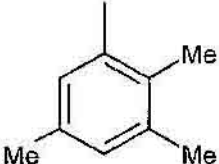
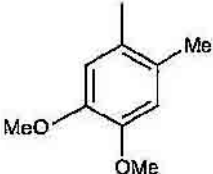
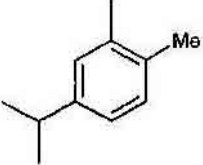
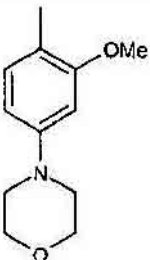
[0097] Las 2-[5-bromo-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benceno-sulfonamidas siguientes se preparan a partir de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benceno-sulfonamida y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 2:

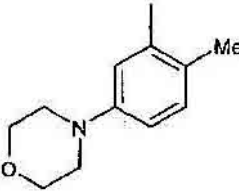
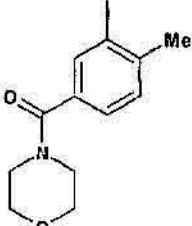

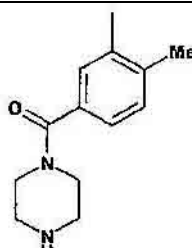
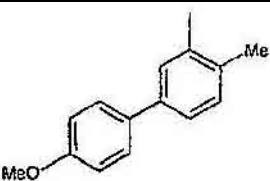
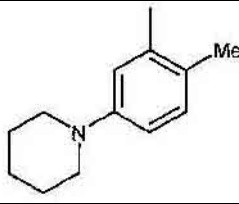
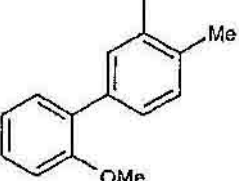


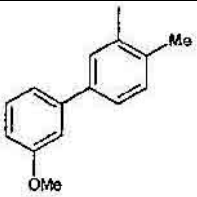
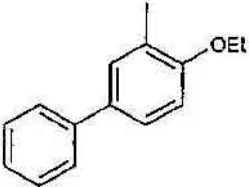
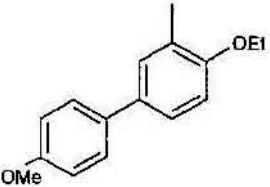
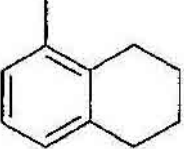
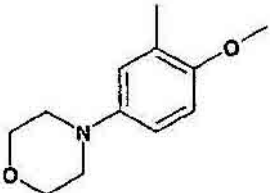
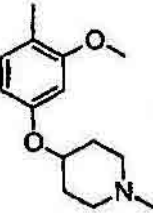
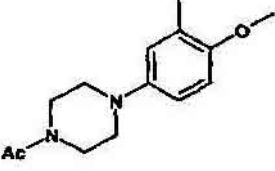
25

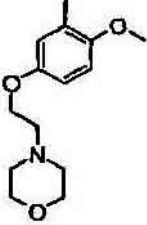
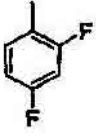
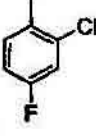
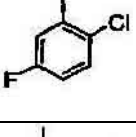
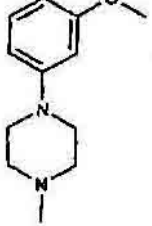
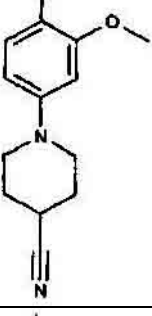
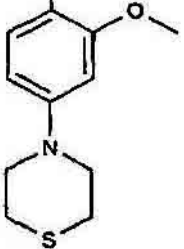
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	¹ H-RMN (400 MHz), δ (ppm):
3-1		0,48 (n-hexano:AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,64 (d, 3H), 4,48-4,40 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,87 (sa, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,54 (ddd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,32 (dd, 1H), 9,07 (s, 1H)
3-2		0,58 (n-hexano:AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,25 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,63 (d, 3H), 4,53-4,45 (m, 1H), 6,61 (sa, 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)
3-3		0,36 (n-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 (sa, 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 (s, 1H)

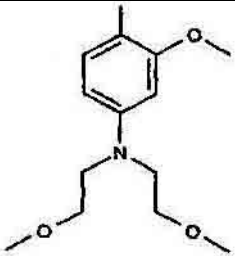
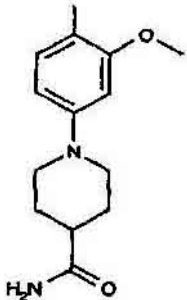
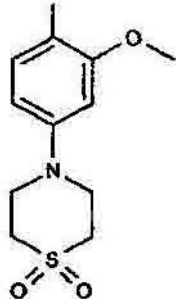
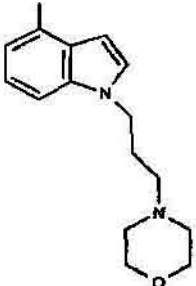
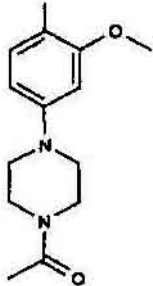
3-4		0,41 (n-hexano:AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,32 (s, 3H), 2,63 (d, 3H), 4,45-4,44 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,00 (sa, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,00 (sa, 1H)
3-5		0,39 (n-hexano:AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,33 (s, 3H), 2,63 (d, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,46-4,44 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,48 (sa, 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 (sa, 1H)
3-6		0,27 (n-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 (sa, 1H)
3-7		0,34 (n-hexano:AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,30 (s, 3H), 2,63 (d, 3H), 4,44-4,43 (m, 1H), 6,68 (sa, 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 (sa, 1H)
3-8 (ejemplo de referencia)		0,12 (n-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 (sa, 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 (sa, 1H)
3-9		0,28 (n-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 (sa, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,45 (sa, 1H), 8,89 (sa, 1H)
3-10		0,23 (n-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 (sa, 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 (sa, 1H)
3-11		0,12 (n-hexano:AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 4,15-4,10 (m, 1H), 6,58 (sa, 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 (sa, 1H)

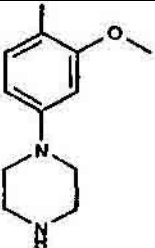
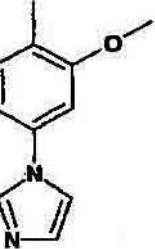
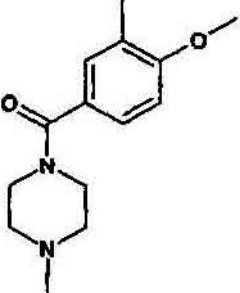
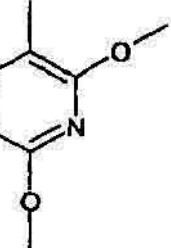
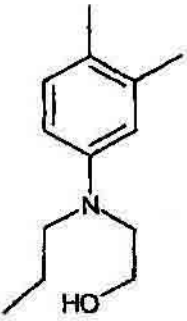
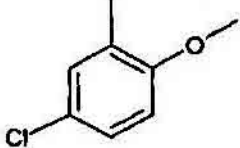
3-12		0,4 (n-hexano:AcOEt = 3:1)	CDCl ₃ : 2,09 (dd, 2H), 2,63 (d, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 6,73 (sa, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,02 (sa, 1H)
3-13		0,33 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2,63 (d, 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 (n-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 (n-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 (n-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 (sa, 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), 2,68 (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 (n-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)
3-19		0,23 (n-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)

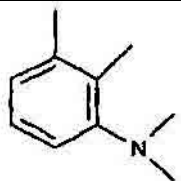
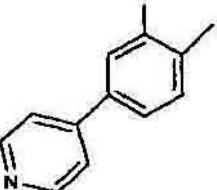
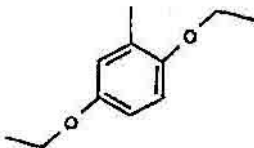
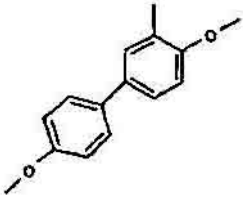
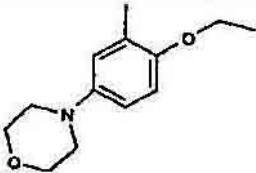
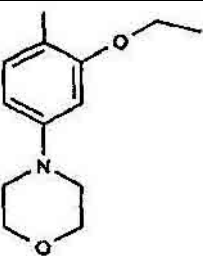
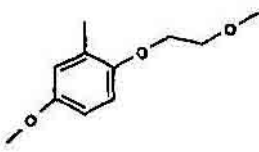
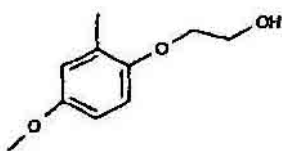
3-20		0,36 (n-hexano:AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,22 (s, 3H), 2,64 (d, 3H), 3,00-3,297 (m, 4H), 3,76-3,74 (m, 4H), 4,54-4,50 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,09 (s, 1H)
3-22		0,27 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2,33 (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)
3-25		0,5 (n-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 (n-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 (n-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)

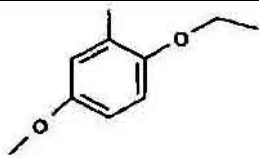
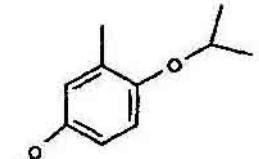
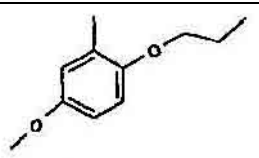
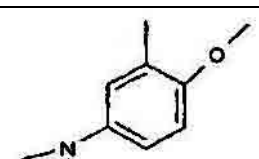
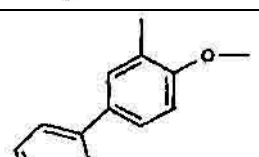
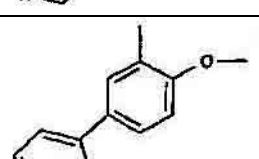
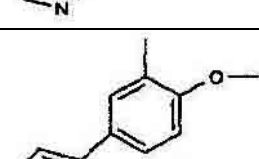
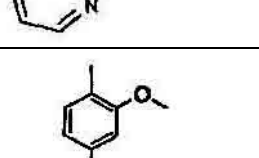
3-28		0,35 (n-hexano:AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 2,34 (s, 3H), 2,64 (d, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,57-4,50 (m, 1H), 6,76 (sa, 1H), 6,91-6,84 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 9,00 (s, 1H)
3-29		0,45 (n-hexano:AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 1,50 (t, 3H), 2,62 (d, 3H), 4,17 (dd, 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 (n-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 (n-hexano:AcOEt = 1:1)	¹ H-RMN: (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, sa), 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, sa)
3-32		0,3 (n-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 (sa, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 9,14 (sa, 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 (sa, 1H)

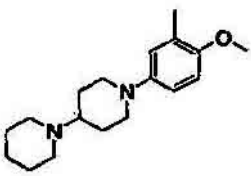
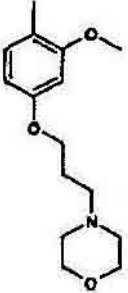
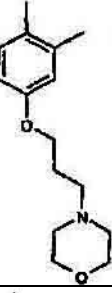
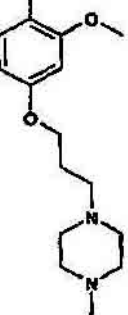
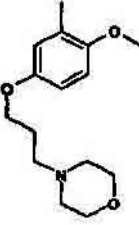
3-35		0,22 (AcOEt solo)	DMSO-d ₆ : 2,40-2,48 (m, 7H), 2,63 (t, 2H), 3,50-3,58 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,91 (t, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,21 (s, 1H)
3-36		0,4 (n-hexano:AcOEt = 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 (n-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 (n-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)
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 (sa, 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)

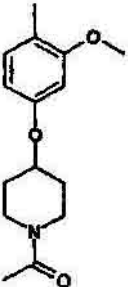
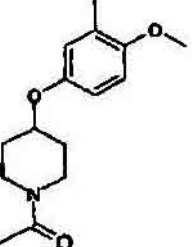
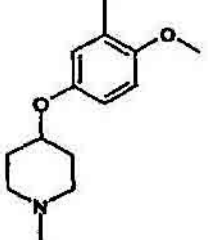
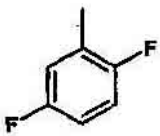
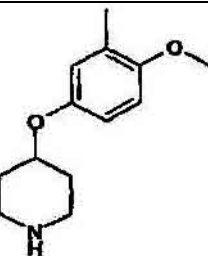
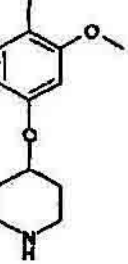
3-42		595, 597 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,44 (s, 3H), 3,31 (s, 6H), 3,48-3,53 (m, 8H), 3,72 (s, 3H), 6,24 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 1H), 7,72-7,76 (m, 2H), 8,17-8,19 (m, 2H), 8,40-8,50 (m, 1H), 9,23 (s, 1H)
3-43		590, 592 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,64-1,71 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H), 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)
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 (sa, 1H)
3-45 (ejemplo de referencia)		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 (sa, 1H)

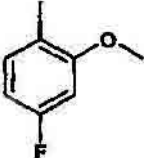
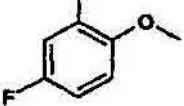
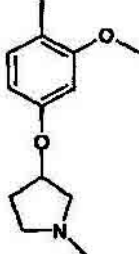
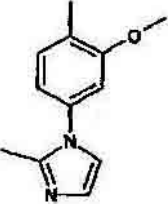
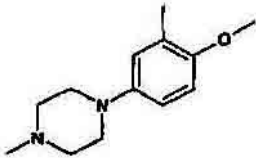
3-47		548, 550 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,43 (s, 3H), 2,82-2,87 (m, 4H), 2,99-3,15 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,43 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,38-8,45 (m, 1H), 9,12-9,28 (m, 1H)
3-48		EM 530, 532	CDCl ₃ : 2,65 (d, 3H), 3,96 (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)
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/Ac OEt = 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 (c, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,79 (c, 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 (d, 1H).

3-53		EM 491, 493	CDCl ₃ : 2,26 (s, 3H), 2,62 (d, 3H), 2,68 (s, 6H), 4,72 (c, 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).
3-55		Rf (hexano:AcOEt = 3:1) 0,19	CDCl ₃ : 1,34 (t, 3H), 1,44 (t, 3H), 2,63 (d, 3H), 3,81 (c, 2H), 4,06 (c, 2H), 4,46 (c, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,93 (s, 1H)
3-56		EM 570, 572	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,52 (c, 1H), 6,78-6,83 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,90-7,02 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,87-7,92 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20-8,30 (m, 1H), 8,38-8,41 (m, 1H), 8,92 (s, 1H)
3-57		Rf (hexano:AcOEt = 3:1) 0,16	CDCl ₃ : 1,44 (t, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,79-2,89 (m, 4H), 3,65-3,74 (m, 4H), 4,07 (c, 2H), 4,52 (c, 4H), 6,48 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,92-7,98 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,95 (s, 1H)
3-58		Rf 0,17 (hexano:AcOEt = 1/1)	CDCl ₃ : 1,46 (t, 3H), 2,63 (d, 3H), 3,08-3,13 (m, 4H), 3,83-3,90 (m, 4H), 4,09 (c, 2H), 4,46 (c, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,94 (s, 1H)
3-59 (ejemplo de referencia)		EM 538, 540	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,69-3,73 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 4,40 (c, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,95 (s, 1H)
3-60 (ejemplo de referencia)		Rf (AcOEt) 0,54	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 4,38-4,49 (m, 3H), 6,46 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,92-7,99 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,00 (s, 1H)

3-61		Rf (hexano:AcOEt = 2:1) 0,46	CDCl ₃ : 1,44 (t, 3H), 2,63 (d, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,07 (c, 2H), 4,47 (c, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,93-7,99 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,96 (s, 1H)
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). 2,62 6,68 3,84 4,41
3-64		Rf (hexano:AcOEt = 3:1) 0,19	CDCl ₃ : (d, 3H), (s, 6H), (s, 3H), 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 (sa, 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 (c, 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 (sa, 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)

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 (sa, 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)

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 (sa, 1H), 8,37-8,44 (m, 1H), 9,22 (sa, 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 (sa, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,19(sa, 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 (sa, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 9,2 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 1H), 9,24 (sa, 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 (sa, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,7-9,5 (sa, 1H)
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 (sa, 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 (m, 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 (sa, 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 582, 564	DMSO-d ₆ : 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-il-amino-N-propil-bencenosulfonamidas

[0098] Estos compuestos de manera análoga al ejemplo 2 usando 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il-amino)-N-propil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente para proporcionar los compuestos n° 4-1 a 4-31, que tienen los sustituyentes Rx expuestos en el ejemplo 3 para los compuestos n° 3-1 a 3-31.

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

10 **[0099]** A una disolución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (90 µl, 0,70 mmoles) y 2-amino-N-propil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,47 mmoles) se añade hidruro sódico (54,2 mg, 0,56 mmoles) en DMSO (1,0 ml) y la disolución resultante se agita durante 3,0 h a 80°C. La mezcla se vierte en agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con salmuera, se seca mediante sulfato sódico y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1)

15 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillento.

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

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

20

Ejemplo 5: 2-[5-Trifluorometil-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-il-amino]-N-metil-bencenosulfonamidas

[0100] Estos compuestos de manera análoga al ejemplo 2 usando 2-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente para proporcionar los compuestos nº 5-1 a 5-31, que presentan los sustituyentes Rx expuestos en el ejemplo 3 para los compuestos nº 3-1 a 3-31.

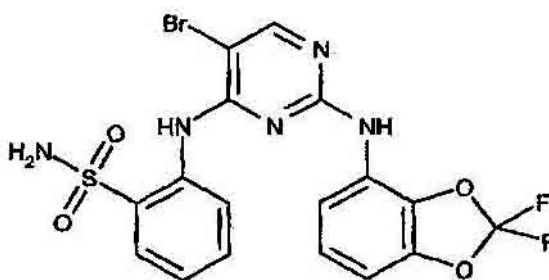
5

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

[0101] A una disolución de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (386 mg, 1,79 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se añaden sucesivamente a temperatura ambiente 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (333 mg, 1,79 mmoles) y 10 1,8-diaza[5.4.0]-biciclo-7-undeceno (280 µl, 1,88 mmoles). Tras agitar durante 15 h a temperatura ambiente se añade diclorometano (30 ml) a la mezcla, y la disolución se lava con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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.

Ejemplo 6: 2-[5-Bromo-2-(2,3-[difluorometilendioxi]fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida

20 **[0102]**

[0103] Este compuesto se obtiene como producto secundario por N-desmetilación en la reacción de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida con 2,3-(difluorometilendioxi)anilina según el 25 procedimiento del ejemplo 2. También se puede preparar por reacción de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida con 2,3-(difluorometilendioxi)anilina.

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

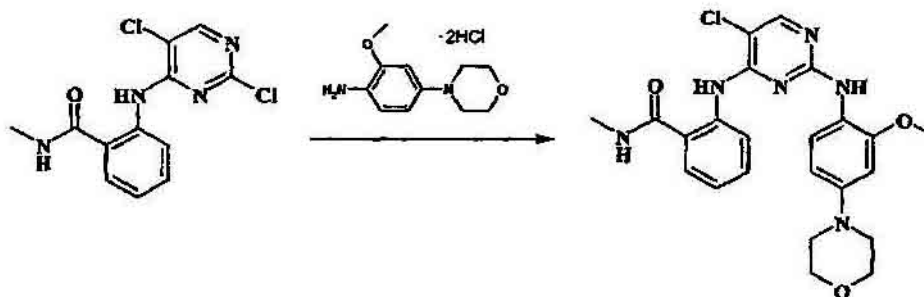
30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 4,83 (sa, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

[0104] Preparación de 2-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il-amino)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 durante 4,5 horas a 90°C. La 35 mezcla se vierte en hidrogenocarbonato sódico acuoso y se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca mediante sulfato sódico y se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 2:1) para proporcionar el compuesto del título.

40 Rf (hexano: acetato de etilo = 1:1): 0,55. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,78 (sa, 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

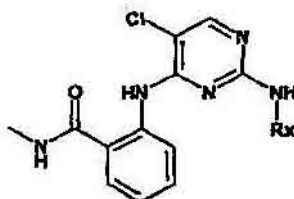
[0105]



[0106] A una suspensión de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il-amino)-N-metilbenzamida (5,05 g, 17,0 mmoles) en 90 ml de 2-metoxietanol se añaden dihidrocloruro de 2-metoxi-4-morfolinoanilina (4,56 g, 16,2 mmoles) y 17,0 ml de una disolución etanólica de cloruro de hidrógeno 1N (17,0 mmoles). Tras agitar la mezcla de reacción durante 4 horas a 110°C y enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se neutraliza con una disolución acuosa de NaOH 1N y se extrae con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca mediante Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El sólido negro resultante se lava con EtOH (90 ml) y después se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂:AcOEt = 1:2) para dar 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-pirimidin-4-il-amino]-N-metil-benzamida en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 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)⁺.

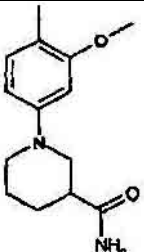
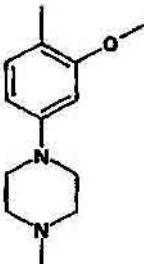
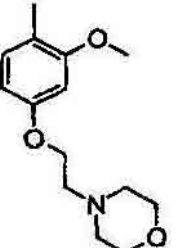
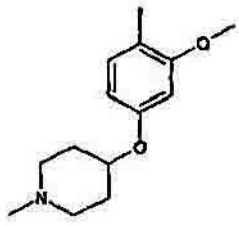
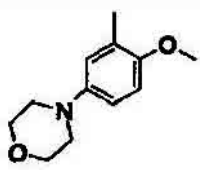
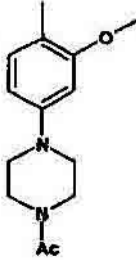
15

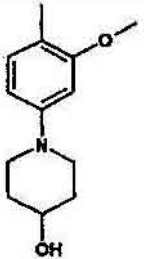
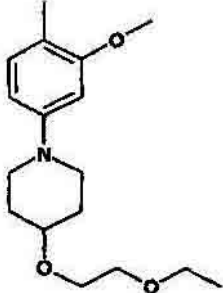
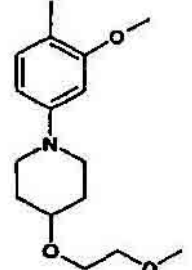
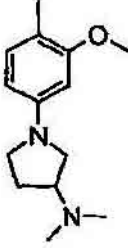
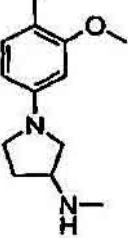
[0107] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenil-amino sustituido)-pirimidin-4-il-amino]-N-metil-benzamidas se preparan a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il-amino)-N-metil-benzamida y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 7A.

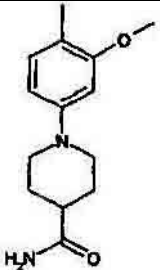
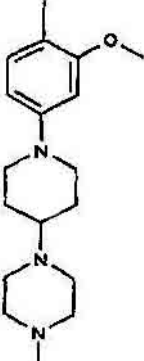
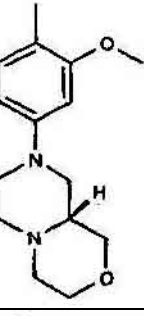
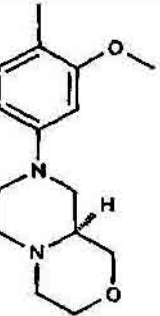
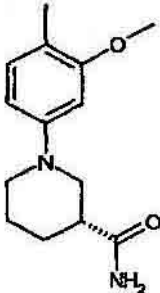


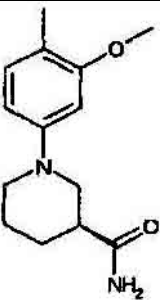
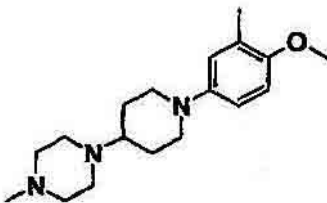
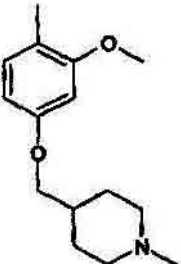
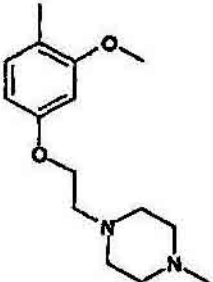
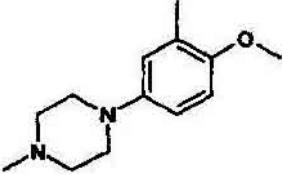
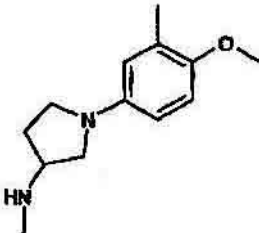
20

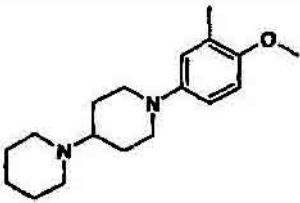
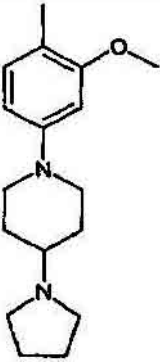
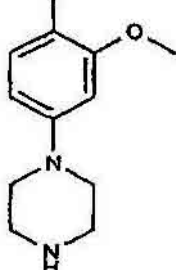
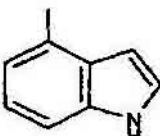
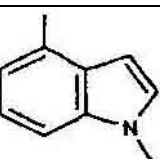
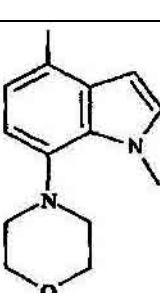
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
7-1		EM: m/z 550, 552 (M+1)	DMSO-d ₆ : 1,44-1,33 (m, 2H), 1,64-1,45 (m, 6H), 1,73-1,89 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 2,80 (d, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,75 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,32 (dd, 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)

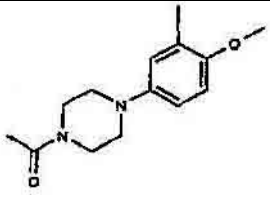
7-2		0,3 (MeOH:AcOEt = 5:95)	CDCl ₃ : 1,70-1,97 (m, 4H), 2,62-2,79 (m, 1H), 3,04 (d, 3H), 3,02-3,18 (m, 2H), 3,23-3,33 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,39-5,47 (m, 1H), 6,15-6,24 (m, 1H), 6,55-6,62 (m, 2H), 6,74-6,82 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 11,0 (sa, 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)
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 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 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),
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, 3H), 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),

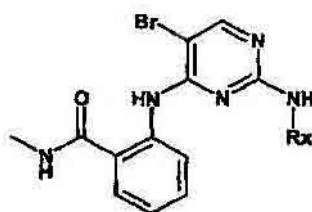
7-13		0,23 (MeOH:AcOEt = 5:95)	CDCl ₃ : 1,62-1,74 (m, 3H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,64-2,69 (m, 2H), 2,79 (d, 3H), 3,56-4,04 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,78 (sa, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,09-8,11 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 11,6 (sa, 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 (sa, 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)
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 (sa, 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 (sa, 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 ₂ Cl 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: 519	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 (sa, 1H), 8,5-8,62 (m, 1H), 8,66-8,8 (m, 1H), 11,6 (s, 1H)
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)

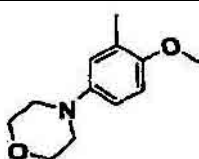
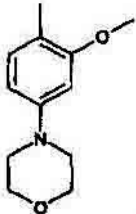
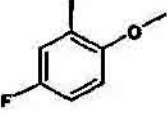
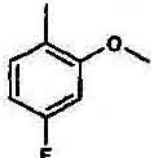
7-24		EM: 550	1,35-1,57 (m, 8H), 1,7-1,78 (m, 2H), 2,81 (d, 3H), 3,46-3,52 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,71-8,78 (m, 1H), 11,7 (s, 1H)
7-25		36 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,48-1,58 (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)
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 oculto)
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 (m, 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 (sa, 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)
------	---	---------------	---

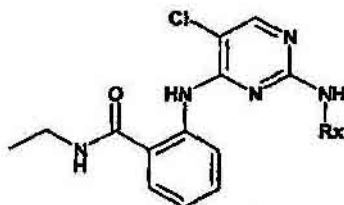
[0108] Las siguientes 2-[5-bromo-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamidas se preparan a partir de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-etil-benzamida y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 7A.



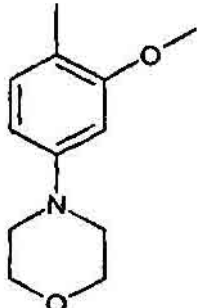
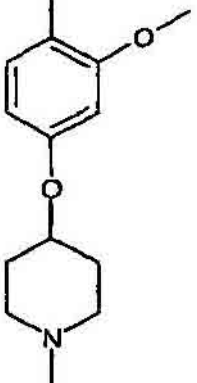
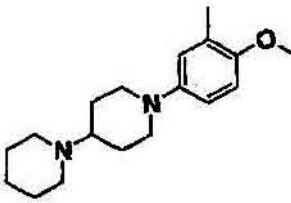
5

Ej. n°	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN
8-1		0,27 (n-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 (n-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 (sa, 1H)

[0109] 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 según el procedimiento del ejemplo 7A.

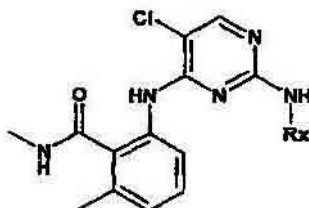


Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
9-1		0,35 (n-hexano:AcOEt = 1:2)	CDCl ₃ : 1,27 (t, 3H), 3,10-3,15 (m, 4H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,85-3,93 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,08-6,17 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,42-7,53 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,94 (sa, 1H).
9-2		EM (ESI) m/z 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 (dc, 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		m/z 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 (dc, 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 (c, 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)
9-6		Rf (AcOEt:MeOH = 4:1) 0,050	DMSO-d ₆ : 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 (da, 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), 1,82-1,68 (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 (c, 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)

[0110] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-6,N-dimetil-benzamidas se preparan a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-6,N-dimetil-benzamida y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 7A.

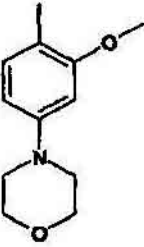
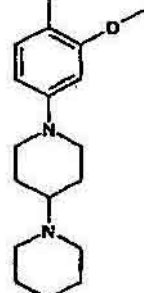
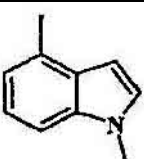
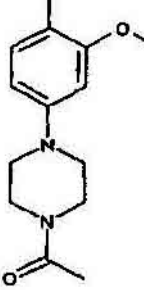
5



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) m/z 564, 566 (M+1) ⁺
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] ⁺

5 **[0111]** 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 según el procedimiento del ejemplo 7A.



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] ⁺
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 sintético para la 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

[0112] *N-Metil-7-nitro-2,3-dihidroisoindol-1-ona*. Una disolución de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (1,26 g, 4,63 mmoles) en THF (13 ml) se trata a temperatura ambiente con una disolución de metilamina 2 M en THF (14 ml), se agita durante 5 h, se diluye con EtOAc (100 ml), se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y salmuera (15 ml), se seca (MgSO₄) y se evapora. La cromatografía ultrarrápida (30 g de gel de sílice; CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) proporciona *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.

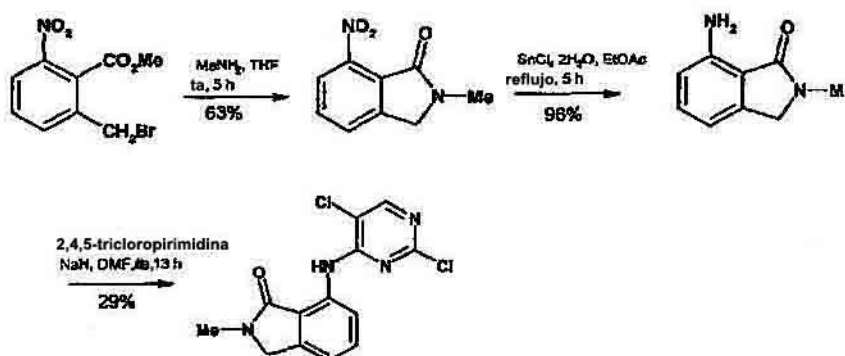
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 3,21 (s), 4,44 (s), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H).

15 *7-Amino-N-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona*. 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 a temperatura ambiente 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. Tras separarse las dos 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 para dar 7-amino-*N*-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (455,9 g, 2,81 mmoles) al 96%. Sólido amarillo. R_f(CH₂Cl₂/EtOAc 1:1)

0,53. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 3,12 (s), 4,28 (s), 5,20 (sa), 6,56 (d, $J = 8,0$), 6,68 (d, $J = 8,0$), 7,21 (dd, $J = 8,0$, 8,0).

7-(4-Amino-2,5-dicloropirimidin-4-il)amino-N-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. 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 a 0°C con NaH al 60% (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 a temperatura ambiente. Tras agitar durante otras 13 h, la mezcla se trata con NH_4Cl acuoso sat. (6 ml) y los precipitados pardos resultantes se recogen por filtración y seguidamente se lavan con H_2O , hexano y CH_3CN para proporcionar 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 pardo. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1) 0,50. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 3,22 (s), 4,43

10 (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 (sa).



[0113] 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 según el procedimiento del ejemplo 7A.

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

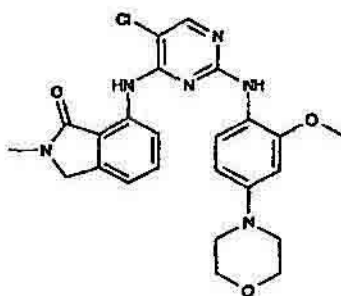
[0114]

20

25

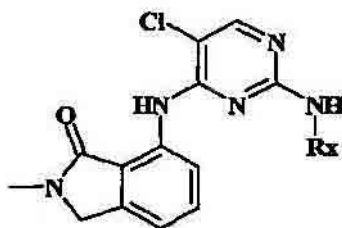
30

35

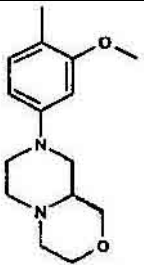


[0115] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 3,07 (s, 3H), 3,13-3,17 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,34-3,78 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 6,54 (dd, 1H, $J = 8,6$, 2,5 Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,25-7,34 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,13 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,37-8,50 (m, 1H), 10,57 (s, 1H). EM (ESI) m/z 481, 483 ($\text{M}+1$) $^+$

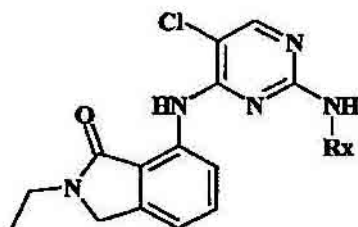
40 **[0116]** Las siguientes 7-(5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 2:



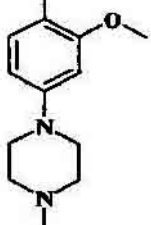
Ej. nº	Rx	Masa (m/z)	RMN (400 MHz) δ (ppm)
12-2		494 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,24 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,15-3,19 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,35-8,45 (m, 1H), 10,57 (s, 1H)
12-3		495 [M+1] ⁺	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), 9,83-1,88 (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), 8,37 (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 (sa, 1H), 10,57 (s, 1H)
------	---	------------------	--

[0117] Las siguientes 7-(5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-1-ilamino)-2-etil-2,3-dihidro-isoindol-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 según el procedimiento del ejemplo 2:



5

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 (c, 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)

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

10

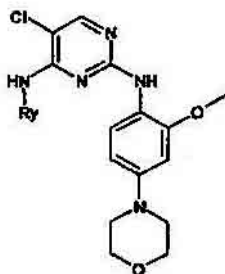
[0118] A una suspensión de ácido 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)pirimidin-4-ilamino]-benzoico (5,5 g, 12,1 mmoles) en 100 ml de THF se añaden Et₃N (2,06 ml, 14,8 mmoles) y cloroformiato de isobutilo (1,7 ml, 12,8 mmoles) a -5°C. Tras agitar durante 30 min a la misma temperatura, la mezcla de reacción se sigue agitando durante 1 hora a temperatura ambiente y después 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 para proporcionar un producto intermedio (4,80 g) (10,96 mmoles, 91%) en forma de un sólido amarillo.

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).

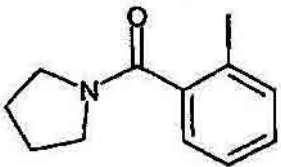
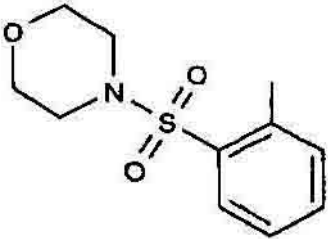
[0119] A una disolución de metilamina 1 M en THF (560 μ l, 0,56 mmoles) se añaden 82 mg del producto intermedio obtenido (0,187 mmoles) y, seguidamente, gota a gota una disolución de NaHMDS 1 M en THF (560 μ l, 0,56 mmoles). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos se añaden 5 ml de H₂O y se realiza una extracción con AcOEt. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca mediante Na₂SO₄, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: AcOEt = 1:1 hasta AcOEt) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. Los datos se proporcionan en el ejemplo 7A.

25

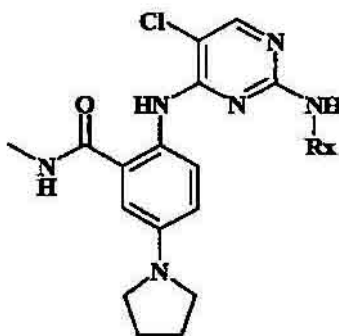
[0120] Por repetición de los procedimientos antes descritos usando materiales de partida y condiciones apropiados se obtienen los compuestos siguientes identificados a continuación.



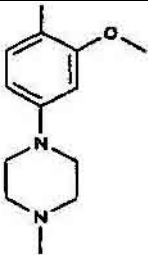
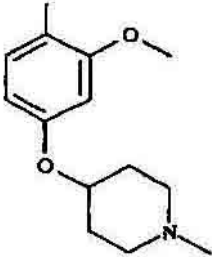
Ej. n°	R _y	R _f (disolvente) o EM	RMN (400 MHz) δ (ppm)
14-1		0,10 (n-hexano:AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 3,02-3,19 (m, 10H), 3,83-3,91 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,45 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,97 (s, 1H)
14-2		0,36 (n-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 (sa, 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		R _f (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).

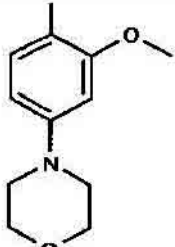
14-6		Rf (hexano:AcOEt = 1:1): 0,051	DMSO: 1,71-1,92 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 4H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,63-3,75 (m, 2H), 3,84-3,90 (m, 7H), 6,47 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 9,60 (s, 1H).
14-7			¹ H-RMN (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 (sa, 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).

[0121] 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-ilbenzamida y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 2:

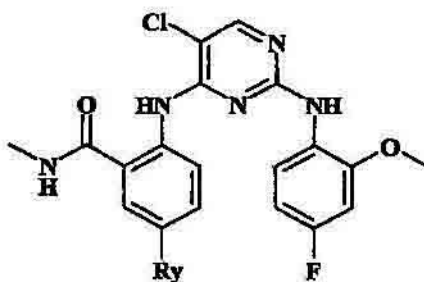


5

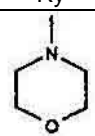
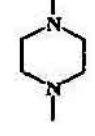

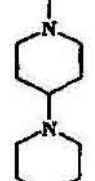
Ej. nº	Rx	Masa (m/z)	RMN (400 MHz) δ (ppm)
15-1		551 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1,94-1,99 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,78 (d, 3H), 3,11-3,17 (m, 4H), 3,22-3,29 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,46 (dd, 1H), 6,48-6,53 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,24 (d, 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)
------	---	---------------------------	---

[0122] Las siguientes 2-(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenilamino)-pirimidin-4-ilamino)-5-sust.-N-metilbenzamidás se preparan a partir de la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 2:

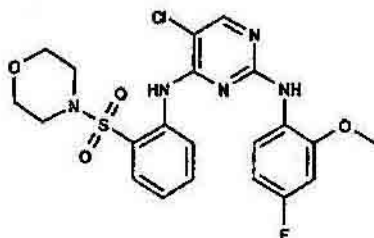


5

Ej. nº	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

[0123]

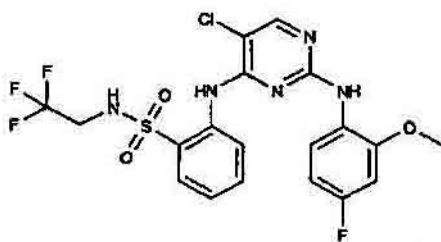


[0124] CDCl₃: 3,01-3,10 (m, 4H), 3,63-3,68 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,59 (ddd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,30 (s, 1H).

5

Ejemplo 16C

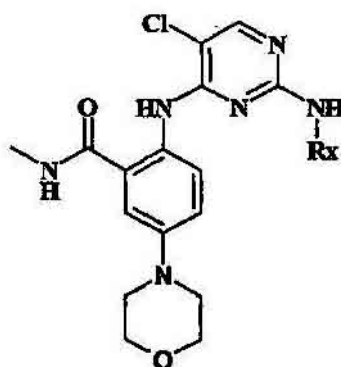
[0125]

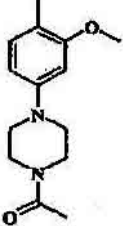


10

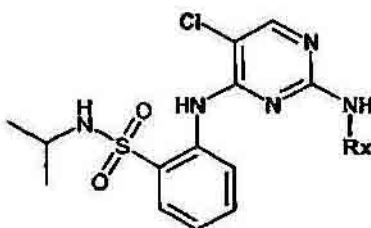
[0126] CDCl₃: 3,56-3,65 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,11-5,19 (m, 1H), 6,50-6,56 (m, 1H), 6,61-6,66 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,38 (sa, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,02-8,10 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,81 (s, 1H).

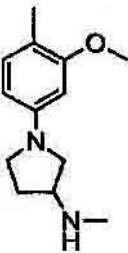
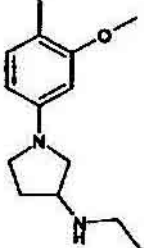
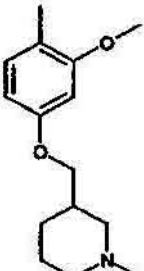
[0127] La siguiente 2-(5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida se prepara a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 2:

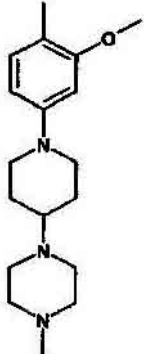
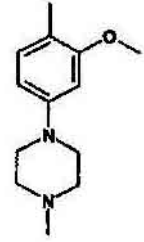
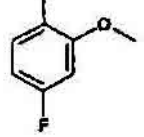
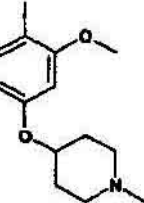
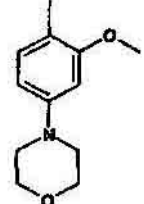
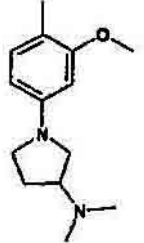


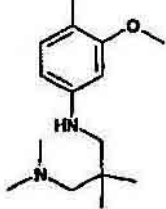
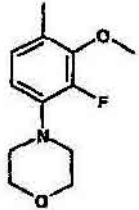
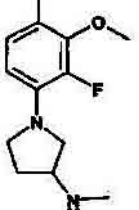
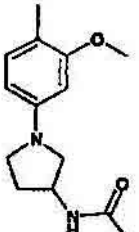
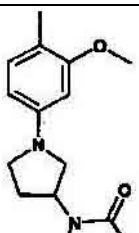
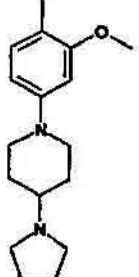
Ej. nº	Rx	Masa (m/z)	RMN (400 MHz) δ (ppm)
18-1		595* [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,06 (s, 3H), 2,78 (d, 3H), 3,05-3,18 (m, 8H), 3,53-3,64 (m, 4H), 3,68-3,77 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,51 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,88 (da, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,99-8,03 (m, 2H), 8,34 (da, 1H), 8,63-8,71 (m, 1H), 11,15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

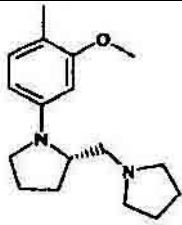
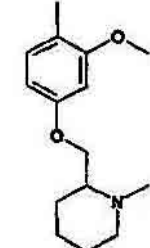
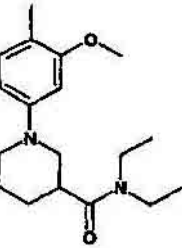
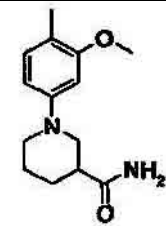
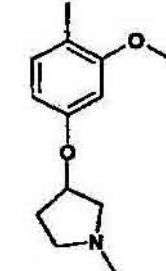
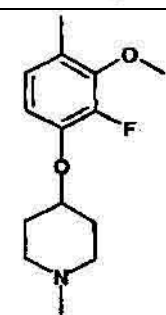
[0128] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-bencenosulfonamida y la anilina 5 correspondiente según el procedimiento del ejemplo 7A:

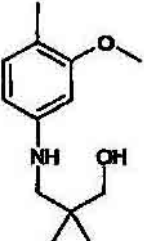
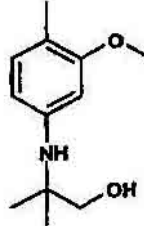
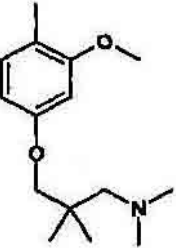
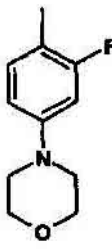
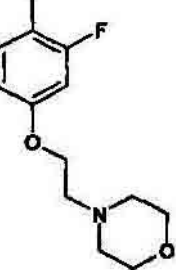


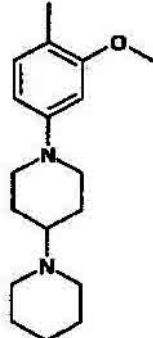
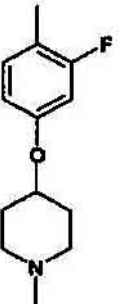
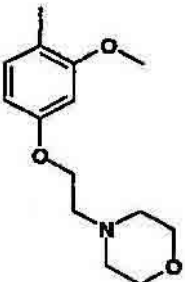
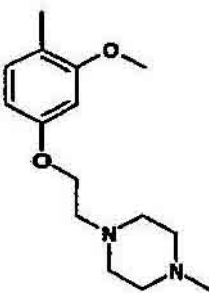
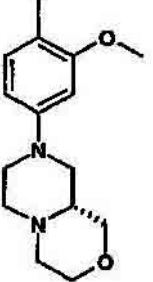
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz) δ (ppm)
19-1		0,39 (MeOH:CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	DMSO-d ₆ : 0,94 (d, 6H), 1,75-1,84 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,22-3,36 (m, 5H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,05 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35-7,45 (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)
19-2		0,40 (n-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 (sa, 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 (n-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)

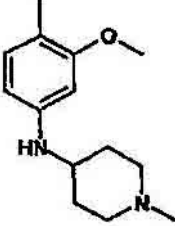
19-4		0,69 (MeOH:CH ₂ Cl ₂ = 1:3)	DMSO-d ₆ : 0,94 (d, 6H), 1,45-1,57 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,25-2,35 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,62-2,70 (m, 2H), 3,28-3,37 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,44 (dd, 1H, J=8,82, 2,0 Hz), 6,61 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,21 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 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 (n-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 (n-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)
19-7		0,28 (n-hexano:AcOEt = 1:1)	CDCl ₃ : 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 (n-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 (sa, 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 (sa, 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 (n-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)
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		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)
19-18		0,48 (n-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 (sa, 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), 3,75-3,76 (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 (sa, 1H), 8,38-8,48 (m, 1H), 9,3 (sa, 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)
19-23		Rf: 0,51 (n-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 (sa, 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)

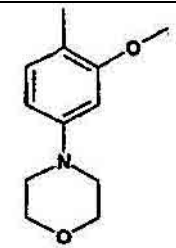
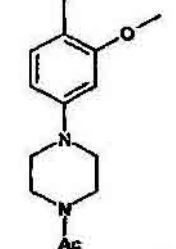
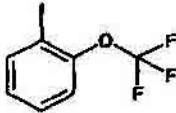
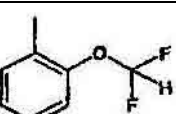
19-27		EM: 614	DMSO-d ₆ : 0,93 (d, 6H), 1,3-1,62 (m, 8H), 1,75-1,85 (m, sH), 2,26-2,4 (m, 1H), 2,4-2,58 (m, 4H), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 5H), 6,42 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,42-7,5 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,4-8,5 (m, 1H), 9,36 (s, 1H)
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)

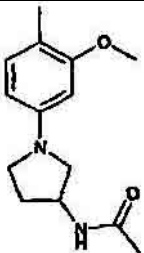
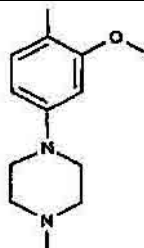
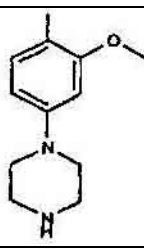
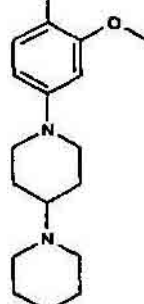
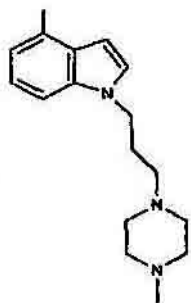
19-32		EM: 560	CDCl ₃ : 1,01 (s, 6H), 1,45-1,56 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,11-2,2 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,78-2,87 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,39-3,5 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,5-4,6 (m, 1H), 6,13 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,5-7,57 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,92 (s, 1H)
-------	---	---------	--

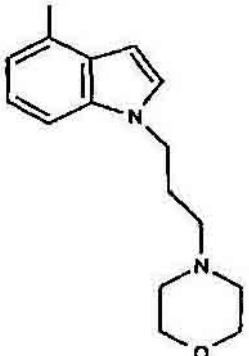
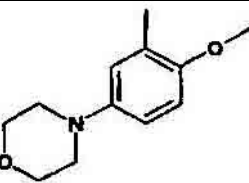
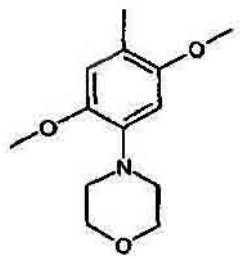
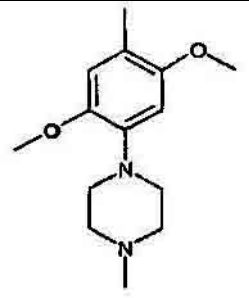
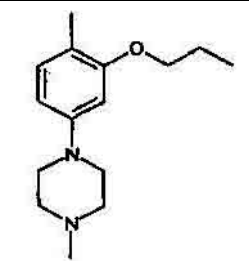
[0129] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 7A.

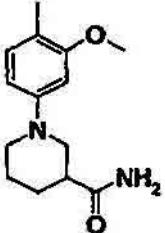
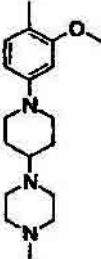
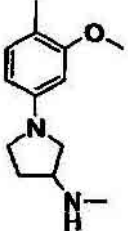
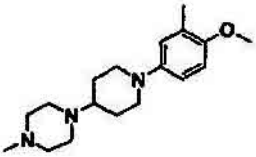
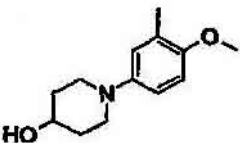
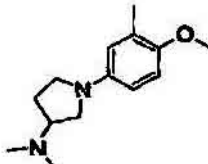


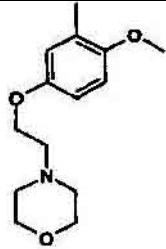
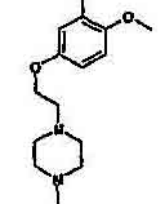
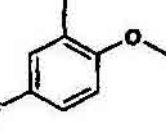
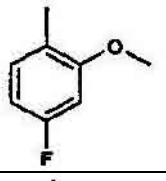
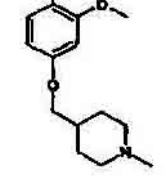
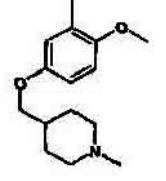
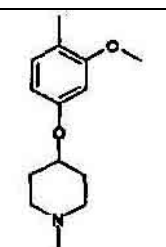
5

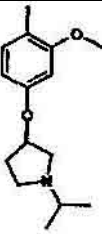
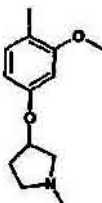
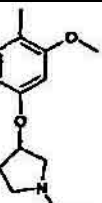
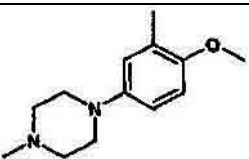
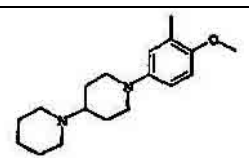
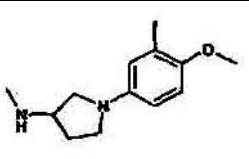
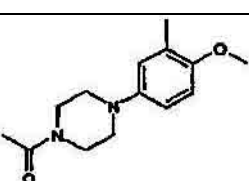
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
20-1		0,50 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2,63 (d, 3H), 3,14 (t, 4H), 3,87-3,90 (m, 7H), 4,64 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,26 (s, 1H)
20-2		m/z 546, 548 (M+1)	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 (ejemplo de referencia)		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 (ejemplo de referencia)		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 (sa, 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)

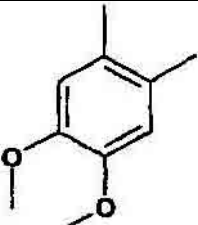
20-5		0,46 (MeOH:CH ₂ Cl ₂ = 1:4)	CDCl ₃ : 1,95-2,00 (m, 5H), 2,29-2,37 (m, 1H), 2,62 (d, 3H), 3,20-3,78 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,60-4,64 (m, 2H), 5,68-5,69 (m, 1H), 6,09-6,16 (m, 2H), 7,15 (sa, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,55-8,57 (m, 1H), 9,08 (s, 1H)
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 (sa, 1H)
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 (sa, 1H)
20-9 (ejemplo de referencia)		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 (ejemplo de referencia)		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)
20-12		EM 535	DMSO-d ₆ : 2,64 (d, 3H), 3,05 (sa, 4H), 3,59 (sa, 3H), 3,87 (sa, 3H), 3,89 (sa, 4H), 4,52-4,48 (m, 1H), 6,57 (sa, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,94 (sa, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,06 (sa, 1H)
20-13		EM 548	DMSO-d ₆ : 2,17 (sa, 3H), 2,63 (d, 3H), 2,68 (sa, 4H), 3,10 (sa, 4H), 3,57 (s, 3H), 4,54-4,46 (m, 1H), 6,59 (sa, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,37 (sa, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,94 (sa, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,04 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 1H)

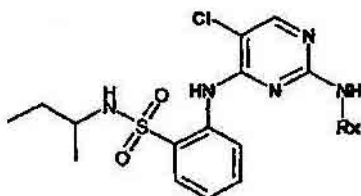
20-15		CL-EM 545	DMSO-d ₆ : 1,46-1,62 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,62-2,76 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,82-6,89 (a, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,71-7,82 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 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)
20-17		CL-EM 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		CL-EM 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		CL-EM 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		CL-EM 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 (sa, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,33 (sa, 1H)
20-23		EM: 438	DMSO-d ₆ : 2,42-2,45 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 6,83 (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 (sa, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,3 (sa, 1H)
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 (sa, 1H), 8,39-8,45 (m, 1H), 9,34 (sa, 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 (sa, 1H), 8,44-8,5 (m, 1H), 9,34 (sa, 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 (sa, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,31 (sa, 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 (sa, 1H), 8,42-8,5 (m, 1H), 9,34 (sa, 1H)

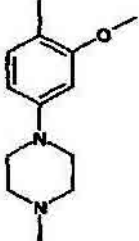
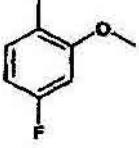
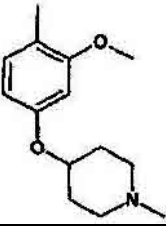
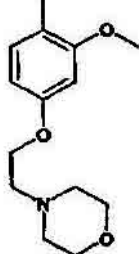
20-28		EM: 547	DMSO-d ₆ : 0,96-1,2 (m, 2H), 1,75-1,9 (m, 9H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,43 (d, 3H), 2,6-3,0 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,85-5,0 (m, 1H), 6,43-6,49 (m, 1H), 6,57-6,64 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,39-7,52 (m, 2H), 7,73-7,83 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,27 (sa, 1H), 8,44-8,51 (m, 1H), 9,35 (sa, 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 (sa, 1H), 8,43-8,52 (m, 1H), 9,34 (sa, 1H)
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 (sa, 1H), 8,44-8,51 (m, 1H), 9,34 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 1H)

20-35		EM (ESI) 464 (M+H)	Tiempo de retención HPLC (min) 2,68
-------	---	-----------------------	-------------------------------------

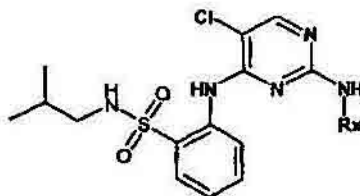
[0130] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-sec.-butil-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-sec.-butil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 7A:



5

Ej. nº	R _x	R _f (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
21-1		0,35 (n-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 (n-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 (n-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 (sa, 1H), 8,35-8,42 (m, 1H), 9,29 (s, 1H)
21-4		0,30 (n-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, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 9,31 (s, 1H)

[0131] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-isobutil-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-sec.-butil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 7A:

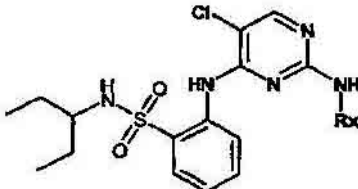


5

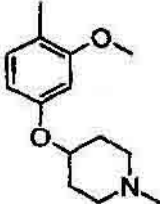
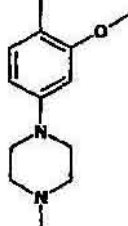
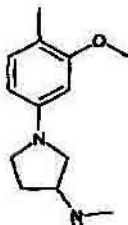
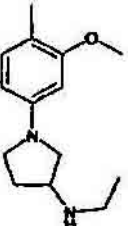
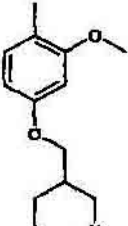
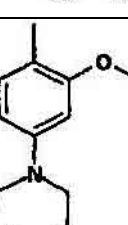
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
22-1		0,30 (n-hexano:AcOEt = 3:1)	DMSO-d ₆ : 0,69 (d, 6H), 1,52-1,59 (m, 1H), 2,57-2,58 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,75-6,80 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,82-7,93 (m, 3H), 8,14 (sa, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H)
22-2		0,30 (n-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 (sa, 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 (sa, 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)

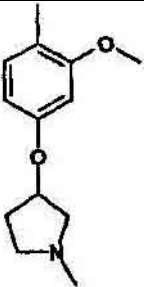
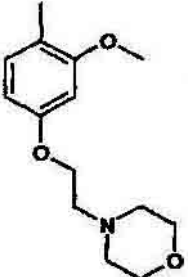
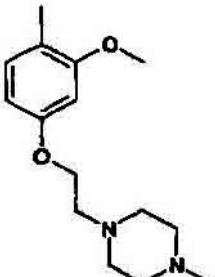
[0132] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-(1-etilpropil)-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-(1-etilpropil)-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 7A:

10



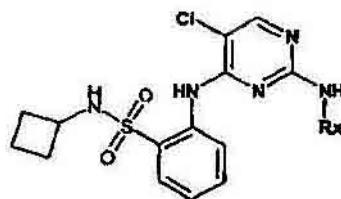
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
--------	----	----------------------	-------------------------------

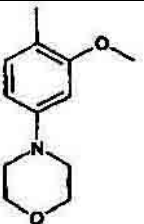
23-1		0,46 (MeOH:CH ₂ Cl ₂ = 3:7)	DMSO-d ₆ : 0,58 (t, 6H), 1,14-1,34 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,30-4,39 (m, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,75-7,84 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 9,33 (sa, 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, 1H), 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)

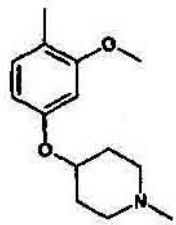
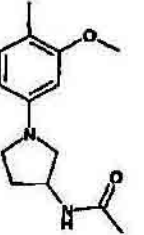
23-7		EM: 575	DMSO-d ₆ : 0,58 (t, 6H), 1,13-1,37 (m, 4H), 1,72-1,82 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 4H), 2,32-2,4 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,84-4,91 (m, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,14-7,24 (m, 1H), 7,38-7,52 (m, 2H), 7,72-7,86 (m, 1H), 8,12-8,25 (m, 2H), 8,34-8,45 (m, 1H), 9,33 (sa, 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)

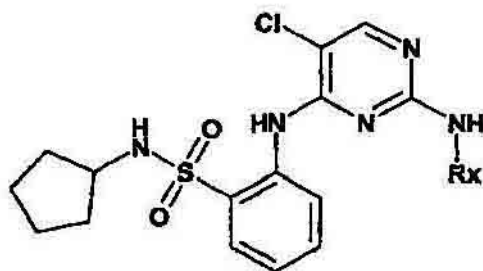
[0133] Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino sust.)-pirimidin-4-ilamino]-N-isobutil-bencenosulfonamidas se preparan a partir de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 7A:

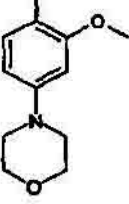
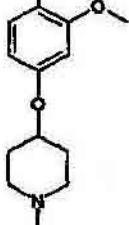
5



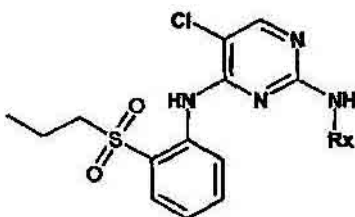
Ej. n°	Rx	R _f (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
24-1		0,35 (n-hexano:AcOEt = 1:1)	DMSO-d ₆ : 1,37-1,48 (m, 2H), 1,69-1,91 (m, 4H), 3,09-3,12 (m, 4H), 3,63-3,74 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,43-6,45 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 1H), 8,17-8,24 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 9,33 (s, 1H)

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 (sa, 1H), 8,40-8,42 (m, 1H), 9,30 (sa, 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 (sa, 1H), 6,15 (sa, 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)

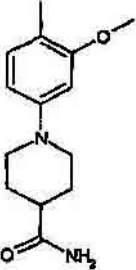
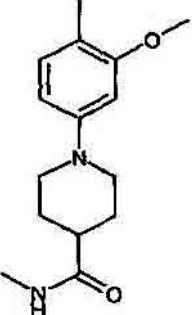
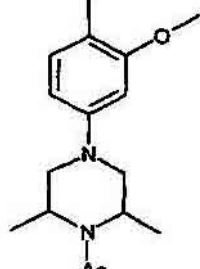
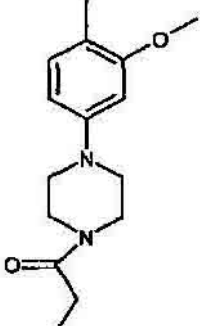


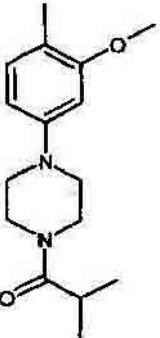
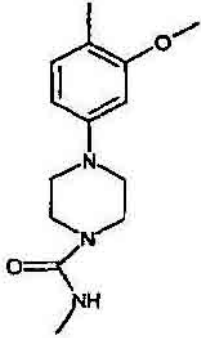
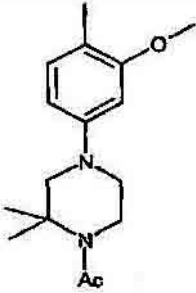
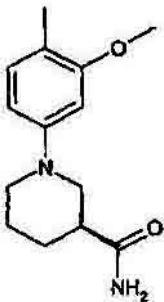
Ej. n°	Rx	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
25-1		EM: 559	DMSO-d ₆ : 1,2-1,38 (m, 4H), 1,4-1,65 (m, 4H), 3,11 (t, 4H), 3,42-3,5 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 7H), 6,44 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,38-7,5 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,4-8,5 (m, 1H), 9,34 (s, 1H)
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)

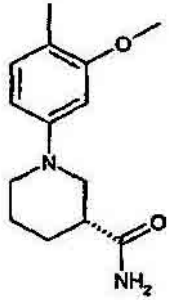
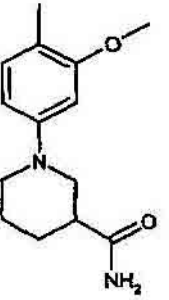
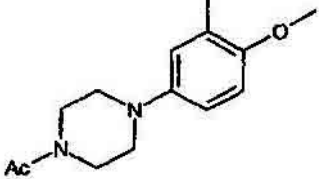
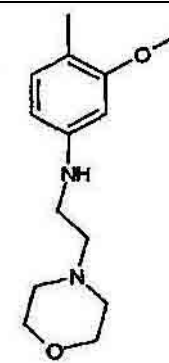
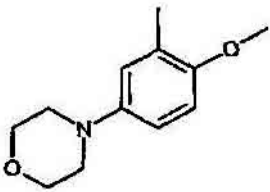
[0134] Las siguientes 5-cloro-N²-(fenil sust.)-N⁴-[2-(propano-1-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diaminas se preparan a partir de (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-1-sulfonyl)-fenil]-amina y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 7A:

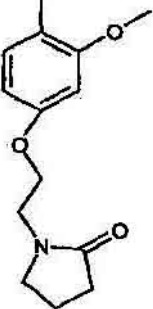
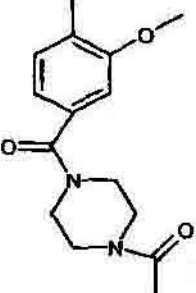
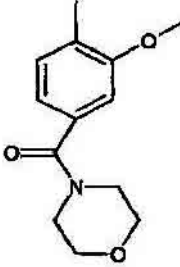
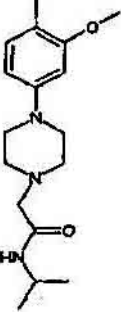
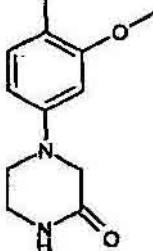


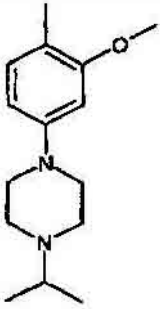
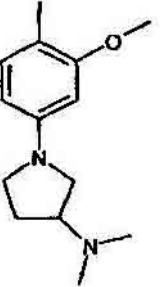
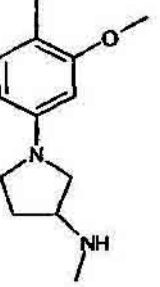
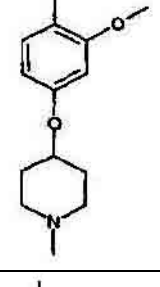
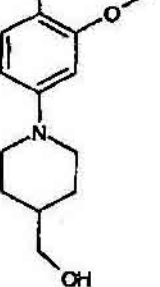
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente), EM o p.f.	RMN (400 MHz), δ (ppm)
26-1		0,58 (AcOEt)	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,72-1,82 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 6H), 3,87-3,89 (m, 7H), 6,46 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,40 (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 (sa, 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 (sa, 1H)

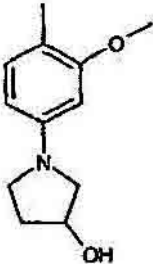
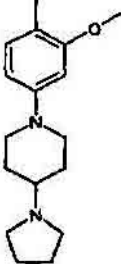
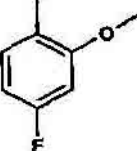
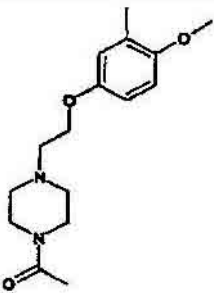
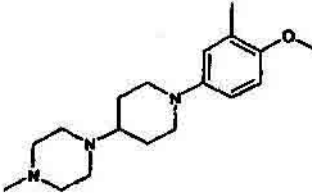
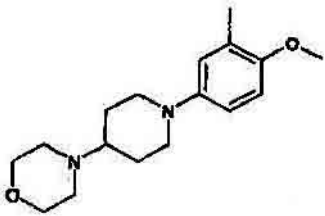
26-5		0,1 (AcOEt)	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,86-1,98 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 1H), 2,75 (ddd, 2H), 3,10 (ddd, 2H), 3,63-3,66 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,25-5,40 (m, 1H), 5,40-5,58 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,22-7,34 (m, 1H), 7,62 (ddd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,40 (m, 1H)
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 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 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)

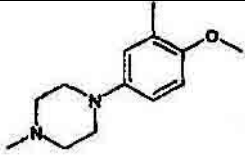
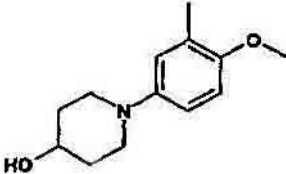
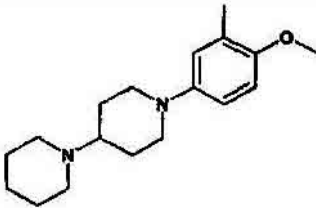
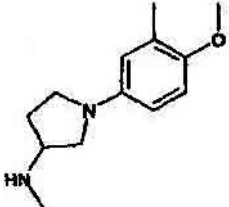
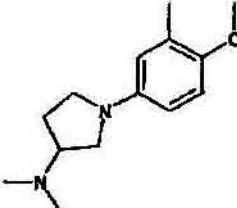
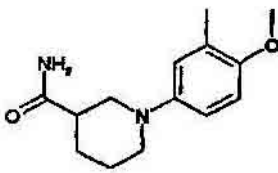
26-9		EM 587	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,76 (ddd, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 6H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,34 (sa, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)
26-10		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 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 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)
26-15		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 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 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)

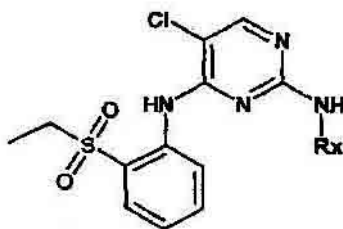
26-18		EM 559	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H), 2,49 (t, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,41 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)
26-19		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)
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 (sa, 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), 3,55-5,53 (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)
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 (sa, 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		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)

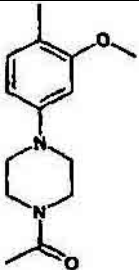
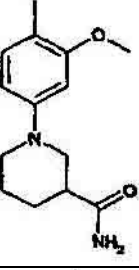
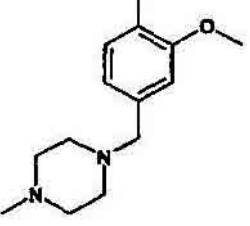
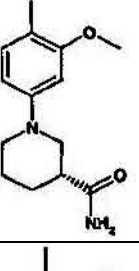
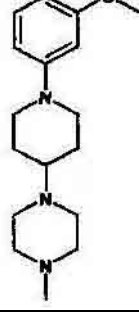
26-28		EM 517	CDCl ₃ : 0,97 (t, 3H), 1,88-1,65 (m, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 4H), 2,78-2,71 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 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)
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 (sa, 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		p.f. 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		p.f. 163,4	400 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm): 0,98 (t, 3H), 1,50-1,90 (m, 6H), 2,24 (sa, 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		p.f. 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		p.f. 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)
26-36		p.f. 147,6	400 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm): 1,008 (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		p.f. 143,2	500 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm): 0,96 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 3,12 (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		p.f. 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		p.f. 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)

[0135] Las siguientes 5-cloro-N²-(fenil sust.)-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 según el procedimiento del ejemplo 7A:



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
23-3		486 (M+H)	3,07
27-4		587 (M+H)	2,29

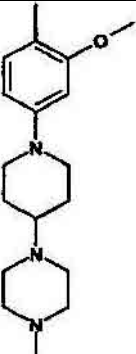
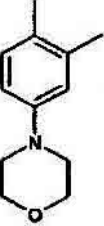
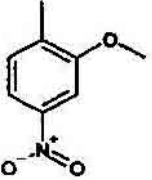
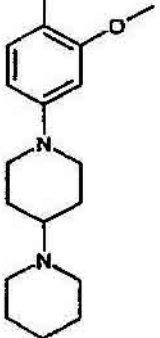
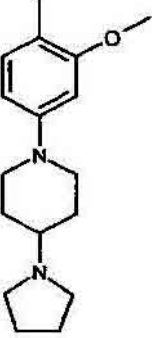
27-5		545 (M+H)	2,59
27-6		545 (M+H)	2,45
27-7		531 (M+H)	2,25
27-8		545 (M+H)	2,45
27-9		600 (M+H)	2,17
<p>Condiciones de HPLC Columna: YMC CombiScreen ODS-A (5 µm, 12 nm), 50 x 4,6 mm D.I. Caudal: 2,0 ml/min Eluyente: A) TFA/agua (0,1/100), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100) Gradiente: 5-100% B (0-5 min) Detección: UV a 215 nm</p>			

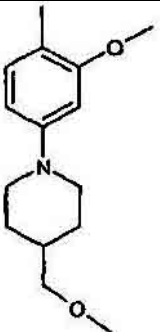
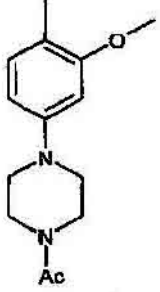
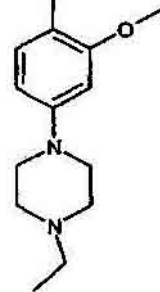
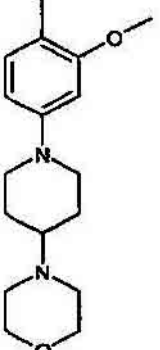
[0136] Las siguientes 5-cloro-N²-(fenil sust.)-N⁴-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diaminas se

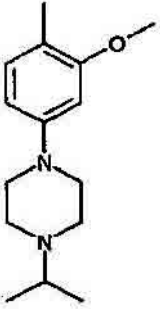
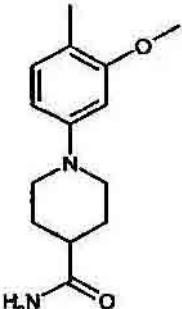
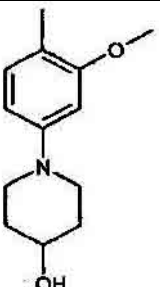
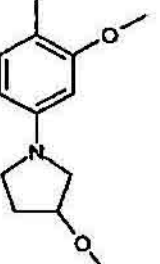
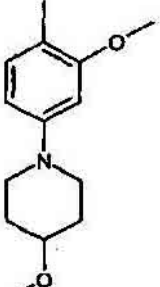
preparan a partir de (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina y la anilina correspondiente según el procedimiento del ejemplo 7A:

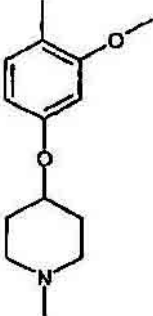
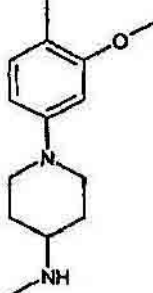
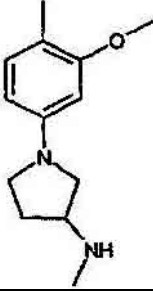
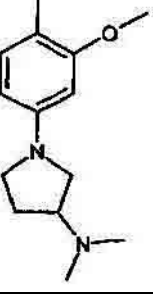
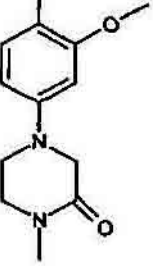


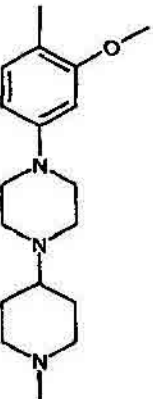
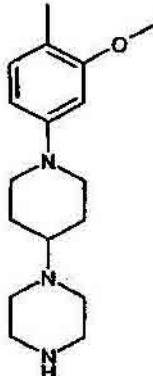
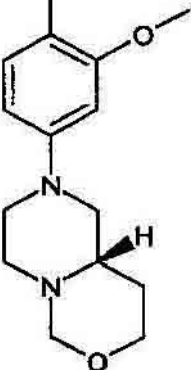
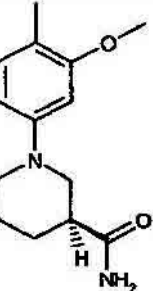
Ej. nº	Rx	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm) o tiempo de retención en min (HPLC)
28-1		0,2 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 3H), 2,62-2,70 (m, 1H), 3,11-3,13 (m, 2H), 3,21-8,28 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,41 (sa, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,64 (sa, 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 (sa, 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 (sa, 1H)
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)

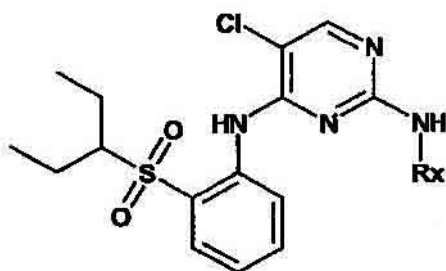
28-10		EM 559	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H), 1,59-1,37 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,87 (d, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,61 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,53 (s, 1H)
28-11		EM 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 (sa, 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 (a, 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)
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 (sa, 1H), 5,48 (sa, 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 (sa, 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), 8,00 (dd, 1H, J=3,02, 9,06), 8,12 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J=8,56), 9,53 (s, 1H)

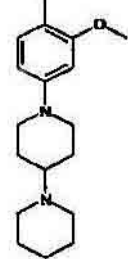
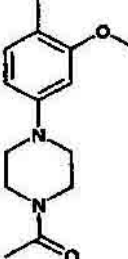
28-19		0,33 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1,31 (d, 6H, J=7,05), 1,82-1,70 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 3,24 (sept, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H, J=2,52, 9,07), 6,57 (d, 1H, J=2,52), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H, 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 (sa, 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)
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)

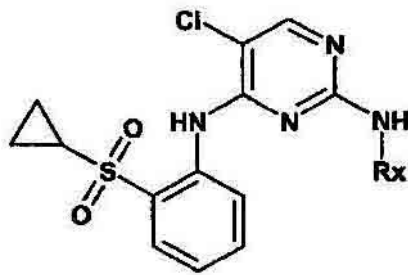
28-24		0,05 (AcOEt/MeOH = 4/1)	CDCl ₃ : 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 2,17-1,95 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 4H), 3,15-2,97 (m, 4H), 3,23-3,16 (m, 4H), 3,24 (sept, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,95 (dd, 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 (sa, 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)
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 (sa, 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)

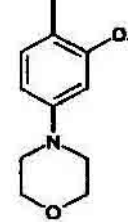
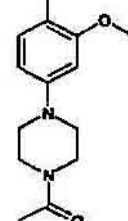
28-28		EM 559	CDCl ₃ : 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 3H), 2,73-2,51 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,46-5,37 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,33 (sa, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 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 (sa, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,01 (sa, 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 (sa, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,59 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,83 (sa, 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 (sa, 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)

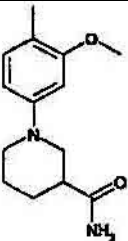
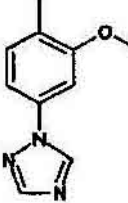
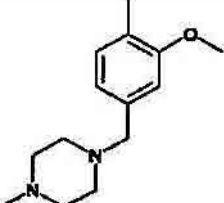
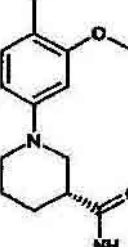
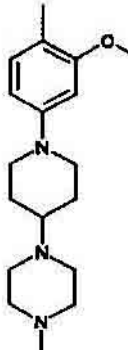


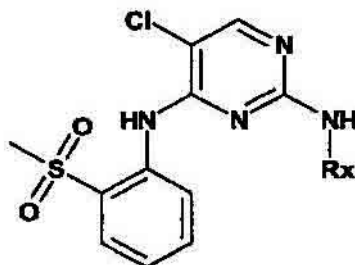
Ej. nº	Rx	Tiempo de retención HPLC (min)	Masa (ESI) m/z
29-1		3,30	546 (M+H)

29-2		2,82	627 (M+H)
29-3		3,07	587 (M+H)



Ej. nº	Rx	Tiempo de retención HPLC (min)	Masa (ESI) m/z
30-1		2,82	516 (M+H)
30-2		2,65	557 (M+H)

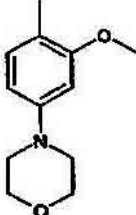
30-3	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2CCCN2C(=O)N</chem>	2,50	557 (M+H)
30-4	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=CN2</chem>	3,10	498 (M+H)
30-5	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CN2CCN(C)C2</chem>	2,30	543 (M+H)
30-6	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2CC[C@H](C2)C(=O)N</chem>	2,52	557 (M+H)
30-7	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CCN2)</chem>	2,23	612 (M+H)

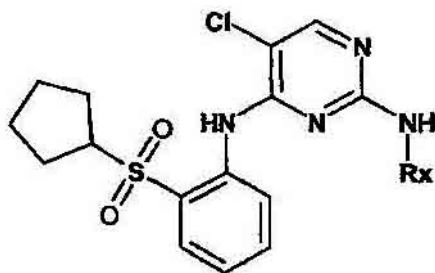


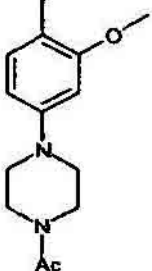
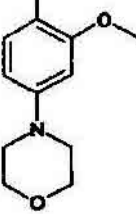
Ej. nº	Rx	Tiempo de retención HPLC (min)	Masa (ESI) m/z
31-1		3,15	423 (M+H)
31-2		2,62	490 (M+H)

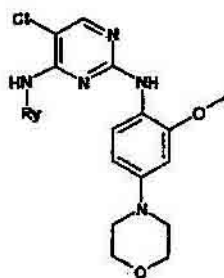


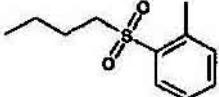
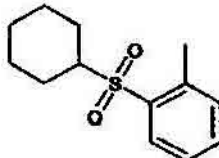
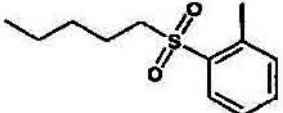
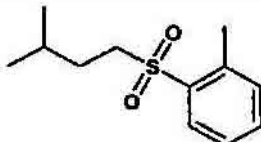
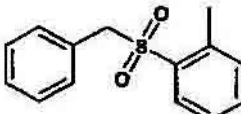
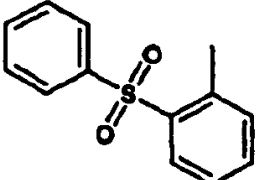
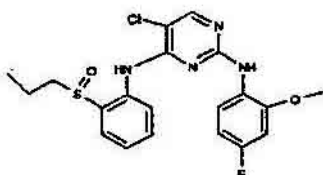
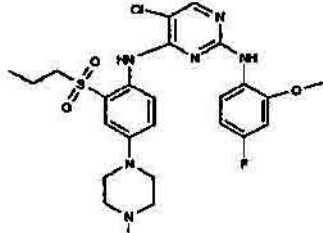
Ej. nº	Rx	EM	RMN (400 MHz) en CDCl ₃ , δ (ppm)
32-1		585,3	1,03 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,32 (sept, 1H), 3,00 (d, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,45 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,52 (sa, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,07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

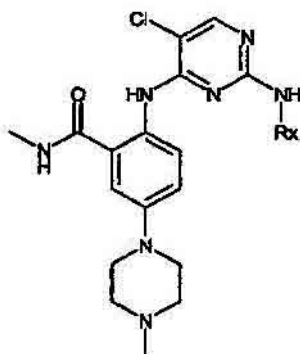
32-2		532 (M+H)	3,17
------	---	-----------	------



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 (sa, 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 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)
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 (sa, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,10-8,23 (m, 2H), 8,88 (s, 1H)



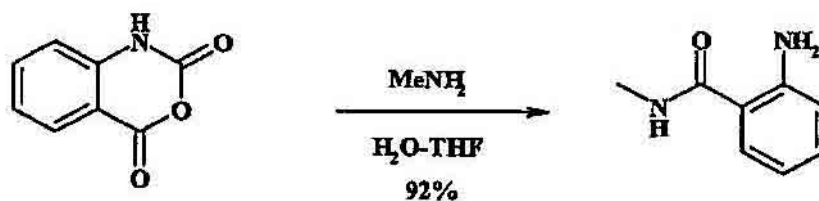
35-1		567 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,24 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 4H), 2,78 (d, 3H), 3,10-3,17 (m, 8H), 3,74-3,97 (m, 7H), 6,49 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,98-8,02 (m, 2H), 8,29 (da, 1H), 8,60-8,66 (m, 1H), 11,17 (s, 1H)
35-2		505 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2,24 (s, 3H), 2,46-2,50 (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 L-anilinas)

5

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

[0137]



10

[0138] A una suspensión de 16,3 g (100 mmoles) de anhídrido isatónico en 100 ml de H₂O se añaden en porciones a temperatura ambiente 100 ml de una disolución de metilamina 2N en tetrahidrofurano (200 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y después se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca mediante Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida para dar 13,79 g del producto deseado, 2-amino-N-metil-benzamida (92 mmoles, 92%), en forma de un sólido incoloro.

15

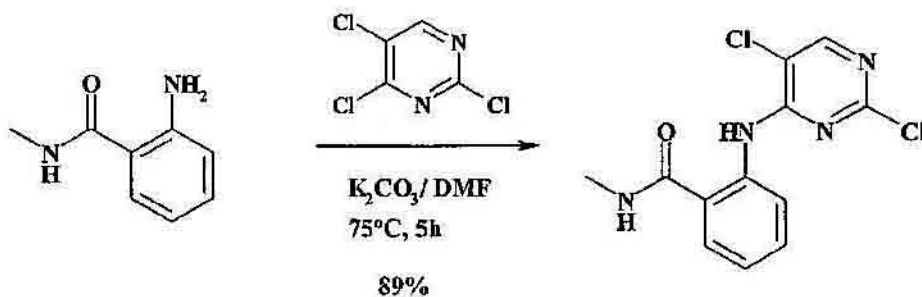
RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,97 (d, 3H, J = 4,52 Hz), 5,49 (sa, 1H), 6,07 (sa, 1H), 6,64 (ddd, 1H, J = 8,04, 7,56, 1,0 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 8,32, 1,0 Hz), 7,20 (ddd, 1H, J = 8,32, 7,56, 1,52 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 8,04, 1,52 Hz).

36-2

20

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

[0139]



[0140] 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 potásico (17,9 g, 130 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a 75°C, se enfría a temperatura ambiente y después se vierte en H₂O (600 ml). El precipitado resultante se recoge mediante filtración y seguidamente se lava con CH₃CN acuoso al 50% (200 ml) y se seca a presión reducida (40°C, 10 horas) para dar la 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il-amino)-N-metil-benzamida deseada en forma de 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).

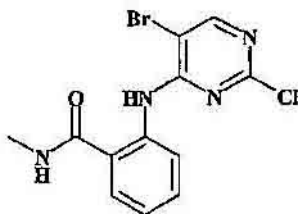
[0141] Los siguientes compuestos se preparan como se ha descrito anteriormente.

36-3

15

2-(5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-il-amino)-N-metil-benzamida

[0142]



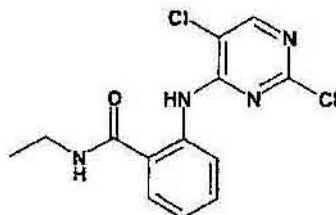
20

[0143] 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 (sa, 1H). Rf: 0,46 (n-hexano:AcOEt = 7:3).

25 36-4

2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-il-amino)-N-etil-benzamida

[0144]



30

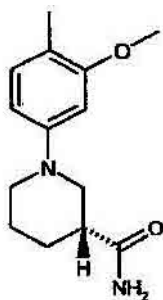
[0145] RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,28 (t, d=7,04, 3H), 3,48-3,57 (m, 2H), 6,22 (sa, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,51 (dd, J=1,0, 8,04, 1H), 7,53-7,61 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 11,66 (sa, 1H). Rf: 0,60 (hexano:AcOEt = 1:1).

36-5

5

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

[0146]



10

[0147] 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 potásico (830 mg, 6,0 mmoles) se agita durante 23 horas a temperatura ambiente. 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 mediante sulfato sódico y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de n-hexano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillento.

15

¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 2,67 (d, 3H), 4,79 (c, 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.

20

[0148] El compuesto siguiente se prepara como se ha descrito anteriormente.

36-6

25 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benceno-sulfonamida

[0149]



30

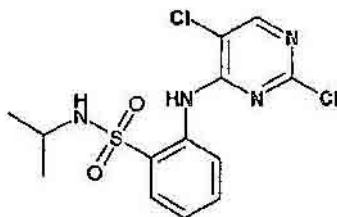
[0150] ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,67 (d, 3H), 4,97-5,04 (m, 1H), 7,29 (ddd, 1H, J=7,54, 7,54, 1,0 Hz), 7,66 (ddd, 1H, J=7,93, 8,08, 1,48 Hz), 7,94 (dd, 1H, J=8,04, 1,52 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H, J=8,06, 1,0 Hz), 9,64 (sa, 1H). Rf: 0,45 (n-hexano:AcOEt = 4:1).

36-7

35

2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-benceno-sulfonamida

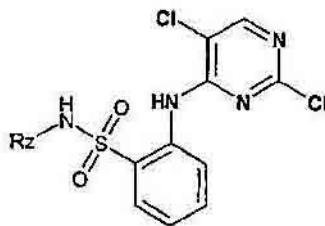
[0151]



[0152] A una disolución de 2-amino-N-isopropil-benceno-sulfonamida (16,1 g, 75,1 mmoles) en DMI (150 ml) se añade en porciones hidruro sódico (6,6 g, 165,3 mmoles) a 0°C. Tras agitar la mezcla durante una hora a temperatura ambiente se añade a 0°C 2,4,5-tricloropirimidina (20,7 g, 112,7 mmoles). Tras agitar durante otras 5 h a temperatura ambiente se añade agua y la mezcla se extrae tres veces con AcOEt. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca mediante sulfato sódico y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano a hexano:AcOEt = 4:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pardo pálido (10,2 g, 38%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 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 (sa, 1H). Rf: 0,45 (n-hexano:AcOEt = 4:1).

[0153] Los compuestos siguientes se preparan como se ha descrito anteriormente.



15

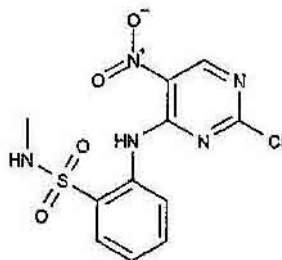
Ej. nº	Rz	Rf (disolvente) o EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
36-8		0,45 (n-hexano:AcOEt = 4:1)	DMSO- d_6 : 0,63 (t, 6H), 0,86 (d, 3H), 1,21-1,31 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,51 (sa, 1H)
36-9		0,46 (n-hexano:AcOEt = 7:3)	CDCl_3 : 0,70 (t, 6H), 1,23-1,45 (m, 4H), 3,03-3,13 (m, 1H), 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 (sa, 1H)

36-10

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

20

[0154]



[0155] 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 para dar el producto del título.

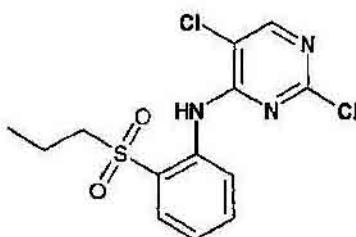
Rf = 0,5 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,67 (d, 3H), 4,6-4,7 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,7 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,2 (s, 1H).

36-11

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

10

[0156]



[0157] A una disolución de 2-(propano-1-sulfonyl)-fenilamino (3,69 g, 18,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añade en porciones hidruro sódico (1,48 g, 37 mmoles) a 0°C . Tras agitar se añade 2,4,5-tricloropirimidina (2,1 ml, 18,5 mmoles). La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y se sigue agitando durante 7 h a temperatura ambiente. Tras 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 mediante sulfato sódico y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de n-hexano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólidos incoloros.

20

$^1\text{H-RMN}$ (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 (sa, 1H). Rf (n-hexano: acetato de etilo = 3:1): 0,63

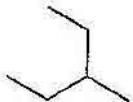
[0158]

Los compuestos siguientes se preparan como se ha descrito anteriormente.



25

Ej. nº	Rx	Identificación
36-12		$^1\text{H-RMN}$ (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 (c, 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 =,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

[0159] Síntesis de aminas sustituidas no disponibles en el mercado:

5

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

[0160] A una disolución de ácido 4-metoxifenilbórico (500 mg, 3,29 mmoles) en tolueno (5,2 ml) y etanol (1,3 ml) se añaden carbonato potásico (910 mg, 6,58 mmoles), tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (228,1 mg, 0,099 mmoles) y 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno (711 mg, 3,29 mmoles) y se agita durante 7 horas a 100°C. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con salmuera, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 4'-metoxi-4-metil-3-nitrobifenilo en forma de un sólido amarillo.

10

¹H-RMN (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.

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

20

¹H-RMN (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.

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

25

[0161] A una disolución de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico (300 mg, 2,76 mmoles) y 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 durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con salmuera, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-(4-metil-3-nitrobenzoil)-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido incoloro.

30

¹H-RMN (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.

35

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

[0162] 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 durante 5 horas a 100°C. Una vez enfriada, 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 después con salmuera, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 4-(4-metil-3-nitrofenil)-morfolina en forma de un sólido amarillo.

40

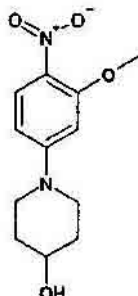
¹H-RMN (δ, ppm): 2,50 (s, 3H), 3,17-3,19 (m, 4H), 3,86-3,88 (m, 4H), 7,04 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,47 (d, 1H). Rf (hexano: acetato de etilo = 5:1): 0,20.

El compuesto del título se obtiene por reducción con hidrógeno sobre 10% de paladio sobre carbón en una disolución metanólica.

50 Ejemplo 37: Síntesis de aminas sustituidas no disponibles en el mercado.

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

[0163]

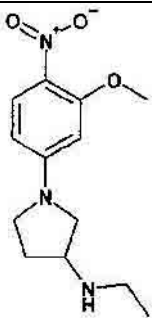
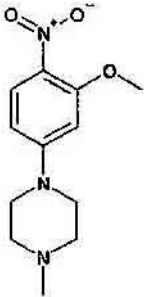
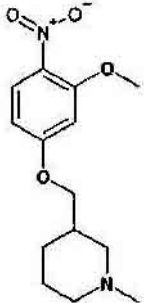
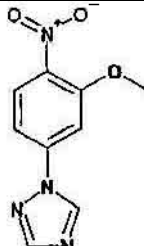


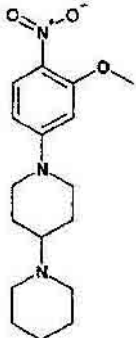
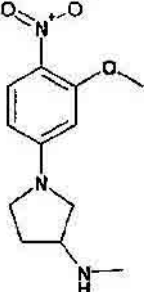
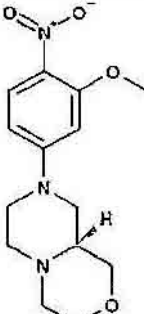
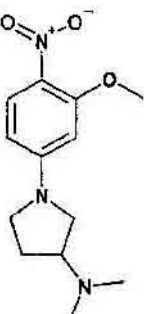
- 5 [0164] A una suspensión de piperidin-4-ol (2,79 g, 28 mmoles) y carbonato potásico (3,88 g, 28 mmoles) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añade 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzoceno (4,0 g, 23 mmoles) y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua y el precipitado se recoge por filtración. El sólido resultante se seca al vacío a 50°C para proporcionar 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-piperidin-4-ol (5,23 g) en forma de sólidos amarillos con un rendimiento del 89%.
- 10 ¹H-RMN (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).

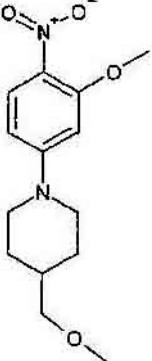
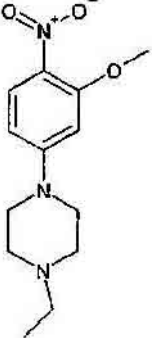
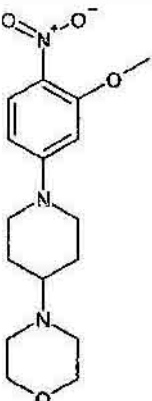
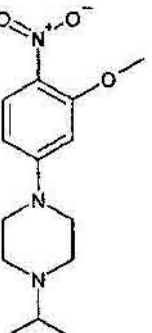
[0165] Por repetición de los procedimientos antes descritos usando materiales de partida y condiciones apropiados se obtienen los compuestos siguientes.

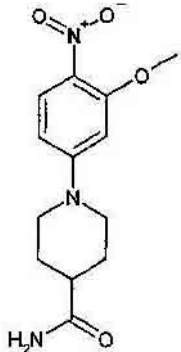
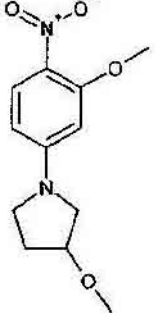
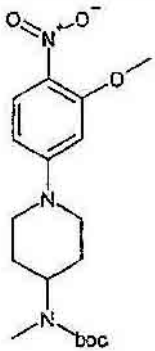
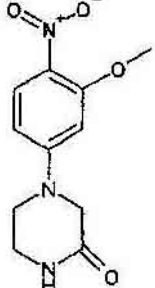
15

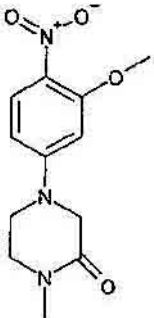
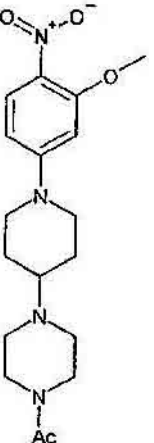
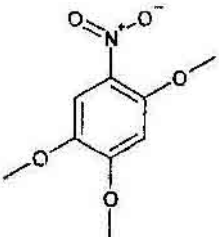
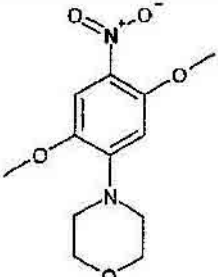
Ej. nº	Rx	Identificación
37-2		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm) 1,53-1,72 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 4H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 1H), 2,54-2,67 (m, 4H), 3,03 (dt, 2H), 3,84-3,89 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,31 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H). Rf 0,54 (AcOEt)
37-3		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , 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)

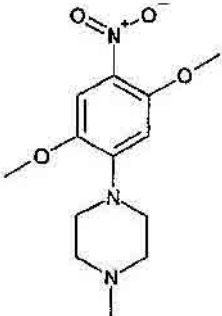
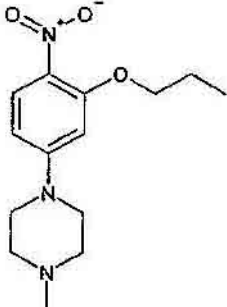
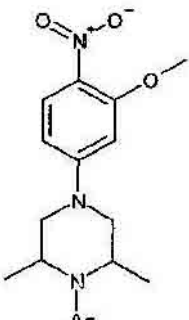
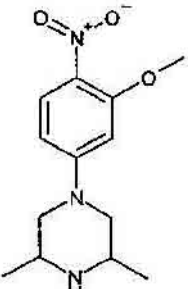
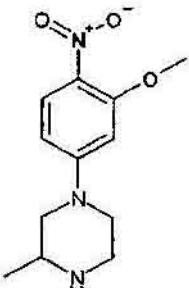
37-4	 <p data-bbox="323 696 722 750">Etil-[1-(3-metoksi-4-nitrofenil-pirrolidin-3-il)]-amina</p>	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm); 1,15 (t, 3H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 2H), 3,15-3,18 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,92 (d, 1H), 6,07-6,10 (m, 1H), 8,00-8,02 (m, 1H). Rf 0,65 (n-hexano:AcOEt = 1:1)
37-5	 <p data-bbox="347 1104 699 1160">1-(3-Metoksi-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina</p>	¹ H-RMN (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)
37-6	 <p data-bbox="347 1518 699 1570">3-(3-Metoksi-4-nitro-fenoximetil)-1-metil-piperidina</p>	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , 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 (n-hexano:AcOEt = 1:1)
37-7		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , 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 =,42 (AcOEt)

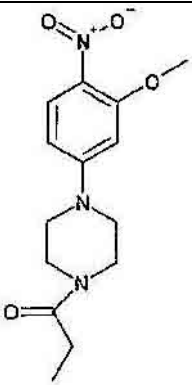
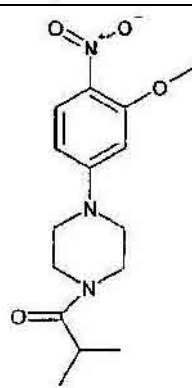
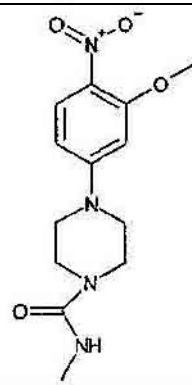
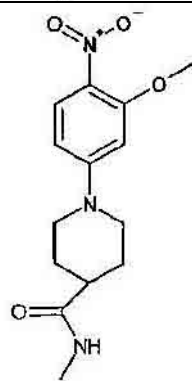
37-8		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,40-1,50 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 6H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,45-2,53 (m, 5H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,30 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,41 (dd, 1H, J=9,0, 2,5 Hz), 7,99 (d, 1H, J=9,0 Hz)
37-9		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ, ppm): 1,95-1,82 (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)
37-10		¹ H-RMN (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=2,5Hz), 6,42 (dd, 1H, J=9,6, 2,5 Hz), 8,00 (d, 1H, J=9,6 Hz)
37-11		¹ H-RMN (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)

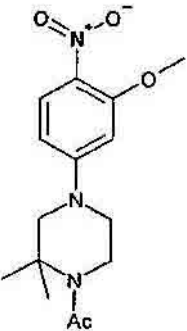
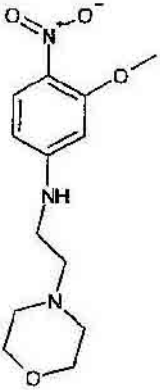
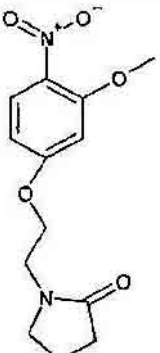
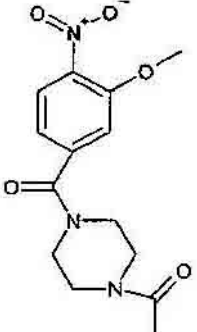
37-12	 <p>Chemical structure of 1-(4-methoxyphenyl)piperidine-4-ylmethoxy. It consists of a piperidine ring with a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position and a 4-methoxyphenyl group attached to the nitrogen atom.</p>	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,43-1,00 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 2H), 2,94-2,17 (m, 2H), 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	 <p>Chemical structure of 1-(4-methoxyphenyl)piperazine. It consists of a piperazine ring with a 4-methoxyphenyl group attached to one of the nitrogen atoms.</p>	¹ H-RMN (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)
37-14	 <p>Chemical structure of 1-(4-methoxyphenyl)piperazine-4-ylmethylmorpholine. It consists of a piperazine ring with a 4-methoxyphenyl group attached to one nitrogen and a (4-morpholinyl)methyl group attached to the other nitrogen.</p>	¹ H-RMN (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	 <p>Chemical structure of 1-(4-methoxyphenyl)piperazine-4-ylisopropyl. It consists of a piperazine ring with a 4-methoxyphenyl group attached to one nitrogen and an isopropyl group attached to the other nitrogen.</p>	¹ H-RMN (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)

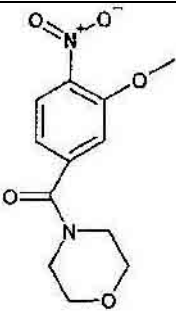
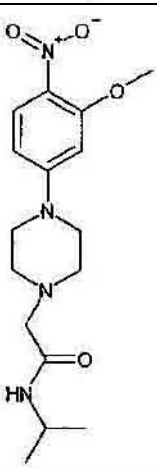
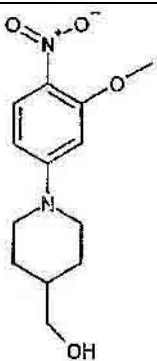
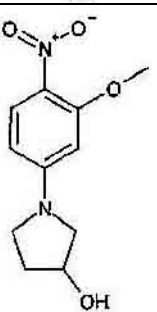
37-16		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,91-1,81 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,37-5,30 (m, 1H), 5,55-5,43 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H). Rf 0,10 (AcOEt)
37-17		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 2,18-2,07 (m, 1H), 2,30-2,22 (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)
37-18		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,46 (s, 9H), 1,81-1,68 (m, 4H), 2,73 (sa, 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		¹ H-RMN (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 (sa, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H). Rf 0,85 (AcOEt)

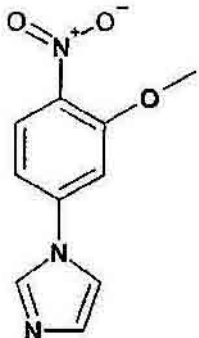
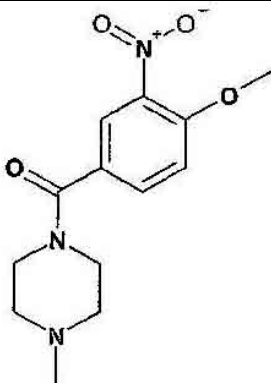
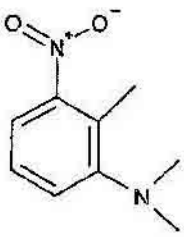
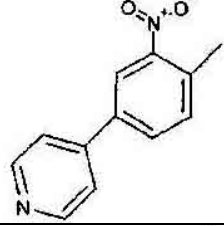
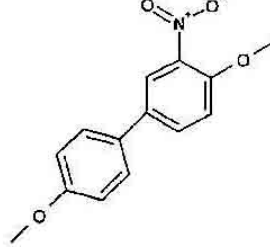
37-20		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 3,08 (s, 3H), 3,54 (dd, 2H), 3,67 (dd, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H). Rf 0,30 (AcOEt)
37-21		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,73-1,55 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,61-2,49 (m, 5H), 3,47 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,99-3,89 (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)
37-22		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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)

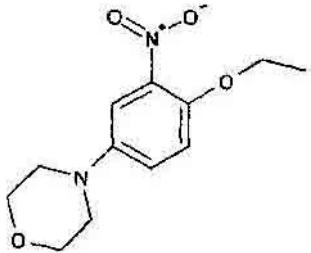
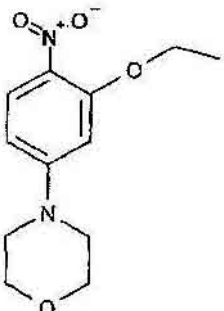
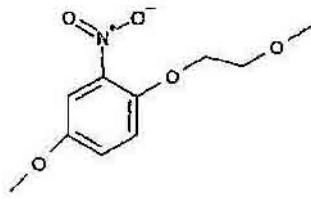
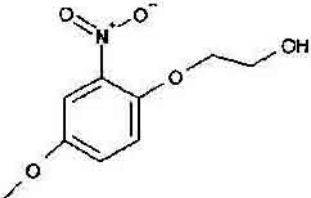
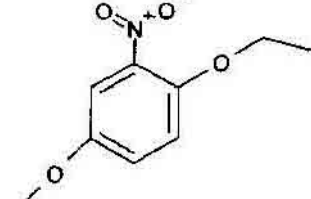
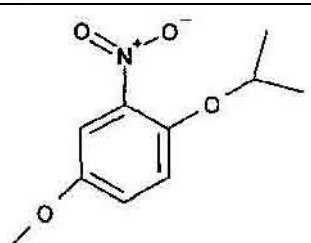
37-24		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 2,37 (s, 3H), 2,61 (sa, 4H), 3,27 (sa, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,56 (s, 1H). Rf 0,10 (AcOEt:MeOH = 5:1)
37-25		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,09 (t, 3H), 1,89 (dd, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,55 (t, 4H), 3,39 (t, 4H), 4,03 (t, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H). Rf 0,12 (AcOEt:MeOH = 9:1)
37-26		¹ H-RMN (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 (s, 1H), 6,43 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H). Rf 0,10 (AcOEt)
37-27		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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)

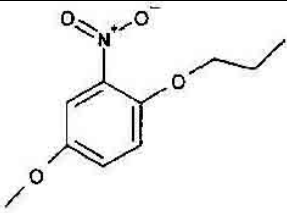
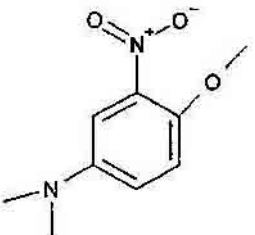
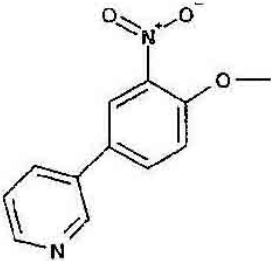
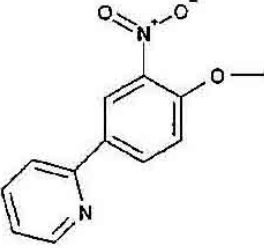
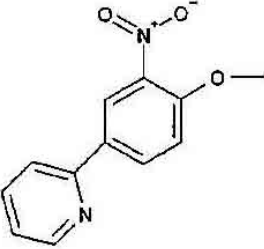
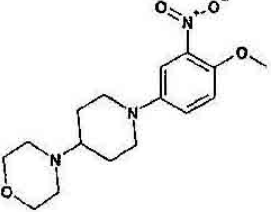
37-29		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,18 (t, 3H), 2,40 (dd, 2H), 3,47-3,38 (m, 4H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,32 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H). Rf 0,20 (AcOEt)
37-30		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,16 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 2,82 (sept, 1H), 3,50-3,37 (m, 4H), 3,77-3,65 (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)
37-31		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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)
37-35		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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)
37-39		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 2,34 (s, 3H), 2,55-2,37 (m, 4H), 3,86-3,38 (m, 4), 4,00 (s, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H). Rf: 0,30 (AcOEt:MeOH = 4:1)
37-43		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,44 (t, 3H), 3,10 (t, 4H), 3,86 (t, 4H), 4,13 (c, 2H), 7,01 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H). Rf: 0,25 (hexano:AcOEt = 3:1)
37-47		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, 3H), 3,32 (t, 4H), 3,85 (t, 4H), 4,15 (c, 2H), 6,34 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H). Rf: 0,45 (hexano:AcOEt = 5:1)
37-48		¹ H-RMN (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)
37-49		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,45 (t, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,13 (c, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H). Rf: 0,10 (hexano:AcOEt = 3:1).
37-51		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,35 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 4,52 (sept, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 7,31 (d, 1H). Rf: 0,30 (hexano:AcOEt = 3:1)

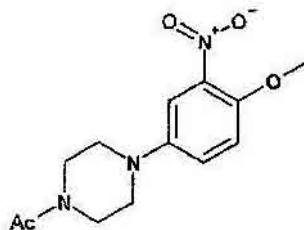
37-52		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,05 (t, 3H), 1,83 (ddd, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H). Rf: 0,35 (hexano:AcOEt = 3:1)
37-53		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 3,86 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 6,91 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (d, 1H). Rf: 0,5 (hexano:AcOEt = 9:1)
37-54		$^1\text{H-RMN}$ (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)
37-55		$^1\text{H-RMN}$ (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		$^1\text{H-RMN}$ (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		p.f. 90,7°C; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,68 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,62 (sa, 4H), 2,72 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,78 (sa, 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-nitrofenil)-piperazin-1-il]-etanona

5

[0166]



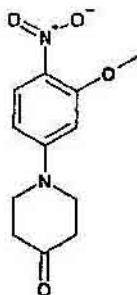
5 [0167] A una disolución de 5-bromo-1-metoxi-2-nitrobenzoceno (300 mg, 1,29 mmoles) en dioxano se añaden 1-acetil-piperazina (400 mg, 3,12 mmoles), carbonato de cesio (1,0 g, 3,07 mmoles), diacetato de paladio (29,0 mg, 0,129 mmoles) y 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo (77 mg, 0,258 mmoles) y se agita durante 8 horas a 100°C. Una vez enfriada, 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 después con salmuera, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de n-
10 hexano: acetato de etilo) para proporcionar 1-[4-(4-metoxi-3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-etanona (319 mg, 44%) en forma de sólidos amarillos. ¹H-RMN (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

15

Preparación de 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-piperidin-4-ona

[0168]



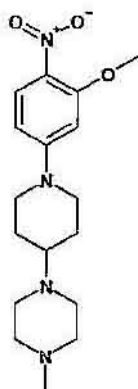
20

[0169] A una disolución de clorhidrato de 4-piperidona monohidrato (10,0 g, 0,065 moles) en DMF (80 ml) se añaden 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzoceno (10,0 g, 0,058 moles) y carbonato potásico (20,2 g) y la mezcla se agita durante 20 h a 70°C. Tras una filtración, el filtrado se vierte en H₂O (aproximadamente 300 ml) y los precipitados resultantes se recogen por filtración y, seguidamente, se lavan varias veces con H₂O para dar el compuesto del título
25 (8,98 g) con un rendimiento del 61%. Sólido naranja. ¹H-RMN (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

30 Preparación de 1-[1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-piperidin-4-il]-4-metil-piperazina

[0170]



[0171] A una disolución de 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-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. Al cabo de 5 4 h se añade triacetoxi-borohidruro sódico (5,04 g, 0,024 moles) y la mezcla se sigue agitando durante 24 h a temperatura ambiente. Tras añadir hidróxido de sodio 1N 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 1N. La fase acuosa se basifica con hidróxido de sodio 2N y se extrae tres veces con diclorometano. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca mediante sulfato sódico y se evapora al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólidos amarillos 10 (6,04 g) con un rendimiento del 91%.

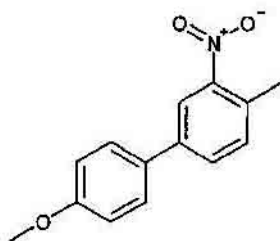
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,70-1,57 (2H, m), 2,03-1,93 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,55-2,38 (5H, m), 2,70-2,56 (4H, m), 2,97 (2H, ddd), 3,97-3,92 (2H, m), 3,95 (3H, s), 6,31 (1H, d), 6,42 (1H, dd), 8,00 (1H, d).

41

15

Preparación de 4'-metoxi-4-metil-3-nitrobifenilo

[0172]



20

[0173] A una disolución de ácido 4-metoxifenil-bórico (500 mg, 3,29 mmoles) en tolueno (5,2 ml) y etanol (1,3 ml) se añaden carbonato potásico (910 mg, 6,58 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (228,1 mg, 0,099 mmoles) y 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno (711 mg, 3,29 mmoles) y se agitan durante 7 horas a 100°C. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con salmuera, se 25 seca mediante sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 4'-metoxi-4-metil-3-nitrobifenilo (630 mg, 79%) en forma de un sólido amarillo.

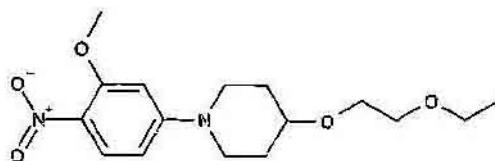
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,62 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,02-6,98 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,68 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H). R_f (hexano: acetato de etilo = 3:1): 0,40.

30

42

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

35 **[0174]**



- [0175]** 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 sódico (1,52 g, 3,8 mmoles). Tras agitar se añade éter 2-bromoetil-metílico (150 μ l, 1,6 mmoles) y la mezcla se sigue agitando durante 15 horas a 70°C. Tras 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 mediante sulfato sódico y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de n-hexano-acetato de etilo) para proporcionar 4-(2-metoxi-etoxi)-1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidina (111 mg, 29%) en forma de un aceite amarillo.
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 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). Rf 0,53 (n-hexano:AcOEt = 1:1).

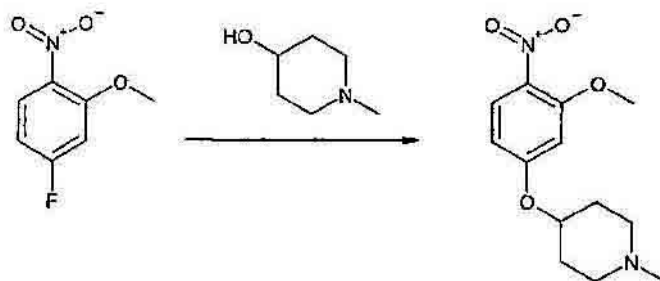
- [0176]** Los compuestos siguientes se preparan de acuerdo con el procedimiento antes descrito usando los 15 haluros de alquilo apropiados.

Ej. nº	Rx	Identificación
42-1		$^1\text{H-RMN}$ (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		$^1\text{H-RMN}$ (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 43

- 20 2-Metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino-4-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)-1-metilpiperidina

[0177]



[0178] A una disolución de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzono (10,3 g, 60 mmoles) en tolueno (50 ml) y KOH ac. al 25% (50 ml) se añaden a temperatura ambiente 4-hidroxi-1-metilpiperidina (13,8 g, 120 mmoles) y bromuro de tetra-n-butilamonio (3,87 g, 12 mmoles). La mezcla se calienta a 60°C durante 1 día. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua helada y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con HCl dil. y salmuera, se seca mediante sulfato sódico y se evapora al vacío para proporcionar el compuesto bruto con un rendimiento cuantitativo (13,4 g).

10

[0179] Rf = 0,22 (metanol: diclorometano = 1:4). ¹H-RMN (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).

15 Ejemplo 44

2-Metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina 3-Metoxi-4-nitro-fenol

[0180]

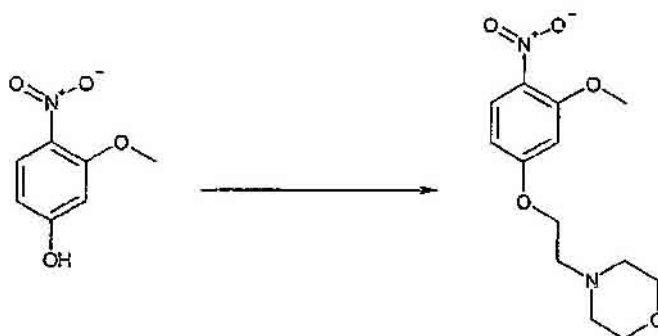


20

[0181] A una disolución de 3-fluoro-4-nitrofenol (15,7 g, 100 mmoles) en THF (300 ml) se añade a 0°C KOMe al 30% en metanol (49 ml, 210 mmoles). La mezcla se calienta a reflujo suave durante 18 horas.

25 4-[2-(3-Metoxi-4-nitrofenoxi)-etil]-morfolina

[0182]



[0183] A una disolución de 3-metoxi-4-nitrofenol (1,69 g, 10 mmoles) en DMF (25 ml) se añaden a temperatura ambiente clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (2,05 g, 11 mmoles) y KI (332 mg, 2 mmoles). La mezcla se calienta a reflujo suave durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se inactiva con agua. La mezcla resultante se extrae dos veces con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava después sucesivamente con agua y salmuera, se seca mediante sulfato sódico, se filtra y se evapora al vacío para proporcionar el compuesto bruto con un rendimiento del 90% (2,55 g).

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

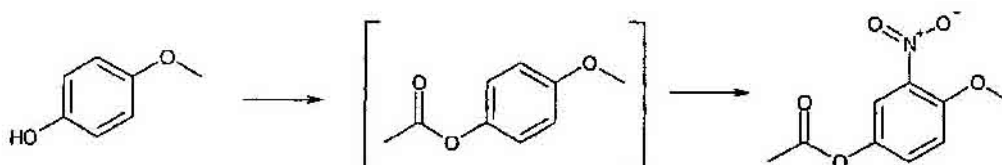
Rf = 0,22 (metanol: diclorometano = 1:4). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm): 3,95 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 6,44 (dd, 1H, J=8,8, 2,52 Hz), 6,54 (d, 1H, J=2,52 Hz), 7,96 (d, 1H, J=8,6 Hz).

15 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).

Ejemplo 45

20 2-Metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina Éster 4-metoxi-3-nitrofenílico del ácido acético

[0184]



25 **[0185]** 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 suave durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade lentamente HNO₃ c. (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 a temperatura ambiente y se inactiva con agua a 0°C. El sólido resultante se filtra a través de un embudo de Buchner para proporcionar el compuesto bruto con un rendimiento del 76% (16,0 g).

30 Rf = 0,59 (AcOEt:n-hexano = 3:7). ¹H-RMN (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).

4-Metoxi-3-nitrofenol

35 **[0186]**



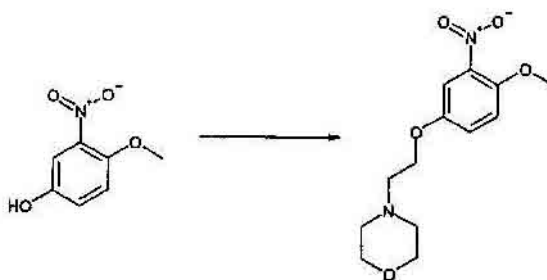
[0187] A una disolución de éster 4-metoxi-3-nitrofenílico del ácido acético (1,06 g, 5 mmoles) en EtOH (20 ml) se añade NaOH ac. 1N (5,5 ml) a 0°C. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactiva con AcOH y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca mediante sulfato sódico, se filtra y se evapora al vacío para proporcionar el compuesto bruto con un rendimiento cuantitativo (840 mg).

Rf = 0,59 (AcOEt:n-hexano = 3:7). ¹H-RMN (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).

10

4-[2-(4-metoxi-3-nitrofenoxi)-etil]-morfolina

[0188]

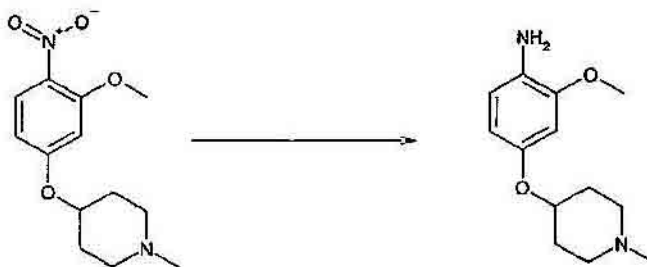


15

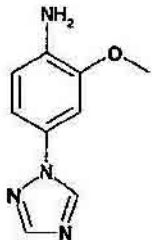
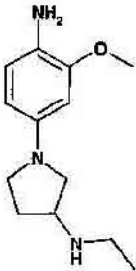
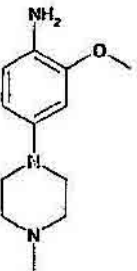
[0189] A una disolución de 4-metoxi-3-nitrofenol (1,01 g, 6 mmoles) en DMF (15 ml) se añaden a temperatura ambiente clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,34 g, 7,2 mmoles), K₂CO₃ (2,49 g, 18 mmoles), KI (2,99 g, 18 mmoles). La mezcla se calienta a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se inactiva con una disolución saturada de NH₄Cl en agua. La mezcla resultante se extrae dos veces con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava después sucesivamente con agua y salmuera, se seca mediante sulfato sódico, se filtra y se evapora al vacío para proporcionar el compuesto bruto con un rendimiento cuantitativo (1,70 g). Rf = 0,14 (AcOEt solo). ¹H-RMN (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).

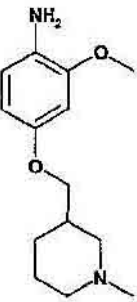
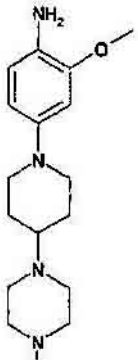
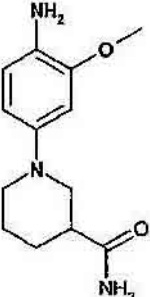
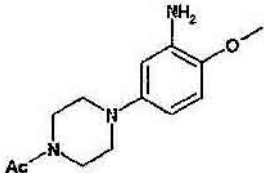
25 Preparación de 2-metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina:

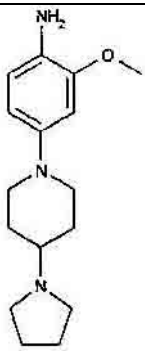
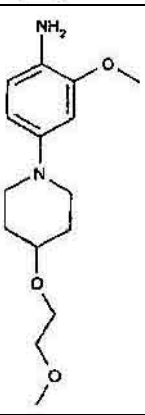
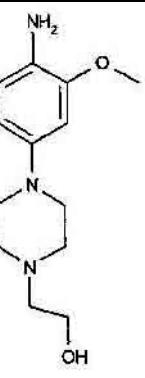
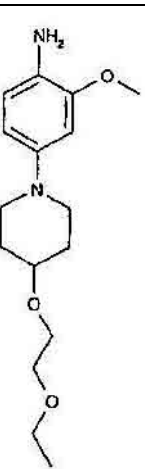
[0190]

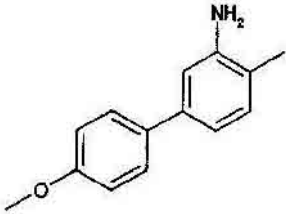
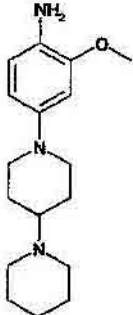
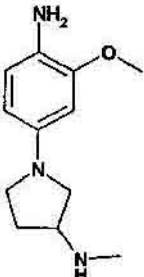
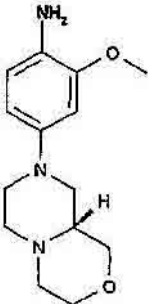
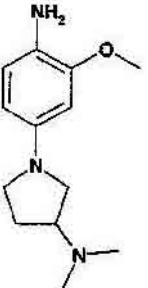


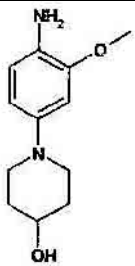
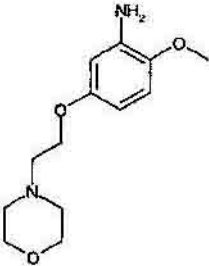
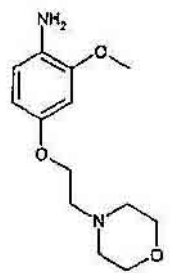
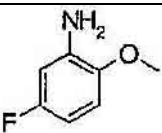
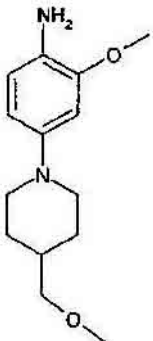
- [0191]** A una disolución de 4-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)-1-metil-piperidina (3,0 g, 11,3 mmoles) en etanol (50 ml) se añade 5% de paladio sobre carbono bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se equipa con un adaptador para balones, se carga con hidrógeno y se evacua tres veces hasta que la reacción se encuentre bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se deja agitando 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 al vacío para proporcionar 2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-fenilamina con un rendimiento cuantitativo (2,7 g).
 Rf = 0,41 (metanol: diclorometano = 1:1). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 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 (sa, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,1-4,2 (m, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,61 (d, 1H).
- 10 Por repetición de los procedimientos antes descritos usando materiales de partida y condiciones apropiados se obtienen los compuestos siguientes.

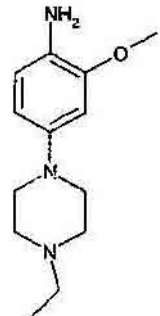
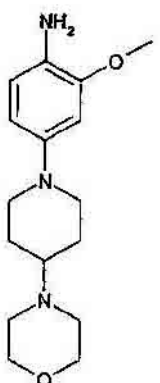
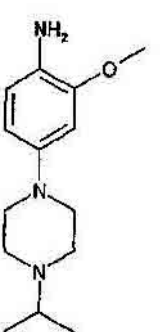
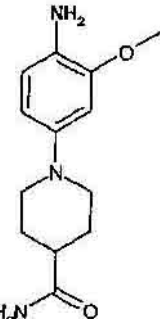
Ej. nº	Rx	Identificación
46-1		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 3,92 (s, 3H), 3,97 (a, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,41 (s, 1H). Rf 0,32 (AcOEt)
46-2	 [1-(4-Amino-3-metoxifenil)-pirimidin-3-il]-etilamina	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,13 (t, 3H), 1,77-1,86 (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	 2-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2,44 (s, 3H), 2,70-2,73 (m, 4H), 3,13-3,17 (m, 4H), 3,48 (sa, 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)

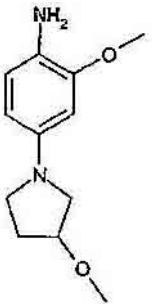
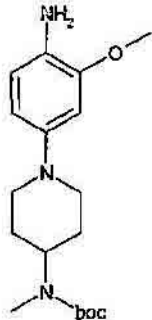
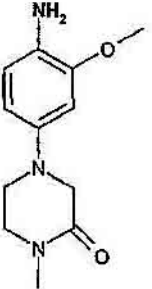
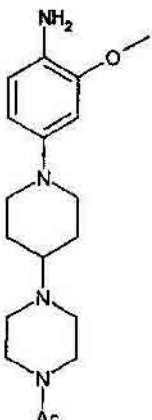
46-4	 <p>2-Metoxi-4-(1-metil-piperidin-3-dimetoxi)-fenilamina</p>	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,01-1,12 (m, 1H), 1,57-2,13 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,74-2,77 (m, 1H), 2,93-2,96 (m, 1H), 3,47 (sa, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,31-6,34 (m, 1H), 6,44-6,45 (m, 1H), 6,60-6,62 (m, 1H). R _f 0,2 (AcOEt solo)
46-5		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,80-1,67 (2H, m), 1,99-1,90 (2H, m), 2,42-2,27 (1H, m), 2,56-2,43 (4H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,76-2,58 (4H, m), 3,57-3,48 (2H, m), 3,83 (3H, s), 6,41 (1H, dd), 6,52 (1H, d), 6,63 (1H, d). R _f (hexano/acetona 1:1) 0,44.
46-6		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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 (sa, 1H), 6,71 (d, 1H)

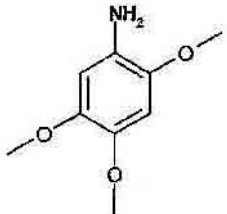
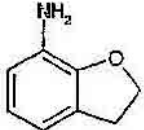
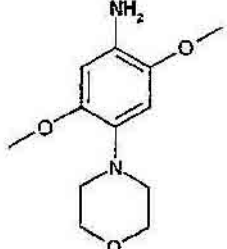
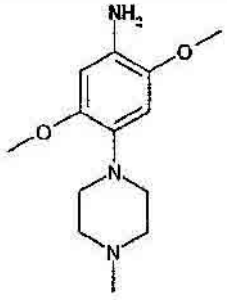
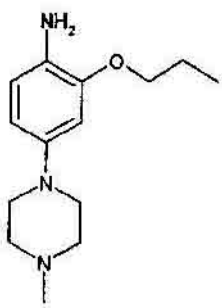
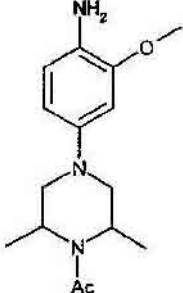
46-8		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,84-1,97 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,20-5,38 (m, 1H), 5,40-5,56 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,53 (sa, 1H), 6,64 (d, 1H)
46-9		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2,59-2,67 (m, 2H), 2,77-2,68 (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 (sa, 1H), 6,65 (d, 1H)
46-10		¹ H-RMN (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 (sa, 1H), 6,63 (d, 1H)
46-11		¹ H-RMN (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 (c, 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 (sa, 1H), 6,63 (d, 1H)

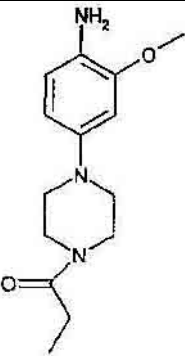
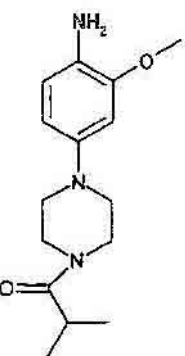
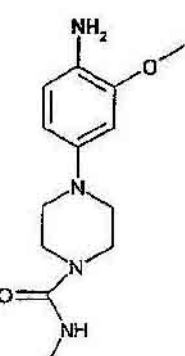
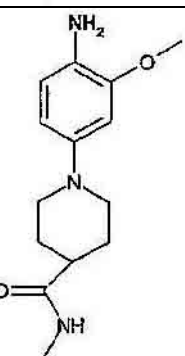
46-12		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2,20 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,48 (d, 2H). Rf (n-hexano:acetato de etilo = 1:1): 0,50
46-13		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,49-1,59 (m, 3H), 1,70-1,95 (m, 6H), 2,00-2,20 (m, 2H), 2,60-2,90 (m, 7H), 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)
46-14		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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 (sa, 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		¹ H-RMN (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)

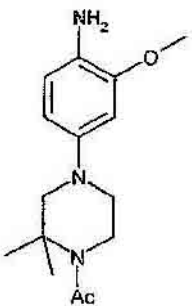
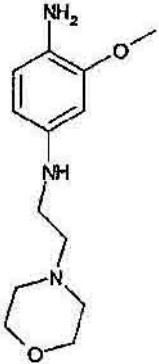
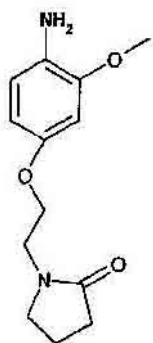
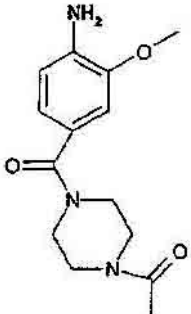
46-17		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1,68-1,81 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,74-2,87 (m, 2H), 3,39-3,41 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,40-6,48 (m, 1H), 6,65 (sa, 1H), 6,64 (d, 1H)
46-18		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm): 2,55-2,61 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 3,72-3,77 (m, 4H), 3,81 (s, 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). Rf = 0,31 (metanol: diclorometano = 1:9)
46-19		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (DMSO), δ (ppm): 3,84 (s, 3H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H)
46-21		¹ H-RMN (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)

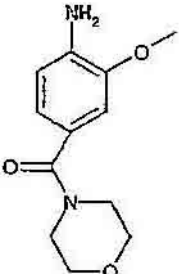
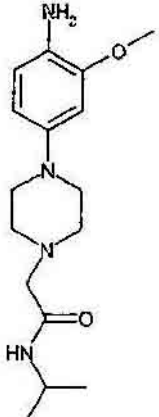
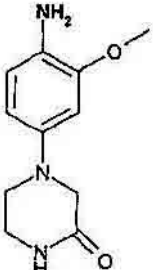
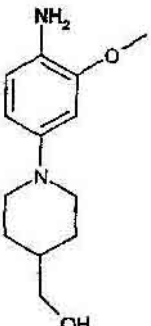
46-22		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,13 (t, 3H), 2,49 (dd, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 3,10 (t, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,43 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,65 (d, 1H)
46-23		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,78-1,68 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,67-2,50 (m, 6H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,42 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,64 (d, 1H)
46-24		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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)

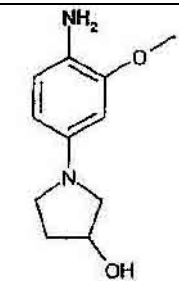
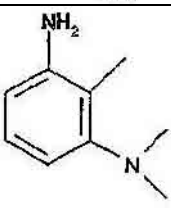

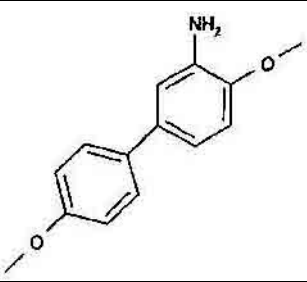
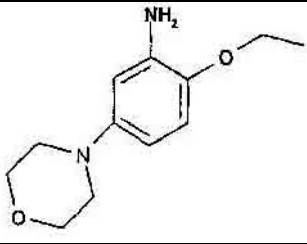
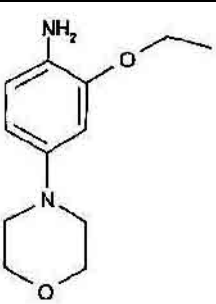
46-26		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 2,18-2,03 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,07 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,66 (d, 1H)
46-27		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,48 (s, 9H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,84-2,64 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,43 (d, 1H), 6,52 (sa, 1H), 6,64 (d, 1H)
46-28		¹ H-RMN (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)
46-29		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 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)

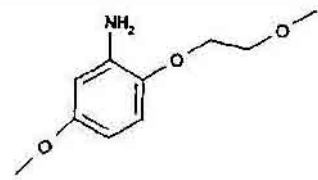
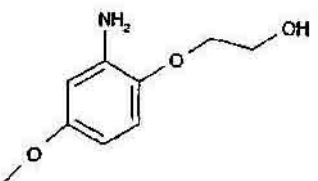
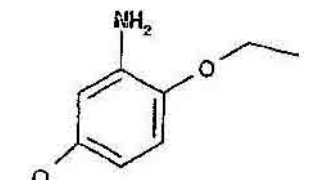
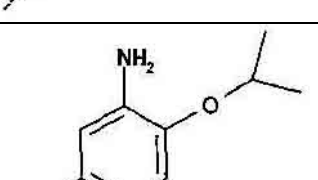
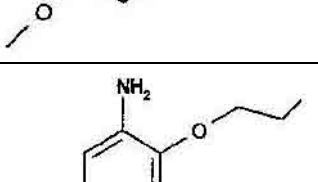
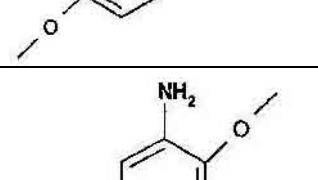
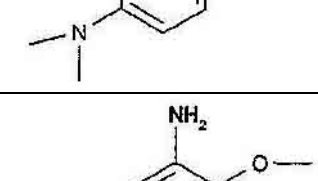
46-30		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,54 (s, 1H)
46-31		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 3,20 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 6,68 (d, 1H). Rf 0,40 (AcOEt)
46-32		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 2,98 (t, 4H), 3,62 (sa, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,87 (t, 4H), 6,36 (s, 1H), 6,53 (s, 1H)
46-33		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 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)
46-34		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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)

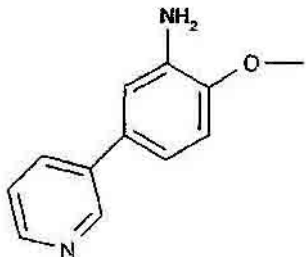
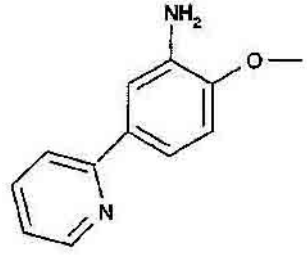
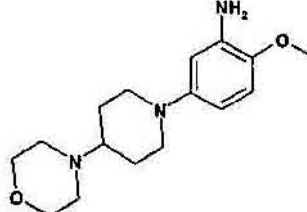
46-36		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,18 (t, 3H), 2,39 (dd, 2H), 3,07-2,98 (m, 4H), 3,61 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,41 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,65 (d, 1H)
46-37		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,15 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 2,83 (sept, 1H), 3,07-2,98 (m, 4H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,41 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,65 (d, 1H)
46-38		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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)
46-42		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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)
46-47		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 2,14 (s, 3H), 2,66 (s, 6H), 6,44 (d, 1H), 6,54 (d, 9H), 6,98 (t, 1H)
46-51		¹ H-RMN (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)
46-52		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,40 (t, 3H), 3,03 (t, 4H), 3,84 (t, 4H), 4,00 (c, 2H), 6,27 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H)
46-54		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, 3H), 3,02 (t, 4H), 3,85 (t, 4H), 4,05 (c, 2H), 6,40 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,66 (d, 1H)

46-55		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1,40 (t, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,00 (c, 2H), 6,22 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,69 (d, 1H)
46-58		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (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		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 2,94 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 6,16 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 8,72 (d, 1H)
46-61		¹ H-RMN (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)

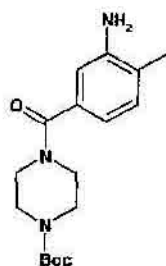
46-62		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 3,91 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H)
46-63		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 3,91 (s, 3H), 6,87 (dd, 1H), 7,16 (ddd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 8,63-8,61 (m, 1H)
46-64		p.f. 148,6°C; ¹ H-RMN (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)

47

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

5

[0192]



[0193] A una disolución de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico (300 mg, 2,76 mmoles) y 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 durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con salmuera, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-(4-metil-3-nitrobenzoil)-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido incoloro.

¹H-RMN (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). R_f (hexano: acetato de etilo = 10:1): 0,13.

El compuesto del título se obtiene por reducción con hidrógeno sobre 10% de paladio sobre carbón en disolución metanólica.

20

48

Preparación de 4-(3-amino-4-metilfenil)-morfolina**[0194]**

5

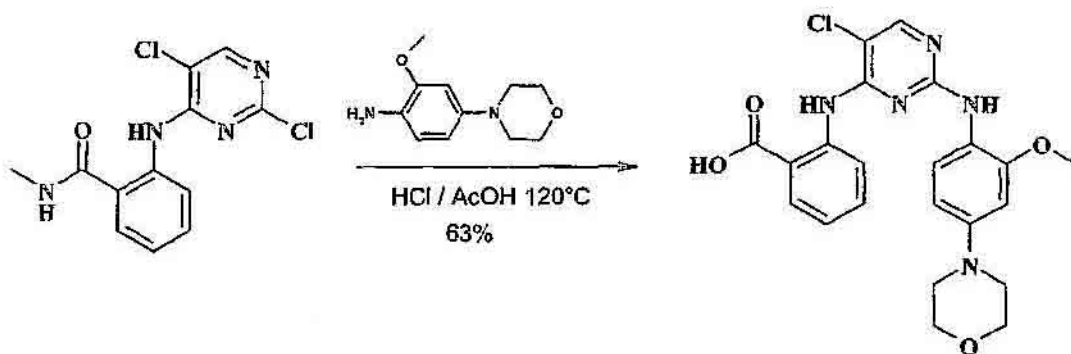
[0195] A una disolución de 4-bromo-1-metil-2-nitrobenzoceno (225 mg, 1,04 mmoles), morfolina (125 μ l, 1,25 mmoles) y carbonato de cesio (474,4 mg, 146 mmoles) en tolueno se añaden diacetato de paladio (31,2 mg, 0,139 mmoles) y 2-(di-*t*-butilfosfina)-bifenilo (125 mg, 0,403 mmoles) y se agita durante 5 horas a 100°C. Una vez enfriada, 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 después con salmuera, se seca mediante sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 4-(4-metil-3-nitrofenil)-morfolina en forma de un sólido amarillo.

¹H-RMN (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.

El compuesto del título se obtiene por reducción con hidrógeno sobre 10% de paladio sobre carbón en disolución metanólica.

49

20

Preparación de ácido 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico**[0196]**

25

[0197] A una disolución de 1,0 g (3,37 mmoles) de 2-(2,5-dicloropirimidin-4-ilamino)-*N*-metilbenzamida en 15 ml de ácido acético se añaden dihidrocloruro de 2-metoxi-4-morfolinoanilina (1,9 g, 6,73 mmoles) y 6,0 ml de una disolución etanólica de cloruro de hidrógeno (6,0 mmoles). Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 horas a 120°C y enfriarla a temperatura ambiente se añade una disolución acuosa de NaHCO₃ para ajustar la acidez entre pH 5 y pH 6. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca a presión reducida para dar ácido 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico (970 mg, 2,12 mmoles, 63%) en forma de un sólido de color marfil.

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).

Ejemplo 50: Los restos sulfonamida se preparan de la siguiente manera:

Preparación de cloruro de 2-amino-4-cloro-5-metil-benceno-sulfonilo

[0198] 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. Al cabo de una hora se añade cloruro de tionilo (1,3 ml) y la mezcla se sigue agitando durante 7,0 horas a 100°C. La mezcla se vierte en 5 agua helada y se extrae tres veces con éter. La fase orgánica se lava con agua y después con salmuera, se seca mediante sulfato sódico y se evapora al vacío. ¹H-RMN (δ, ppm): 2,35 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

[0199] Este cloruro de sulfonilo se hace reaccionar con una amina adecuada. En la reacción con, por ejemplo, metilamina se forma 2-amino-5-cloro-4,N-dimetilbencenosulfonamida.

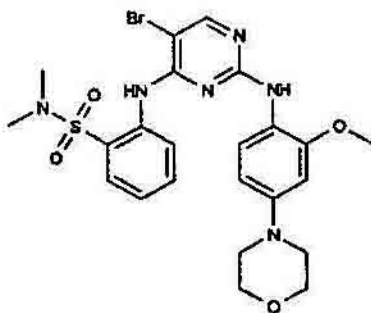
10

Ejemplo 51

Preparación de 2-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-benceno-sulfonamida

15

[0200]



20 **[0201]** A una disolución de 2-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-19) (1,0 g, 1,82 mmoles) en DMF (10 ml) se añaden carbonato potásico (300 mg, 2,17 mmoles) y yodometano (116 μl, 1,86 mmoles). La suspensión resultante se agita durante 1 h a 50°C. Se añade agua a la mezcla de reacción y se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca mediante sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de óxido de aluminio (AcOEt) para proporcionar el compuesto del título (728 mg, rendimiento 71%).

25

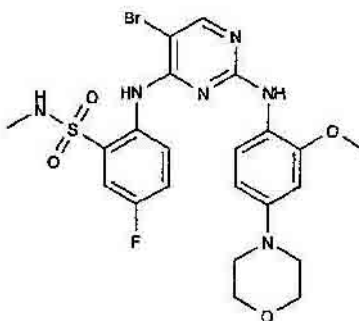
H-RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,74 (s, 6H), 3,05-3,18 (m, 4H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,43 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,27 (s, 1H). Rf: 0,23 (AcOEt:hexano = 1:1).

30 Ejemplo de referencia 52

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

35

[0202]



Preparación de 7-fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-1λ⁶-s-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona

- 5 **[0203]** 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. Se añade a la disolución cloruro de aluminio (1,3 g, 9,87 mmoles) a 0°C y la mezcla se agita durante 1 h a 100°C. Una vez enfriada a 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 mediante sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Los sólidos resultantes se
10 recogen por filtración y se lavan con éter para dar sólidos grisáceos (803,9 mg, 41%).
RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 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).

Preparación de 7-fluoro-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona

- 15 **[0204]** A una disolución de 7-fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona (5,19 g, 24,0 mmoles) en DMF (50 ml) se añaden sucesivamente hidruro sódico (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. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en agua y el precipitado se recoge por filtración y se lava sucesivamente con agua y hexano para dar sólidos
20 grisáceos (5,38 g, 94%).
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

- 25 **[0205]** Se disuelven 6,79 g de 7-fluoro-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona (29,5 mmoles) en hidróxido de sodio ac. al 20% y la disolución resultante se agita durante 13,5 horas a 100°C. La mezcla se enfría a 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 para proporcionar sólidos ligeramente morados (3,96 g, 65%).
30 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

- 35 **[0206]** La reacción de pirimidina con 2-amino-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida se realiza como se ha 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).

40 2-[5-Bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida

- [0207]** La introducción de anilina sustituida se efectúa como se ha descrito en el ejemplo A.
RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,65 (d, 3H), 3,09-3,16 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,50 (c, 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)
45

Ejemplo 53: Ensayo de la FAK

[0208] Todos los pasos se realizan en una placa de microvaloración negra de 96 pocillos. El dominio cinasa de la FAK humana recombinante purificado y marcado con hexahistidina se diluye con tampón de dilución (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,01% de ASB, 0,05% de Tween-20 en agua) a una concentración de 94 ng/ml (2,5 nM). La mezcla de reacción se prepara mezclando 10 µl de tampón de cinasa 5x (HEPES 250 mM, pH 7,5, Na₃VO₄ 50 µM, DTT 5 mM, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 50 mM, 0,05% ASB, 0,25% Tween-20 en agua), 20 µl de agua, 5 µl de sustrato peptídico biotinilado 4 µM (Biot-Y397) en disolución acuosa, 5 µl del compuesto de ensayo en DMSO y 5 µl de disolución de enzima recombinante y se incuba durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 5 µl de ATP 5 µM en agua y la mezcla se incuba durante 3 horas a 37°C. La reacción se termina añadiendo 200 µl de mezcla de detección (Eu-PT66 1 nM, 2,5 µg/ml de SA-(SL)APC, EDTA 6,25 mM en tampón de dilución) y la señal de FRET del europio a la alofocianina se mide mediante ARVOSx+L (Perkin Elmer) después de 30 min de incubación a temperatura ambiente. Como señal de FRET para el análisis de datos se usa la relación entre las intensidades de fluorescencia a 665 nm y 615 nm con el fin de anular el efecto de extinción del color por un compuesto de ensayo. Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición de la actividad enzimática. Como control del 0% y 100% de inhibición se usan DMSO y EDTA 0,5 M, respectivamente. Los valores de Cl₅₀ se determinan mediante un análisis de regresión no lineal usando el programa OriginPro 6.1 (OriginLab).

[0209] El péptido Biot-Y397 (sal amonio de biotina-SETDDYAEIID) está diseñado de manera que presente la misma secuencia de aminoácidos que la región de S392 a D402 del humano (número de acceso a GenBank L13616) y se prepara mediante procedimientos convencionales.

[0210] El dominio cinasa de la FAK humana recombinante purificado y marcado con hexahistidina se obtiene de la siguiente manera: Se aísla ADNc de la FAK humana de longitud completa a partir de ADNc de placenta humana Marathon-ReadyTM (Clontech, nº 7411-1) mediante amplificación por PCR con el cebador de PCR 5' (ATGGCAGCTGCTTACCTTGAC) y el cebador de PCR 3' (TCAGTGTGGTCTCGTCTGCC) y se subclona en un vector pGEM-T (Promega, nº A3600). Tras la digestión con AccIII el fragmento de ADN purificado se trata con el fragmento Klenow. El fragmento de ADNc se digiere con BamHI y se clona en el plásmido pFastBacHTb (Invitrogen Japan K.K., Tokio) cortado previamente con BamHI y StuI. El plásmido resultante, hFAK KD (M384-G706)/pFastBacHTb, se secuencia para confirmar su estructura. El ADN resultante codifica una proteína de 364 aminoácidos que contiene una marca de hexahistidina, una región espaciadora y un sitio de escisión para la proteasa rTEV en el extremo N-terminal y el dominio cinasa de la FAK (Met384-Gly706) desde la posición 29 hasta la 351.

[0211] El plásmido donante se transpone al genoma de baculovirus usando células de *E. coli* MaxEfficacy DH10Bac. El ADN del Bacmido se prepara mediante un simple protocolo de lisis alcalina descrito en el sistema de expresión de baculovirus Bac-to-Bac[®] (Invitrogen). Las células de insecto Sf9 se transfectan según el protocolo proporcionado por el suministrador (CellFECTIN[®], Invitrogen). La expresión de FAK en cada lisado se analiza mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS y transferencia Western con un anticuerpo monoclonal contra la FAK humana (clon nº 77 de Transduction Laboratories).

[0212] El clon vírico que muestra la mayor expresión se amplifica adicionalmente por infección de células Sf9. La expresión en células ExpresSF+[®] (Protein Sciences Corp., Meriden, Connecticut, EE.UU.) proporciona un alto nivel de proteína con poca degradación. Los lisados celulares se aplican en una columna de HiTrapTM Chelating Sepharose HP (Amersham Biosciences) cargada con sulfato de níquel y equilibrada con HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 0,5 M e imidazol 10 mM. La proteína capturada se eluye con cantidades crecientes de imidazol en tampón HEPES/NaCl y se purifica adicionalmente por diálisis en HEPES 50 mM, pH 7,5, 10% de glicerol y DTT 1 mM.

Ejemplo 54: Ensayo de la cinasa ZAP-70 sin células

[0213] El ensayo de la cinasa ZAP-70 se basa en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia a lo largo del tiempo (FRET). En un tubo de polipropileno siliconizado se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente ZAP-70 80 nM con Lck 80 nM (proteína tirosina cinasa específica de linfocitos T) y ATP 4 µM en tampón de cinasa ZAP-70 (Tris 20 mM, pH, 7,5, Na₃VO₄ 10 µM, DTT 1 mM, MnCl₂ 1 mM, 0,01% de ASB, 0,05% de Tween-20). A continuación se añade el inhibidor PP2 (1-terc-butil-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina; Alexis Biochemicals) selectivo de Lck (concentración final 1,2 µM) y se incuba durante otros 10 min. Se mezclan 10 µl de esta disolución 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 ASB, 0,05% de Tween-20).

Se añaden 50 µl de anticuerpo contra fosfotirosina marcado con europio (Eu-PT66; concentración final 0,125 nM) y 50 µl de estreptavidina-aloficocianina (SA-APC; concentración final 40 nM) en tampón de detección. Tras una incubación de 1 hora a temperatura ambiente se mide la fluorescencia en el contador multitécnica Victor2 (Wallac) a 665 nm. Los valores de fondo (control bajo) se obtienen en ausencia de muestras de ensayo y ATP y se restan a todos los valores. Las señales obtenidas en ausencia de muestras de ensayo representan el 100% (control alto). La inhibición obtenida en presencia de los compuestos de ensayo se calcula como porcentaje de inhibición del control alto. La concentración de los compuestos de ensayo que produce una inhibición del 50% (CI₅₀) se determina a partir de las curvas de dosis-respuesta. En este ensayo, los agentes de la invención presentan valores de CI₅₀ comprendidos en el intervalo de 10 nM a 2 µM, preferentemente de 10 nM a 100 nM.

10

[0214] La cinasa ZAP-70 recombinante se obtiene de la siguiente manera: Se amplifica por RT-PCR un ácido nucleico que codifica la ZAP-70 humana de longitud completa (GenBank nº L05148) a partir de una biblioteca de ADNc de células Jurkat y se clona en el vector pBluescript KS (Stratagene, California, EE.UU.). La autenticidad del inserto de ADNc de ZAP-70 se valida mediante un análisis de secuencia completa. Este plásmido donante se usa entonces para construir un vector de transferencia recombinante en baculovirus basado en el plásmido pVL1392 (Pharmingen, California, EE.UU.) que está provisto adicionalmente de una marca de hexahistidina N-terminal. Tras la transfección simultánea con ADN vírico AcNPV se obtienen 10 aislados víricos independientes por purificación a partir de placas que se amplifican a pequeña escala y seguidamente se analizan respecto a la expresión de ZAP-70 recombinante mediante transferencia Western usando un anticuerpo contra ZAP-70 disponible en el mercado (clon 2F3.1, Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY, EE.UU.). Tras una amplificación adicional de una placa recombinante positiva se preparan poblaciones de virus titulados que se usan para la infección de células Sf9 cultivadas en medio SF900 II sin suero (Life Technologies, Basilea, Suiza) en condiciones optimizadas definidas. La proteína ZAP-70 se aísla a partir del lisado de células Sf9 infectadas por cromatografía de afinidad en una columna de Ni-NTA (Qiagen, Basilea, Suiza).

15

[0215] También se puede adquirir ZAP-70 recombinante marcada con His de PanVera LLC, Madison, Wisconsin, EE.UU.

[0216] LAT-11 (conector para la activación de linfocitos T): El péptido LAT-11 biotinilado (Biotina-EEGAPDYENLQELN) usado como sustrato en el ensayo de la cinasa ZAP-70 se prepara conforme a procedimientos conocidos de la síntesis peptídica. El grupo N-α Fmoc de Fmoc-Asn(Trt)-oximetil-4-fenoximetil-co(poliestireno-1%-divinilbenceno), con un contenido aproximado de Asn de 0,5 mmol/g, se disocia usando piperidina al 20% en DMF. Se acoplan cuatro equivalentes por grupo amino de Fmoc-aminoácido protegido en sus cadenas laterales [Asp(OtBu), Glu(OtBu), Asn(Trt), Gln(Trt) y Tyr(tBu)] usando DIPCDI y HOBt en DMF. Una vez ensamblada por completo la cadena peptídica se elimina el grupo protector Fmoc terminal con piperidina en DMF como anteriormente. Después se acopla ácido L(+)-biotinil-aminohexanoico al grupo amino terminal usando DIPCDI y HOBt en DMF y usando cuatro equivalentes de los reactivos durante cuatro días a TA. El péptido se disocia del soporte de resina, y todos los grupos protectores de la cadena lateral se eliminan simultáneamente usando un reactivo compuesto por 5% de sulfuro de dodecilmetil y 5% de agua en TFA durante dos horas a TA. Las partículas de resina se eliminan por filtración, se lavan con TFA y el producto se precipita a partir de los filtrados combinados por adición de 10 a 20 volúmenes de éter dietílico, se lava con éter y se seca. El producto se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice de poros grandes C-18 usando un gradiente de acetonitrilo en ácido fosfórico acuoso al 2%. Las fracciones que contienen el compuesto puro se recogen, se filtran a través de una resina de intercambio aniónico (Biorad, AG4-X4, forma de acetato) y se liofilizan para dar el compuesto del título. EM: 1958,0 (M-H)⁻¹.

40

45

Ejemplo 55: Niveles de fosforilación de la FAK

[0217] Los niveles de fosforilación de la FAK en Tyr397 se cuantifican mediante el ELISA sándwich. Se plantan células de carcinoma mamario de ratón 4T1 (1 x 10⁵) en los pocillos de placas de cultivo de 96 pocillos y se incuban durante 1 h con o sin diferentes concentraciones de inhibidores en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene 0,5% de ASB. El medio se retira y las células se lisan en 200 µl de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, que contiene 1% de NP-40, 0,25% de desoxicolato sódico, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, Na₃VO₄ 1 mM, NaF 1 mM, 1 µg/ml de aprotinina, 1 µg/ml de leupeptina y 1 µg/ml de pepstatina. Tras la centrifugación, los sobrenadantes se someten a un ELISA sándwich para cuantificar la FAK fosforilada y la FAK total. Los lisados celulares se introducen en placas para ELISA de 96 pocillos de fondo plano recubiertas previamente durante 18 h a 4°C con 100 µl/pocillo de 4 µg/ml de un anticuerpo monoclonal de ratón contra la FAK (clon 77, Beckton Dickinson Transduction Laboratories) en Tris-HCl 50 mM, pH 9,5, que contiene NaCl 150 mM y se bloquean durante 2 h a

50

55

temperatura ambiente con 300 μ l de BlockAce (Dainippon Pharmaceuticals Co.) diluido 1:4 con H₂O. Tras el lavado con TBSN (Tris-HCl 20 mM, pH 8,3, que contiene NaCl 300 mM, 0,1% de SDS y 0,05% de NP-40) se detecta la FAK total con 100 μ l de 1 μ g/ml de un anticuerpo policlonal contra la FAK (n^o 65-6140, Upstate Biology Inc.) y la FAK fosforilada con 100 μ l de 0,25 μ g/ml de un anticuerpo contra la FAK fosforilada (Y397) (Affinity BioReagents, n^o 5 OPA1-03071) en BlockAce diluido 1:10 con H₂O. Después de incubarlas durante 1 h a temperatura ambiente las placas se lavan con TBSN y se incuban durante 1 h a temperatura ambiente con 100 μ l de un anticuerpo biotinilado contra IgG de conejo (n^o 65-6140, Zymed Laboratories Inc.) diluido 1:2.000 con BlockAce diluido 1:10 con H₂O. Tras el lavado con TBSN se usa el kit de disolución sustrato ABTS (n^o 00-2011, Zymed Laboratories Inc.) para el revelado del color. Después de una incubación de 20 min a temperatura ambiente se mide la absorbancia a 405 nm. Se determina la concentración del compuesto que produce una reducción del 50% en el nivel de fosforilación de la FAK.

Ejemplo 56: Ensayo del crecimiento de células tumorales independiente de anclaje

[0218] Se plantan células de carcinoma mamario de ratón 4T1 (5×10^3) en placas de 96 pocillos de ultrabaja adhesión (n^o 3474, Corning Inc.) en 100 μ l de medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene 10% de SBF. Las células se cultivan durante 2 h y los inhibidores se añaden a diferentes concentraciones en una concentración final de DMSO al 0,1%. Transcurridas 48 h se ensaya el crecimiento celular con el kit-8 de recuento celular (Wako Pure Chemical) en el que se usa una sal de tetrazolio hidrosoluble WST8. Se añaden 20 μ l del reactivo a cada pocillo y las células se siguen cultivando durante 2 h. Se mide la densidad óptica a 450 nm. Se determina la concentración del compuesto que produce una inhibición del crecimiento del 50%.

Ejemplo 57: Ensayo de la migración de linfocitos T *in Vitro*

[0219] Las actividades inhibitorias de los inhibidores de la FAK sobre la movilidad de las células inmunológicas se determinan mediante el siguiente estudio *in vitro*. Es decir, se introducen 1×10^5 células de la línea celular de linfocitos T leucémicos humanos Jurkat en la cámara superior de un Fluoroblok con poros de 8 μ m (Beckton Dickinson, RU) y se dejan que migren durante cuatro horas de cultivo a 37°C bajo 95% de aire y 5% de CO₂ dependiendo de un gradiente de concentración de suero bovino fetal (10% de SBF). La movilidad celular se evalúa a partir del número de células que han migrado a la cámara inferior por marcado con calceína-AM (Molecular Probes, Países Bajos) a 8 μ g/ml en HBSS durante 1 h. Para la evaluación de los inhibidores de la FAK se añaden a las cámaras superior e inferior diferentes concentraciones de inhibidores de la FAK (0,03 – 1 μ M). Los valores de CI₅₀ se calculan a partir de la disminución de la intensidad de fluorescencia en comparación con la del grupo tratado con vehículo, medida con Ascent (ex.: 485 nm, em.: 538 nm).

[0220] Ejemplo 58: Ensayo de la actividad frente a la autofosforilación de IGF-IR inducida por IGF-I usando el ensayo celular "ELISA de captura"

El ensayo se realiza de la siguiente manera:
Para el ensayo se usan fibroblastos de ratón NIH-3T3 transfectados con ADNc de IGF-IR humano (ADNc de IGF-IR humano completo: n^o de acceso a GenBank NM_000875) preparados como se describe en Kato y col., J. Biol. Chem. 268, 2655-61, 1993. Las células que expresan en exceso el IGF-IR humano se cultivan en medio mínimo esencial de Dulbecco (DMEM) que contiene 10% de suero bovino fetal (SBF). Para el ensayo se plantan el día 1 5.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos (Costar n^o 3595) en medio de cultivo normal y se incuban durante 2 días a 37°C en un incubador celular de CO₂ convencional. Al tercer día, la densidad de las células no excede del 70-80%. El día 3 se desecha el medio y las células se incuban durante 24 h en medio mínimo (DMEM que contiene 0,5% de SBF). Los compuestos de fórmula I se añaden [partiendo de soluciones madre 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO)] de forma que se obtengan concentraciones finales de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 y 10 μ M para determinar el valor de CI₅₀. Las células se incuban durante 90 min en presencia de un compuesto de fórmula I. Después, las células se estimulan con 50 μ l de IGF-I (concentración final de IGF-I en el pocillo = 10 ng/ml; IGF-I se obtiene de Sigma; código de producto: I 3769) y se incuban durante 10 min a 37°C.

El medio se desecha y las células se lavan dos veces con PBS/O (= disolución salina tamponada con fosfato sin CaCl₂) y se lisan durante 15 min en hielo con 50 μ l/pocillo de tampón RIPA [Tris-HCl 50 mM, pH=7,2, NaCl 120 mM, EDTA 1 mM, EGTA 6 mM, 1% de NP-40, NaF 20 mM, benzamidina 1 mM, pirofosfato sódico 15 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 mM y Na₃VO₄ 0,5 mM] y se agitan durante 10 min usando un agitador para placas de 96 pocillos (= extractos celulares).

[0221] Se recubren durante la noche a 4°C placas negras HTRF-96 de Packard con 50 μ l de un anticuerpo

monoclonal (mAB) contra IGF-IR (Santa Cruz; nº de catálogo: SC-462) a una concentración de 5 µg/ml. Las placas se lavan dos veces con 0,05% (v/v) de Tween-20 en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y una vez con H₂O nanopura. El bloqueo se realiza durante 2 h a temperatura ambiente (TA) con albúmina de suero bovino (ASB) al 3% en tampón TBS-T (Tris-HCl 20 mM, pH=7,6, NaCl 137 mM, 0,05% de Tween-20). Una vez bloqueadas las 5 placas se lavan una vez con H₂O nanopura.

En las placas de Packard recubiertas previamente se pipetea extractos celulares (40 µl/pocillo) junto con 40 µl del mAB de ratón contra fosfotirosina PY-20 conjugado con fosfatasa alcalina (FA) (diluido 1:1.000 en tampón RIPA; el anticuerpo se obtiene de Transduction Labs; nº de catálogo: P11120).

10

[0222] Tras incubar los extractos y el anticuerpo secundario durante 2 h a 4°C se desechan los extractos y las placas se lavan dos veces con 0,05% (v/v) de Tween-20 en PBS y una vez con agua nanopura. A continuación se añaden 90 µl/pocillo de sustrato de la FA (CDP-Star; adquirido en Tropix; nº de catálogo: MS100RY), las placas se incuban durante 45 min a TA en la oscuridad y seguidamente se mide la actividad de la FA en un contador de centelleo para la lectura de microplacas TopCount de Packard. Los valores de CI₅₀ para los compuestos de fórmula I se calculan mediante un análisis de regresión lineal usando el programa GraphPad InStat (GraphPad Software, EE.UU.). Se obtienen valores de CI₅₀ comprendidos en el intervalo de 5 nM a 1 µM, especialmente en el intervalo de 5 nM a 300 nM.

15

[0223] Ejemplo 59: Actividad *in vitro* en el modelo de xenoinjerto en ratones sin pelo: Se mantienen ratones sin pelo BALB/c hembra o macho (5 a 8 semanas de edad, Charles River Japan Inc., Yokohama, Japón) en condiciones estériles con agua y alimento a voluntad. Se inducen tumores 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 hombre caucásico de 65 años de edad; línea celular de carcinoma pancreático humano no diferenciado) en el costado izquierdo o derecho de los ratones bajo anestesia con Forene® (Abbott Japan Co., Ltd., Tokio, Japón). El tratamiento con el compuesto de ensayo se inicia cuando los volúmenes tumorales medios alcanzan aproximadamente 100 mm³. El crecimiento tumoral se mide dos veces por semana y 1 día después del último tratamiento determinando la longitud de dos ejes perpendiculares. Los volúmenes tumorales se calculan de acuerdo con procedimientos publicados (véase Evans y col., Brit. J. Cancer 45, 466-8, 1982). La eficacia antitumoral se determina como el incremento medio del volumen tumoral en los animales tratados dividido por el incremento medio del volumen tumoral en los animales no tratados (controles) y, tras multiplicarla por 100, se expresa como delta T/C [%]. La regresión tumoral se define como los cambios medios del volumen tumoral en los animales tratados divididos por el volumen tumoral medio al comienzo del tratamiento y, tras multiplicarla por 100, se expresa como regresión [%]. El compuesto de ensayo se 35 administra diariamente por vía oral con o sin dosificación discontinua.

30

[0224] Como alternativa a la línea celular MIA PaCa-2 también se puede usar del mismo modo otra línea celular, por ejemplo:

- la línea celular de carcinoma mamario 4T1 (número ATCC CRL-2539; véase también Cancer 88 (12 supl.), 2979-40 2988, 2000) con ratones BALB/c hembra (inyección en el pániculo adiposo mamario).

[0225] Según estos estudios, un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención muestra eficacia terapéutica especialmente frente a enfermedades proliferativas que responden a la inhibición de una tirosina cinasa.

45 Ejemplo 60: Comprimidos

[0226] Se preparan de manera habitual comprimidos que contienen 50 mg del principio activo, por ejemplo de uno de los compuestos de fórmula I descritos en los ejemplos 1 a 131, y que presentan la composición siguiente:

50 Composición:

[0227]	Principio activo	50 mg
	Almidón de trigo	150 mg
	Lactosa	125 mg
55	Ácido silícico coloidal	12,5 mg
	Talco	22,5 mg
	Estearato de magnesio	2,5 mg
	Total:	362,5 mg

ES 2 409 885 T3

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		
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		

ES 2 409 885 T3

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	0,31	0,62
7.13	5,5	0,8	1,22		
7.14	7,6	0,3	0,36		0,33
7.15	4,5	0,06	0,19		0,26
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				

ES 2 409 885 T3

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		
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		
16C	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	

ES 2 409 885 T3

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		
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
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		

ES 2 409 885 T3

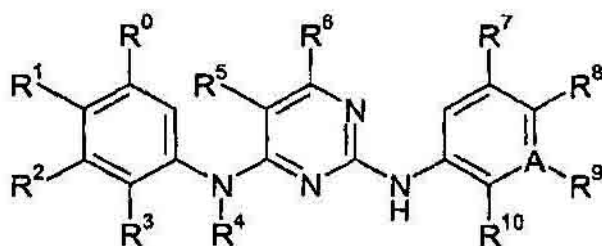
26.07	11	0,5	0,95		
26.08	2,9	0,01	0,18		
26.09	2,3	0,04	0,22		
26.10	2	0,01	0,14		
26.11	4,4	0,4	0,78	0,5	
26.12	3,7	0,2	0,19		
26.13	1,6	0,2	0,44		
26.14	5		0,19		
26.15	6,9	1,2	0,08		0,07
26.16	9	0,32	2		
26.17	17	0,3	0,1	0,26	
26.18	1,3	6	1,17		
26.19	9,2	0,43	0,79		
26.20	10	0,14	0,22	0,6	0,49
26.21	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		
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		

ES 2 409 885 T3

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		
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. Compuesto de fórmula I



(I)

cada uno de R⁰ o R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, o halógeno;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, heterociclilo de 5 ó 6 miembros no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, alcoxi C₁-C₈, o halógeno;

R³ es alquil C₁-C₈-sulfonilo, aril C₅-C₁₀-sulfonilo, carbamoilo sustituido o no sustituido, o sulfamoilo no sustituido o sustituido; o

los sustituyentes adyacentes R² y R³ son -CH₂-NH-CO-, -CH₂-NH-SO₂-, -CH₂-CH₂-SO₂-, y aquellas parejas en las que el hidrógeno en NH está sustituido por alquilo C₁-C₈; R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es cloro o bromo;

R⁶ es hidrógeno;

cada uno de R⁷ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ no sustituido o sustituido, heterociclilo de 5 ó 6 miembros no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, alcoxi C₁-C₈, heterocicliloxi no sustituido o sustituido, heterociclilalcoxi C₁-C₈ no sustituido o sustituido, amino no sustituido o sustituido, halógeno, carbamoilo no sustituido o sustituido, o sulfamoilo no sustituido o sustituido;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀, heterociclilo de 5 ó 6 miembros no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, aril C₅-C₁₀-oxi, heterocicliloxi no sustituido o sustituido, heterociclilalcoxi C₁-C₈ no sustituido o sustituido, amino no sustituido o sustituido, halógeno, sulfamoilo no sustituido o sustituido, o nitro; y,

R¹⁰ es alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o halógeno; o

cada pareja de sustituyentes adyacentes R⁷ y R⁸, o R⁸ y R⁹ o R⁹ y R¹⁰, es -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NHN=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-, o -O-CF₂-O-;

A es C;

y en la que:

el heterociclilo de 5 ó 6 miembros sustituido es un heterociclilo de 5 ó 6 miembros sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre 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, halógeno, carboxi, alquilo C₁-C₈-carbonilo, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, alquilo C₁-C₈-carbamoilo, ciano, oxo, y heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

carbamoilo sustituido es carbamoilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil 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 no sustituido o sustituido, o aminoalquilo C₁-C₈, o carbamoilo, en la 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 entre

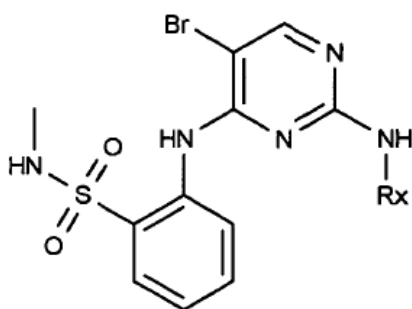
N, O y S;

sulfamoilo sustituido es sulfamoilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil 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 no sustituido 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 entre N, O y S;

heterocicliloxi sustituido es un anillo heterocicliloxi sustituido además por uno o dos sustituyentes seleccionados entre 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, halógeno, carboxi, alquil C₁-C₈-carbonilo, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo,

- alquil C₁-C₈ -carbamoilo, ciano, oxo, y heterociclilo de 5 ó 6 miembros;
heterociclilalcoxi C₁-C₈ sustituido es un heterociclilalcoxi C₁-C₈ sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionadas entre alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ -alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ -alcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxil, amino, amino sustituido, alcoxi C₁-C₈, halógeno, carboxi, alquil C₁-C₈ -carbonilo, alcoxi C₁-C₈ -carbonilo, 5 carbamoilo, alquil C₁-C₈ -carbamoilo, ciano, oxo, y heterociclilo de 5 ó 6 miembros;
arilo C₅-C₁₀ sustituido está sustituido por alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxil, alcoxi C₁-C₈, metilendioxi, amino, amino sustituido, halógeno, carboxi, alcoxi C₁-C₈ -carbonilo, carbamoilo, sulfamoilo, ciano o nitro;
amino sustituido es amino sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, 10 alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil 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 no sustituido o sustituido, aminoalquilo C₁-C₈, acilo, formilo, alquil C₁-C₈ -carbonilo, aril C₅-C₁₀ -carbonilo, alquil C₁-C₈ -sulfonilo o aril C₅-C₁₀ -sulfonilo.
2. Compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, en la que cada uno de R⁰, R¹ o R² es hidrógeno.
- 15 3. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, metilo, isopropilo, trifluorometilo, fenilo, metoxifenilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, isopropoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, dimetilamino, flúor, morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo o ciclohexilcarbamoilo.
- 20 4. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R⁸ es 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.
- 25 5. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que R¹⁰ es alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o halógeno.
6. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicho compuesto se selecciona entre 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida, N²-(4- 30 [1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-metoxifenil)-5-cloro-N⁴-[2-(propano-1-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina y 2-[5-cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-bencenosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
7. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, seleccionado del grupo de compuestos con 35 los siguientes nombres o fórmulas:
un compuesto de fórmula



en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

5

10

15

20

25

30

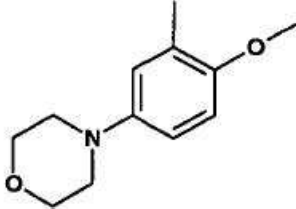
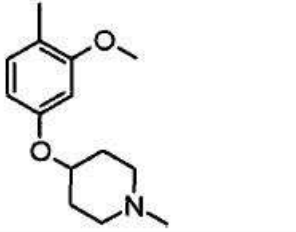
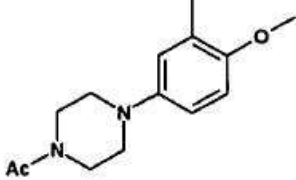
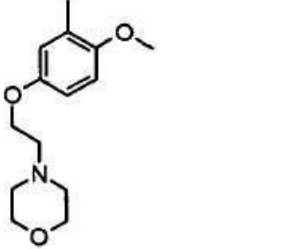


35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
3-32	
3-33	
3-34	
3-35	
3-36	
3-37	

5

10

15

20

25

30

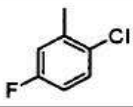
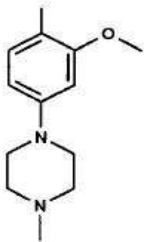
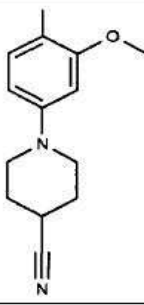
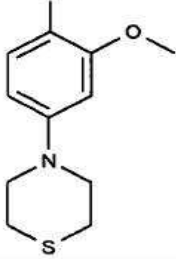
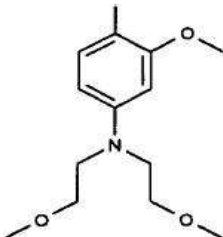
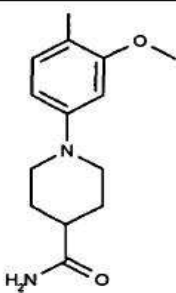
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
3-38	
3-39	
3-40	
3-41	
3-42	
3-43	

5

10

15

20

25

30

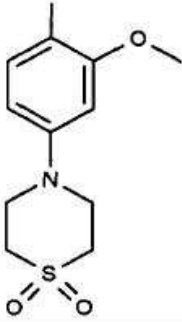
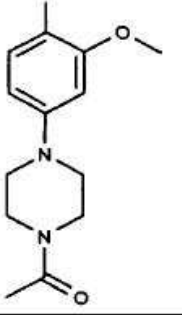
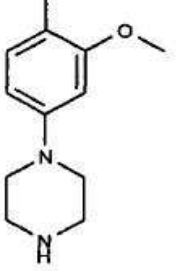
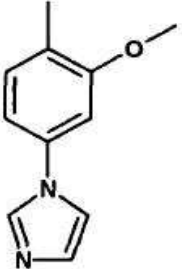
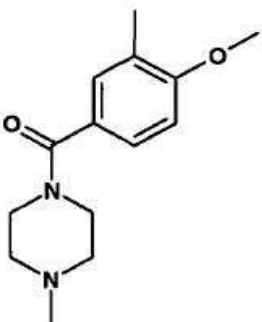
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
3-44	
3-46	
3-47	
3-48	
3-49	

5

10

15

20

25

30

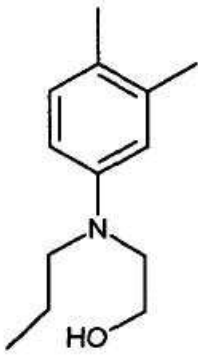
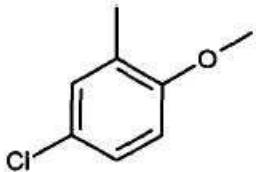
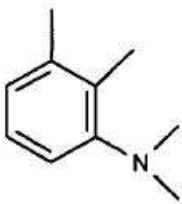
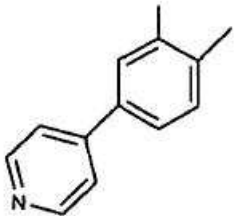
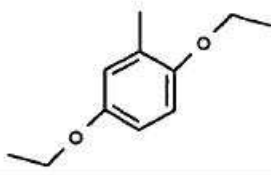
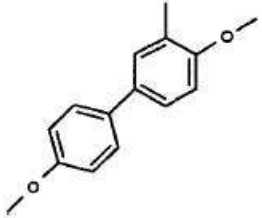
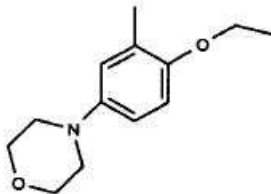
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
3-51	
3-52	
3-53	
3-54	
3-55	
3-56	
3-57	

5

10

15

20

25

30

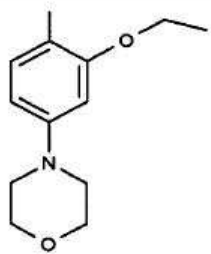
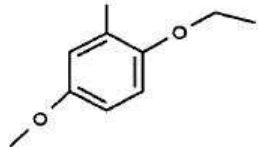
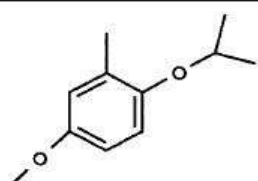
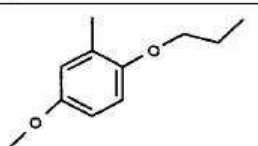
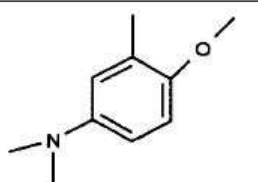
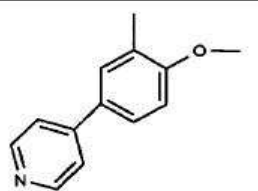
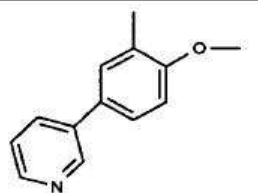
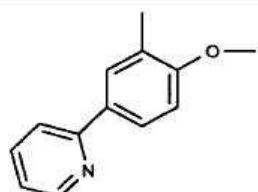
35

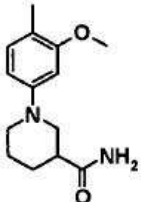
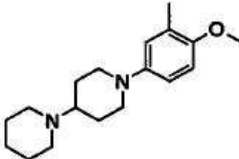
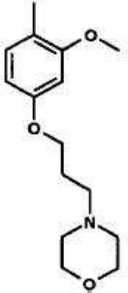
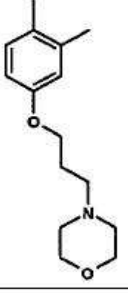
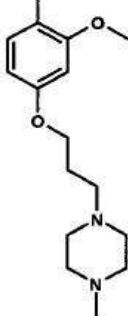
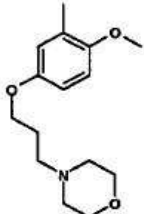
40

45

50

55

Compuesto	Rx
3-58	
3-61	
3-62	
3-63	
3-64	
3-65	
3-66	
3-67	

Compuesto	Rx
3-68	
3-69	
3-70	
3-71	
3-72	
3-73	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

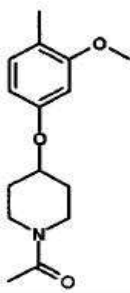
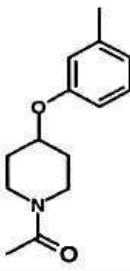
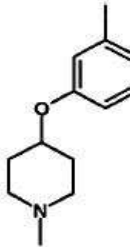
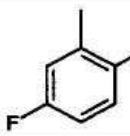
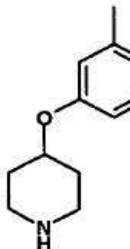
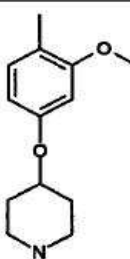
35

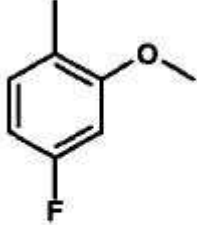
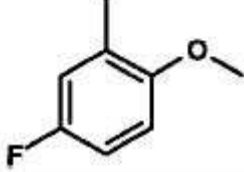
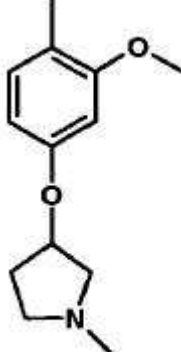
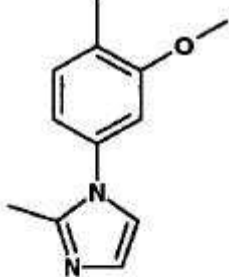
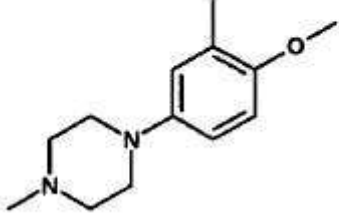
40

45

50

55

Compuesto	Rx
3-74	
3-75	
3-76	
3-77	
3-78	
3-79	

Compuesto	Rx
3-80	 <chem>Cc1cc(F)cc(OC)c1</chem>
3-81	 <chem>Cc1cc(OC)cc(F)c1</chem>
3-82	 <chem>Cc1cc(OC)cc(Oc2ccn(C)c2)c1</chem>
3-83	 <chem>Cc1cc(OC)cc(N2C=CN2C)c1</chem>
3-84	 <chem>Cc1cc(OC)cc(N2CCN(C)CC2)c1</chem>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

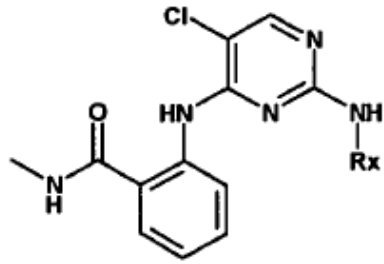
50

55

2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
un compuesto de fórmula

5

10



15

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

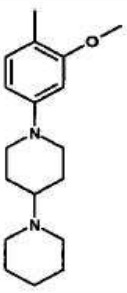
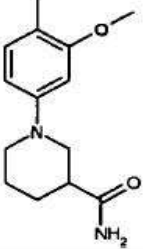
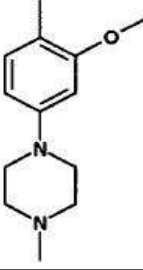
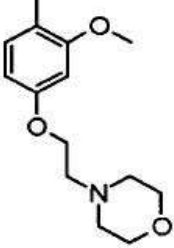
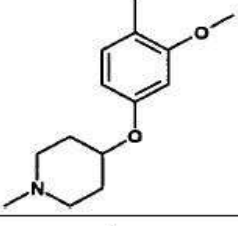
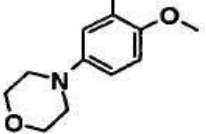
35

40

45

50

55

Compuesto No.	Rx
7-1	
7-2	
7-3	
7-4	
7-5	
7-6	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Compuesto No.	Rx
7-7	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)c2cc(OC)c(C)cc2</chem>
7-8	 <chem>Oc1ccn(C1)c2cc(OC)c(C)cc2</chem>
7-9	 <chem>CCOCCOc1ccn(C1)c2cc(OC)c(C)cc2</chem>
7-10	 <chem>CCOCOCc1ccn(C1)c2cc(OC)c(C)cc2</chem>
7-11	 <chem>CN(C)C1CCN1c2cc(OC)c(C)cc2</chem>

5

10

15

20

25

30

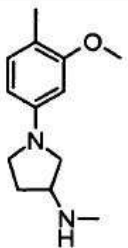
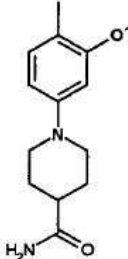
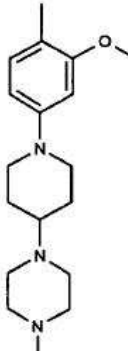
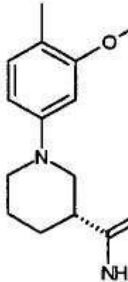
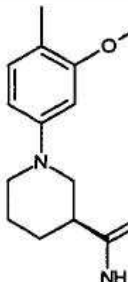
35

40

45

50

55

CompuestoNo.	Rx
7-12	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2CCCN2</chem>
7-13	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)C(=O)N</chem>
7-14	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)N3CCN3</chem>
7-17	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)C(=O)N</chem>
7-18	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)C(=O)N</chem>

5

10

15

20

25

30

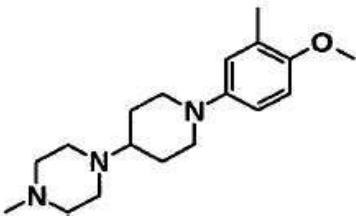
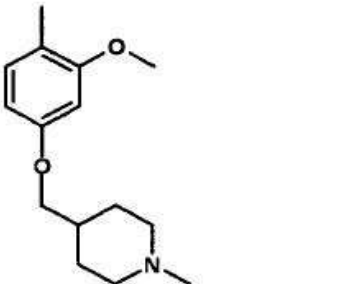
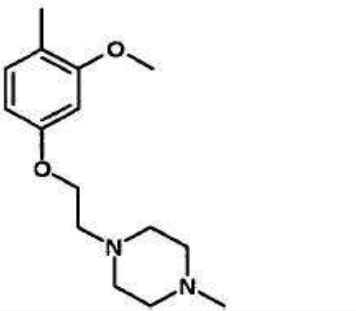
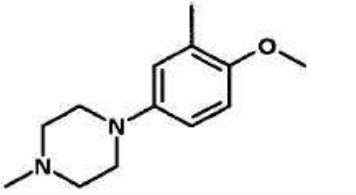
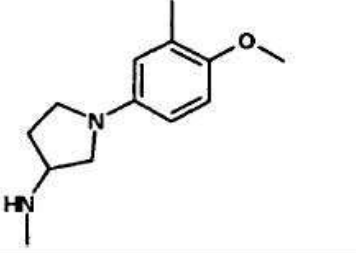
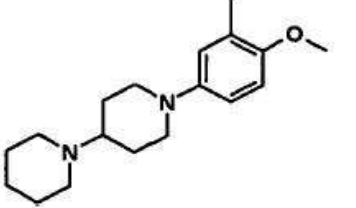
35

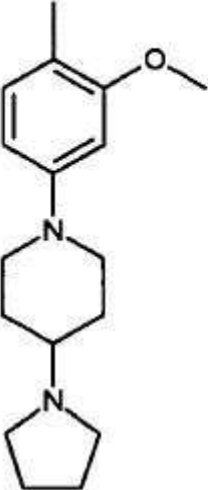
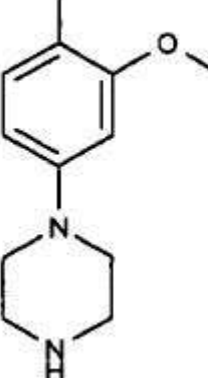
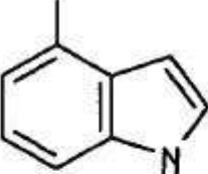
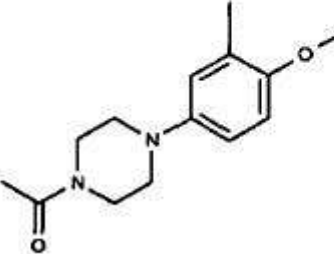
40

45

50

55

Compuesto No.	Rx
7-19	
7-20	
7-21	
7-22	
7-23	
7-24	

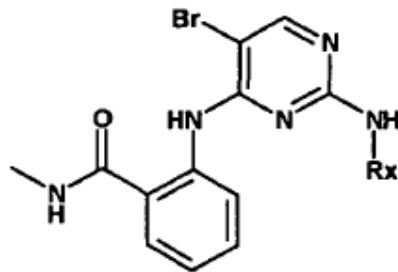
Compuesto No.	Rx
5 10 15 20	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)N3CCCC3</chem>
25 30 35	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)</chem>
40	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)N=CN2</chem>
45 50 55	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)N2C=CC(OC)=C2</chem>

un compuesto de fórmula

5

10

15



en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

25

30

35

40

45

50

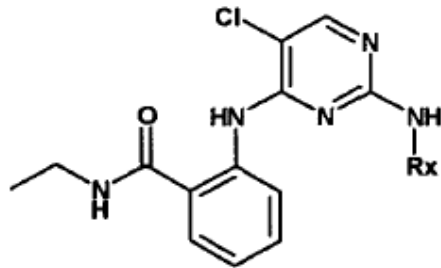
55

Compuesto	Rx
8-1	
8-2	
8-3	
8-4	

un compuesto de fórmula

5

10



15

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

Compuesto	Rx
9-1	

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

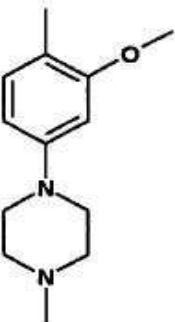
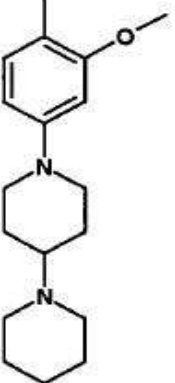
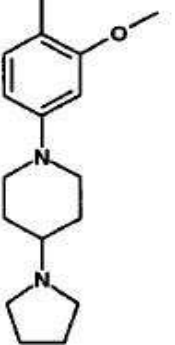
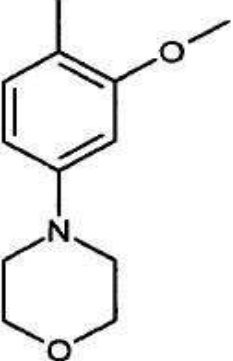
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
9-2	 <chem>COc1cccc(c1)N2CCNCC2</chem>
9-3	 <chem>COc1cccc(c1)N2CCNCC2N3CCCCC3</chem>
9-4	 <chem>COc1cccc(c1)N2CCNCC2N3CCCC3</chem>
9-5	 <chem>COc1cccc(c1)N2CCOCC2</chem>

5

10

15

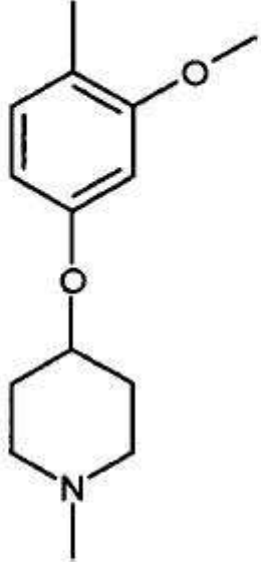
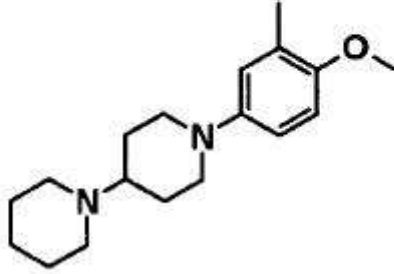
20

25

30

35

40

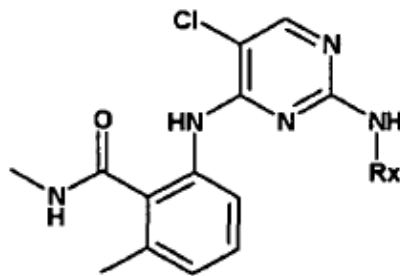
Compuesto	Rx
9-6	
9-7	

un compuesto de fórmula

45

50

55



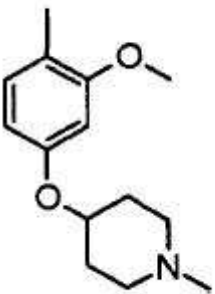
en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

5

10

15

20

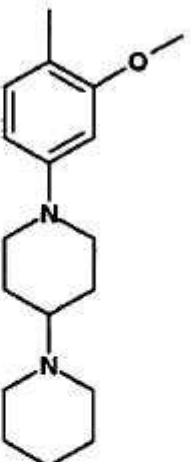
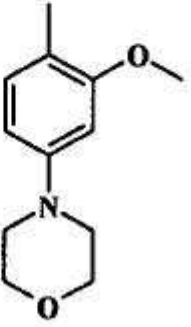
Compuesto	Rx
10-1	

25

30

35

40

Compuesto	Rx
10-2	
10-3	

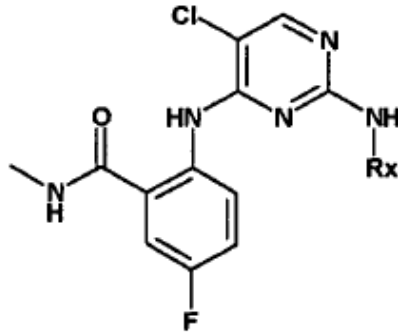
45

50

55

un compuesto de fórmula

5



10

15

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

Compuesto	Rx
11-1	

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

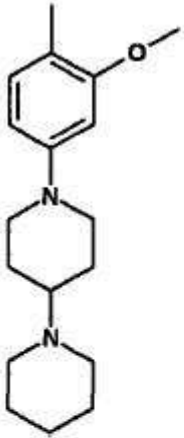
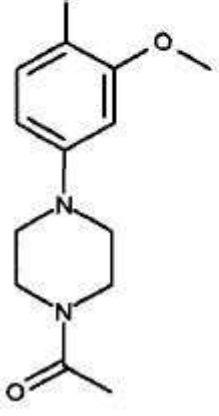
20

25

30

35

40

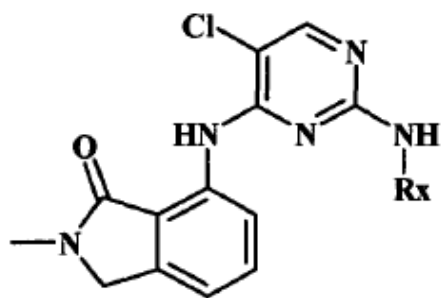
Compuesto	Rx
11-2	
11-4	

7-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
un compuesto de fórmula

45

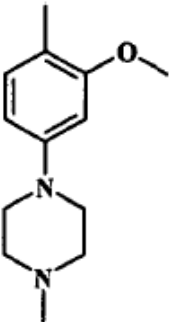
50

55



en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

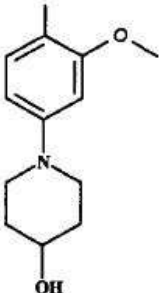
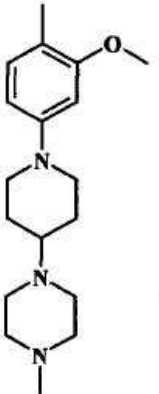
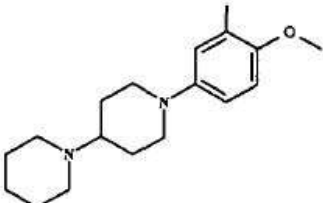
5

Compuesto	Rx
12-2	

10

15

20

Compuesto	Rx
12-3	
12-4	
12-5	

35

40

45

50

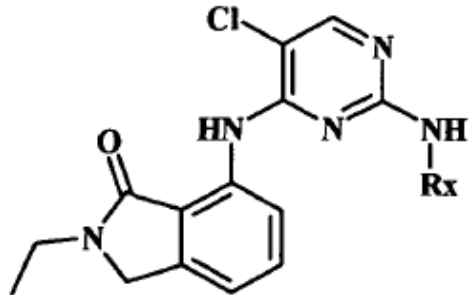
55

un compuesto de fórmula

5

10

15



en la que R_x tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

25

30

35

Compuesto	R _x
13-1	

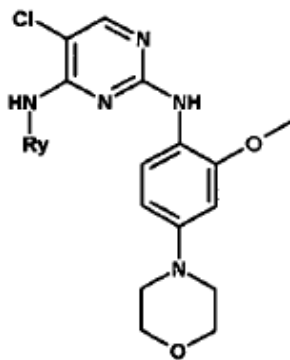
40

un compuesto de fórmula

45

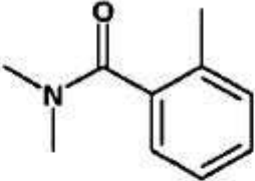
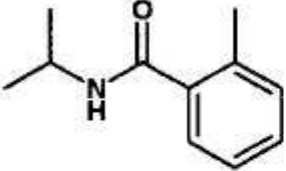
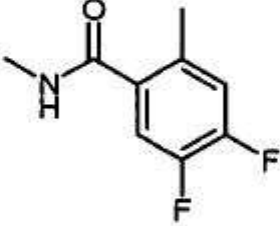
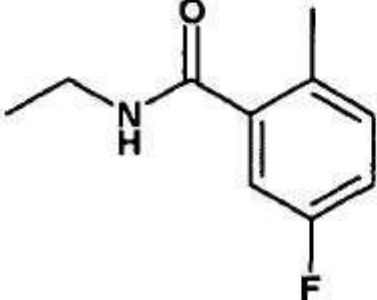
50

55



en la que R_y tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

5

Compuesto	Ry
14-1	 <chem>CN(C)C(=O)c1cccc(C)c1</chem>
14-2	 <chem>CC(C)NC(=O)c1cccc(C)c1</chem>
14-3	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc(F)c(F)cc1</chem>
14-5	 <chem>CCNC(=O)c1ccc(F)cc1</chem>

10

15

20

25

30

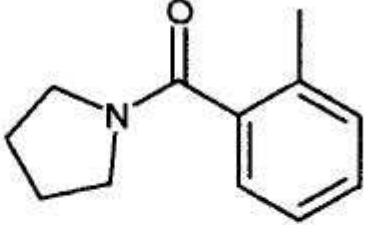
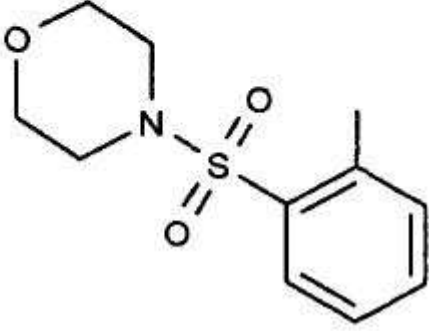
35

40

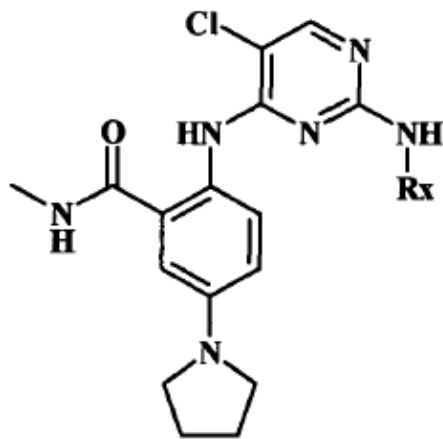
45

50

55

Compuesto	Ry
14-6	
14-7	

un compuesto de fórmula



en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

5

10

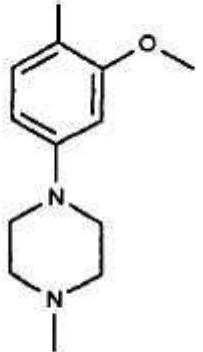
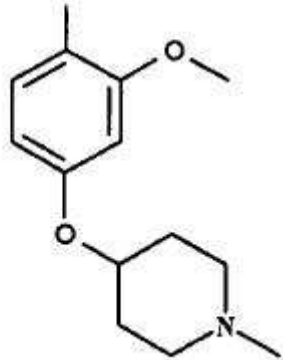
15

20

25

30

35

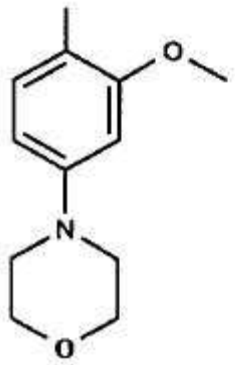
Compuesto	Rx
15-1	
15-2	

40

45

50

55

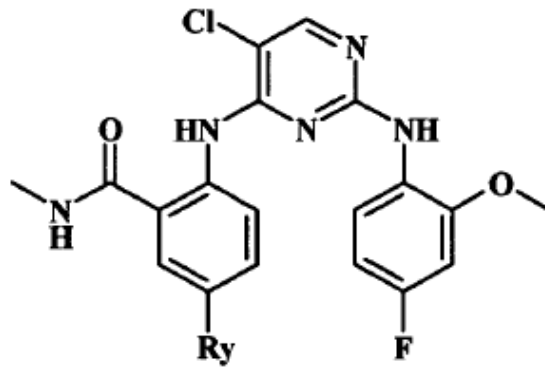
Compuesto	Rx
15-3	

un compuesto de fórmula

5

10

15



20

en la que Ry tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

25

30

35

40

45

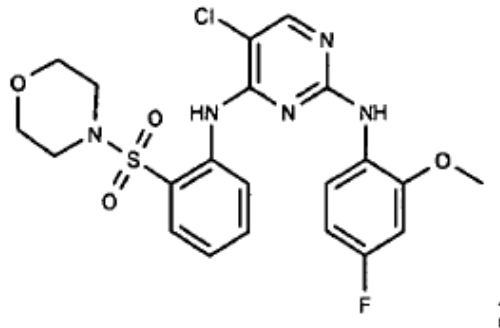
50

55

Compuesto	Ry
16-1	
16-2	
16-3	
16-4	

un compuesto de fórmula

5

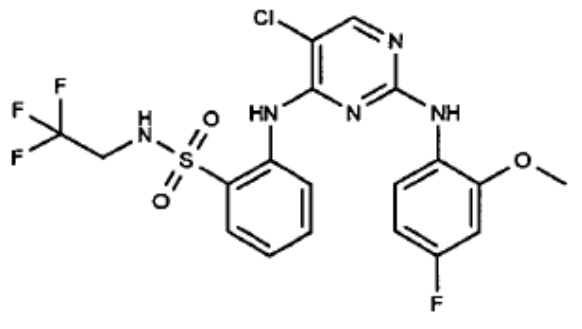


10

15

un compuesto de fórmula

20



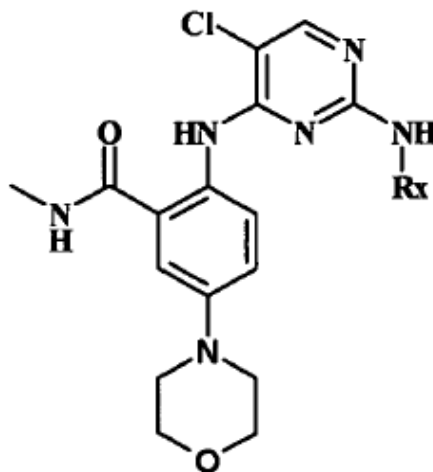
25

30

un compuesto de fórmula

35

40



45

50

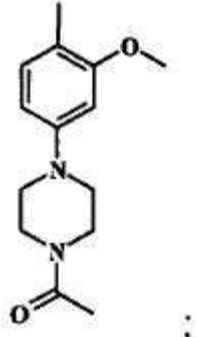
55

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

5

10

15

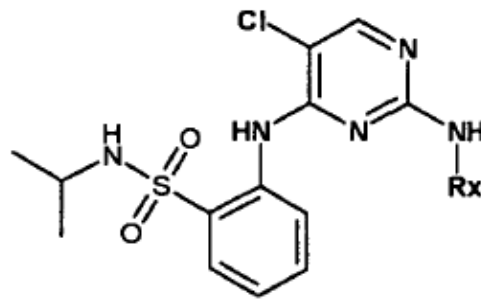
Compuesto	Rx
18-1	

un compuesto de fórmula

20

25

30



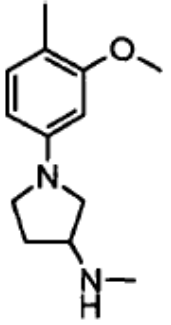
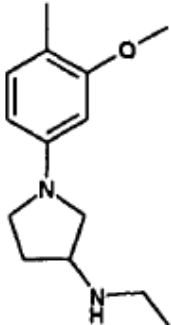
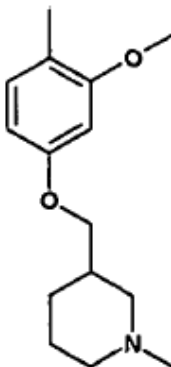
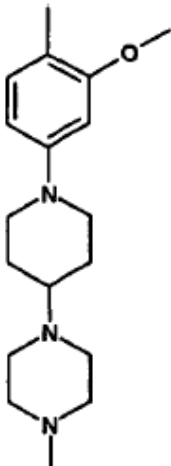
35 en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

40

45

50

55

Compound	Rx
19-1	 <chem>Cc1ccc(OC)c(c1)N2CCCN2</chem>
19-2	 <chem>CCN2CCCN2c1ccc(OC)c(c1)C</chem>
19-3	 <chem>CN1CCN(C1)COC2CCCN2c3ccc(OC)c(c3)C</chem>
19-4	 <chem>CN1CCN(C1)N2CCN(C2)c3ccc(OC)c(c3)C</chem>

5

10

15

20

25

30

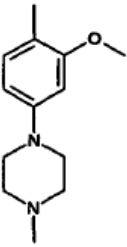
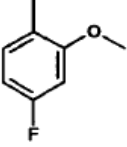
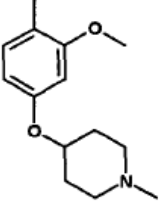
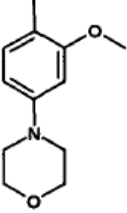
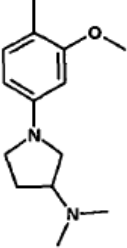
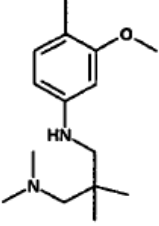
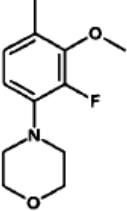
35

40

45

50

55

Compound	Rx
19-5	
19-6	
19-7	
19-8	
19-9	
19-10	
19-11	

5

10

15

20

25

30

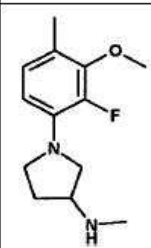
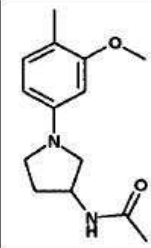
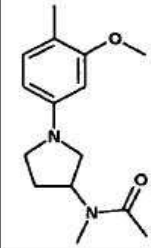
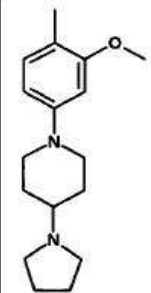
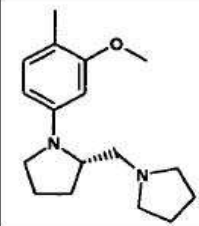
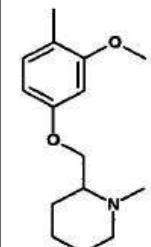
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
19-12	
19-13	
19-14	
19-15	
19-16	
19-17	

5

10

15

20

25

30

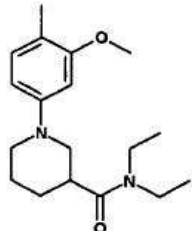
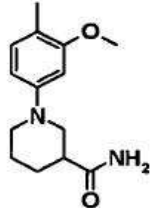
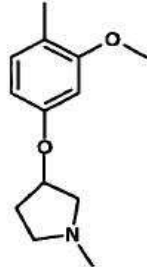
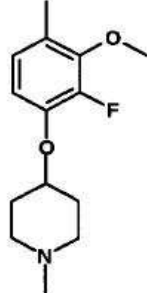
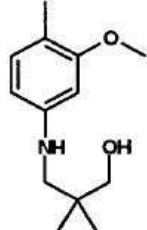
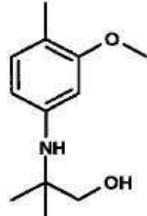
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
19-18	
19-19	
19-20	
19-21	
19-22	
19-23	

Compuesto	Rx
19-25	 <chem>Cc1cc(F)ccc1N1CCOCC1</chem>
19-26	 <chem>Cc1cc(F)ccc1OCCN1CCOCC1</chem>
19-27	 <chem>Cc1cc(OC)ccc1N2CCN(CC2)C3CCNCC3</chem>
19-28	 <chem>Cc1cc(F)ccc1OCC2CCNCC2</chem>
19-29	 <chem>Cc1cc(OC)ccc1OCCN1CCOCC1</chem>

5

10

15

20

25

30

35

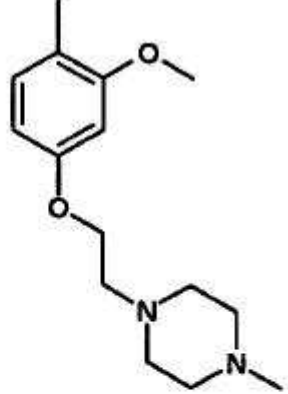
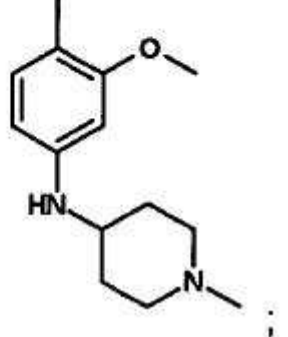
40

45

50

55

5

Compuesto	Rx
19-30	
19-32	

10

15

20

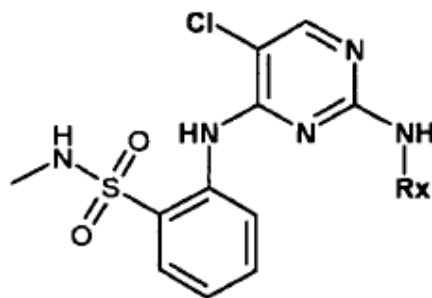
25

30

35

un compuesto de fórmula

40



50

55 en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

5

10

15

20

25

30

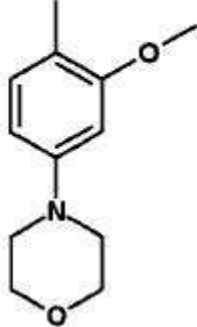
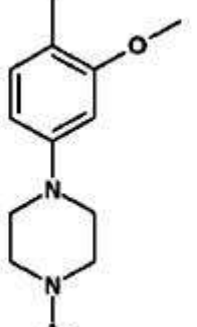
35

40

45

50

55

Compound	Rx
20-1	 <chem>Cc1ccc(OC)c(c1)N2CCOCC2</chem>
20-2	 <chem>Cc1ccc(OC)c(c1)N2CCN(C)CC2</chem>

5

10

15

20

25

30

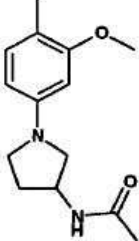
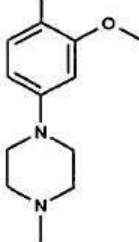
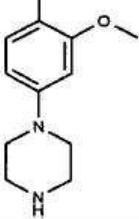
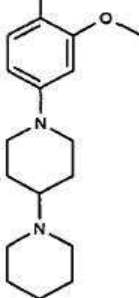
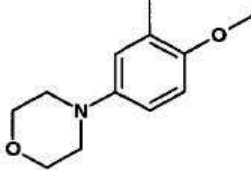
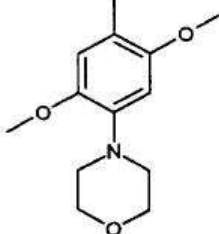
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
20-5	
20-6	
20-7	
20-8	
20-11	
20-12	

5

10

15

20

25

30

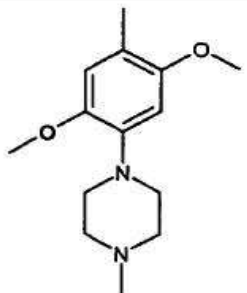
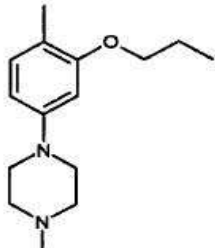
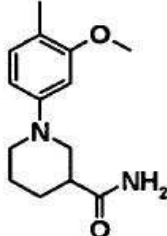
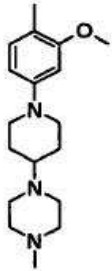
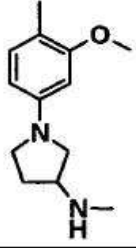
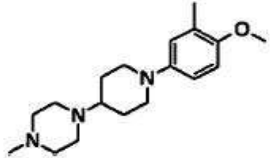
35

40

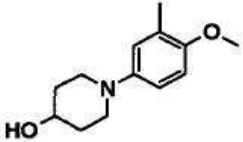
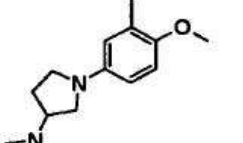
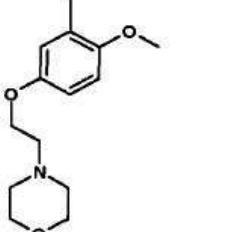
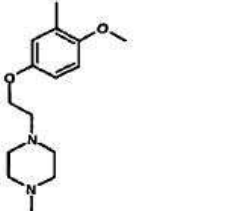
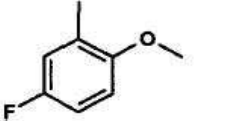
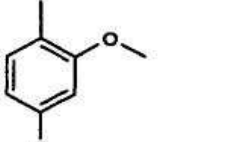
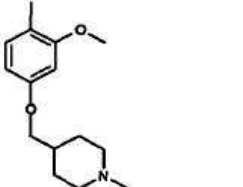
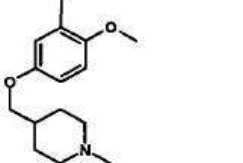
45

50

55

Compuesto	Rx
20-13	 <chem>Cc1ccc(OC)c(OC)c1N2CCN(C)CC2</chem>
20-14	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OCCCN2CCN(C)CC2</chem>
20-15	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OCN2CC(C(=O)N)CCN2</chem>
20-16	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OCN2CCN(C)CC2N3CCN(C)CC3</chem>
20-17	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OCN2CCN(C)CC2N3CCN(C)CC3</chem>
20-18	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OCN2CCN(C)CC2N3CCN(C)CC3</chem>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Compuesto	Rx
20-19	
20-20	
20-21	
20-22	
20-23	
20-24	
20-25	
20-26	

5

10

15

20

25

30

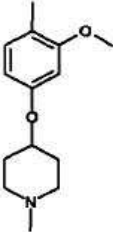
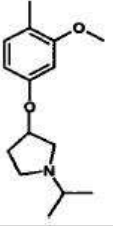
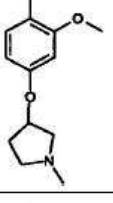
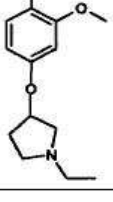
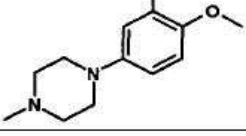
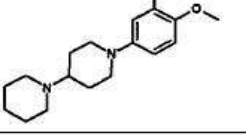
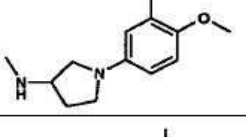
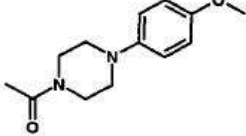
35

40

45

50

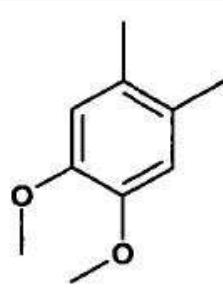
55

Compuesto	Rx
20-27	
20-28	
20-29	
20-30	
20-31	
20-32	
20-33	
20-34	

5

10

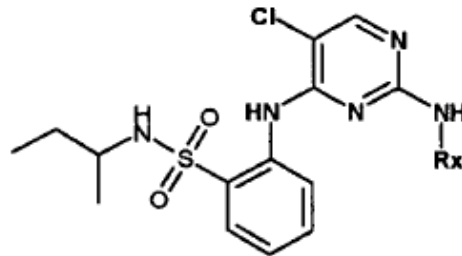
15

Compuesto	Rx
20-35	

un compuesto de fórmula

20

25



30 en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

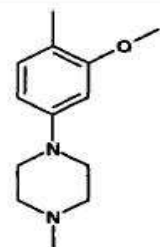
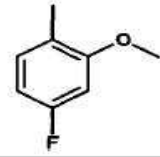
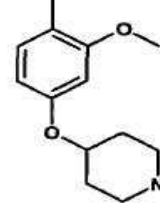
35

40

45

50

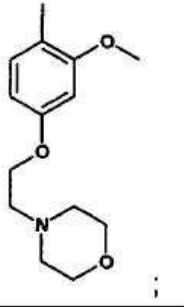
55

Compuesto	Rx
21-1	
21-2	
21-3	

5

10

15

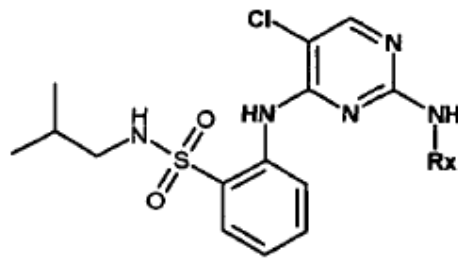
Compuesto	Rx
21-4	

un compuesto de fórmula

20

25

30



en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

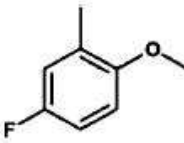
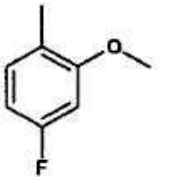
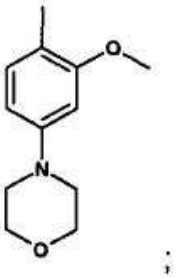
35

40

45

50

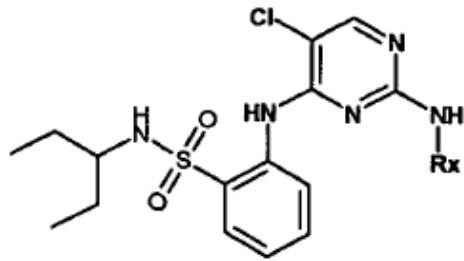
55

Compuesto	Rx
22-1	
22-2	
22-3	

un compuesto de fórmula

5

10



15

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

25

30

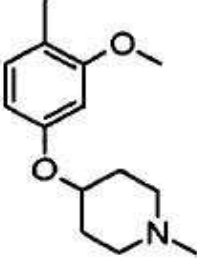
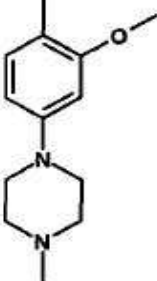
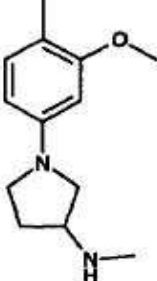
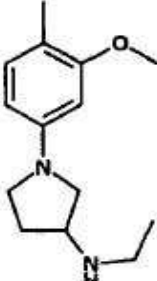
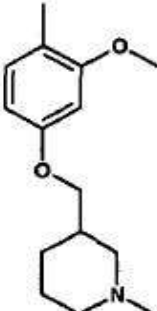
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
23-1	 <chem>Cc1ccc(OC)c(OCC2CCN(C)CC2)c1</chem>
23-2	 <chem>Cc1ccc(OC)c(N2CCN(C)CC2)c1</chem>
23-3	 <chem>Cc1ccc(OC)c(N2CCN(C)C2)c1</chem>
23-4	 <chem>CCN(C1CCN1)c2ccc(OC)c(C)c2</chem>
23-5	 <chem>Cc1ccc(OC)c(OCC2CCN(C)CC2)c1</chem>

5

10

15

20

25

30

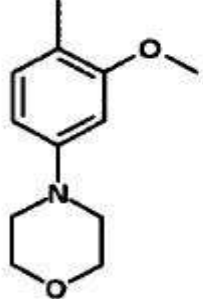
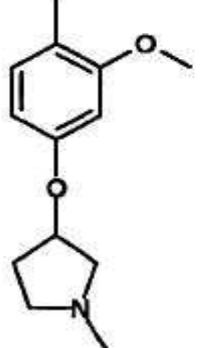
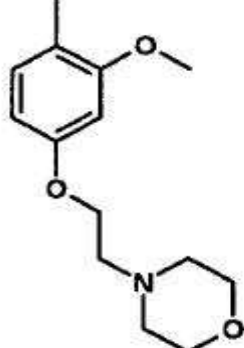
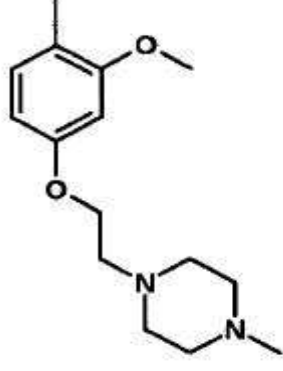
35

40

45

50

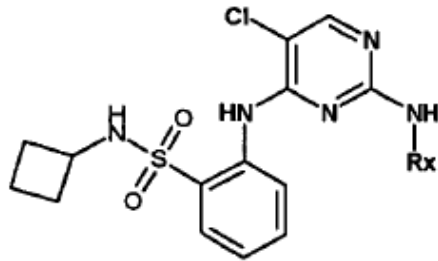
55

Compuesto	Rx
5 23-6	 <chem>Cc1ccc(OC)c(N2CCNCC2)c1</chem>
10 15 20 25 30 23-7	 <chem>Cc1ccc(OC)c(OCC2CCNCC2)c1</chem>
35 40 45 23-8	 <chem>Cc1ccc(OC)c(OCCCN2CCNCC2)c1</chem>
50 55 23-9	 <chem>Cc1ccc(OC)c(OCCCN(C)CC2CCNCC2)c1</chem>

un compuesto de fórmula

5

10



15

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

25

30

35

40

45

50

55

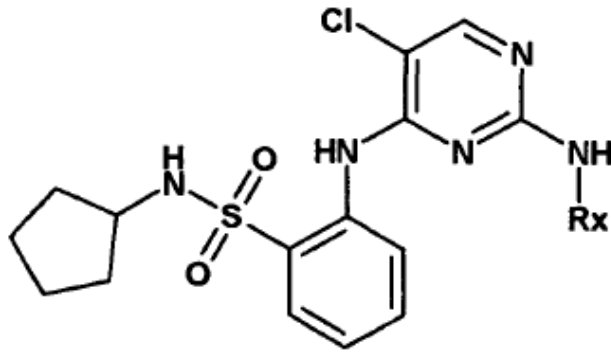
Compuesto	Rx
24-1	
24-2	
24-3	

un compuesto de fórmula

5

10

15



20 en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

25

Compuesto	Rx
25-1	

30

35

40

Compuesto	Rx
25-2	

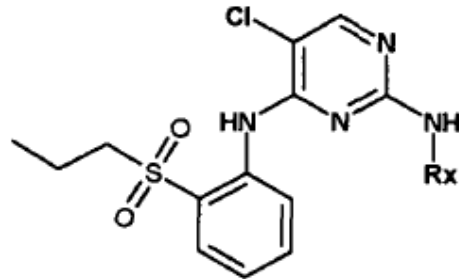
45

50

55

un compuesto de fórmula

5



10

15

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

Compuesto	Rx
26-1	
26-2	
26-3	

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

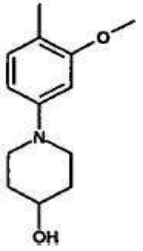
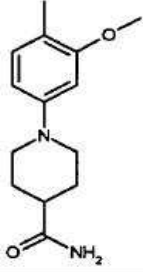
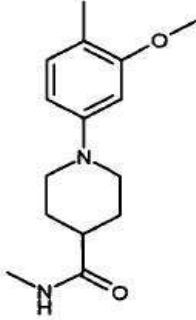
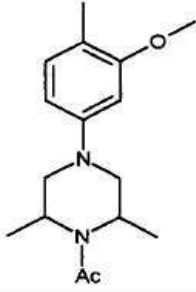
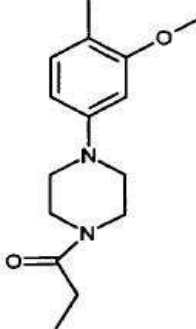
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
26-4	
26-5	
26-6	
26-7	
26-8	

5

10

15

20

25

30

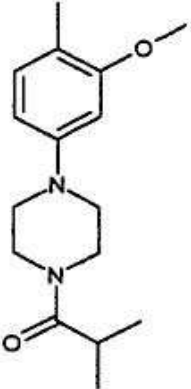
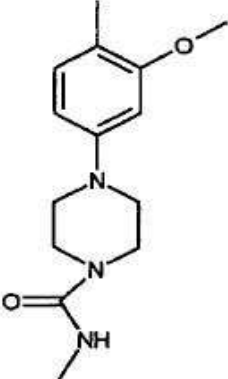
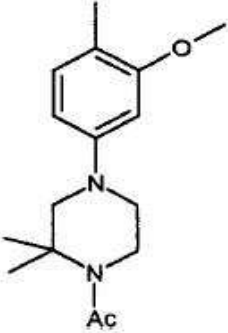
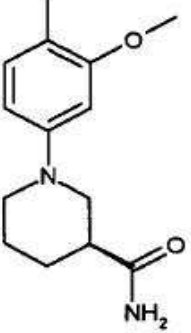
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
26-9	
26-10	
26-11	
26-12	

5

10

15

20

25

30

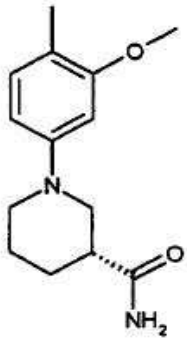
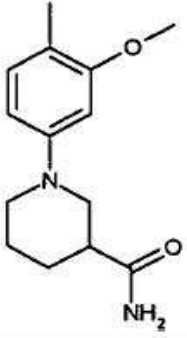
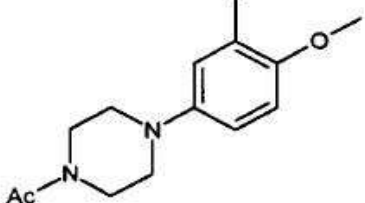
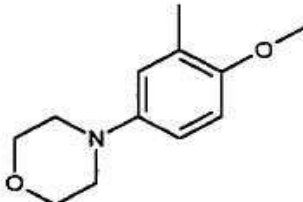
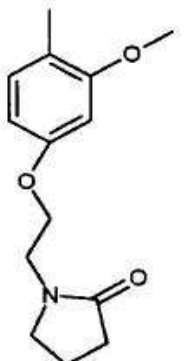
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
26-13	
26-14	
26-15	
26-17	
26-18	

5

10

15

20

25

30

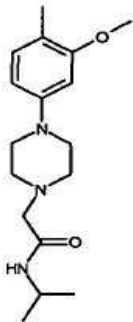
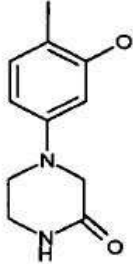
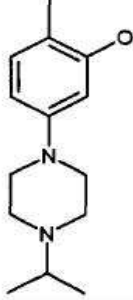
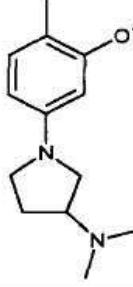
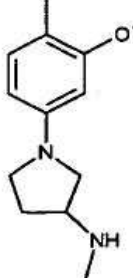
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
26-21	
26-22	
26-23	
26-24	
26-25	

5

10

15

20

25

30

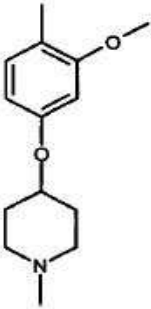
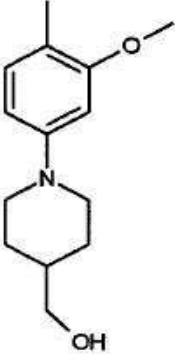
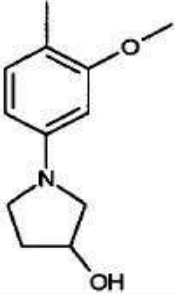
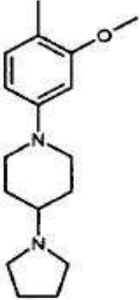
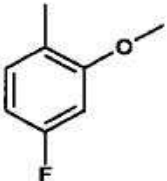
35

40

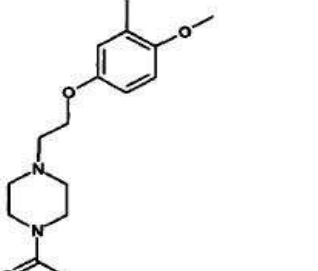
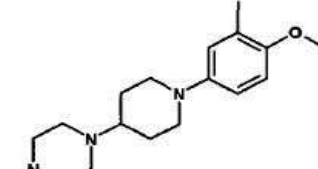
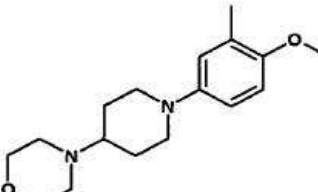
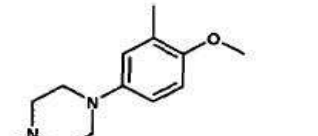
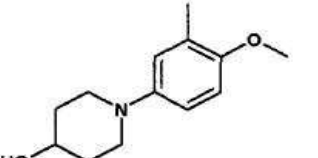
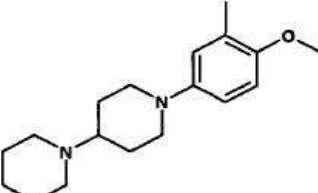
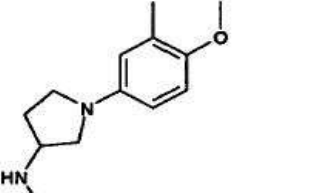
45

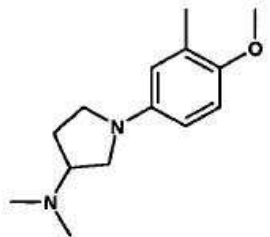
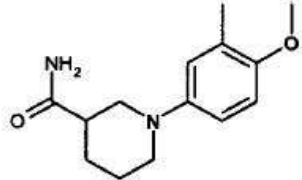
50

55

Compuesto	Rx
26-26	
26-27	
26-28	
26-29	
26-30	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Compuesto	Rx
26-31	
26-32	
26-33	
26-34	
26-35	
26-36	
26-37	

Compuesto	Rx
26-38	
26-39	

5

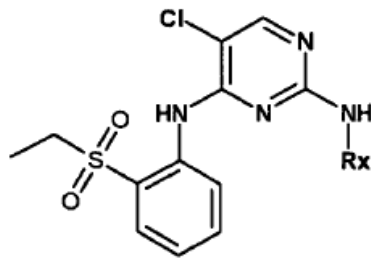
10

15

20

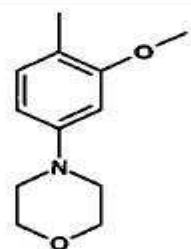
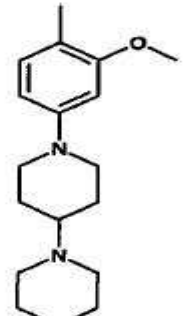
un compuesto de fórmula

25



30

35 en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

Compuesto	Rx
27-1	
27-2	

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

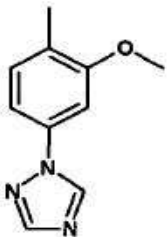
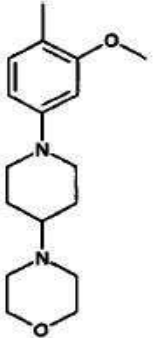
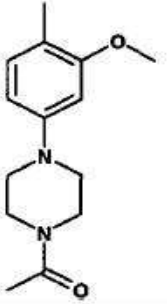
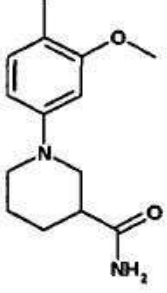
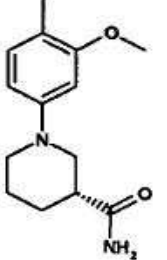
35

40

45

50

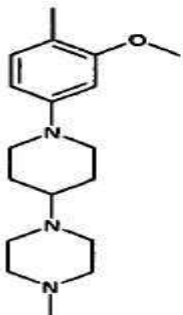
55

Compuesto	Rx
27-3	
27-4	
27-5	
27-6	
27-8	

5

10

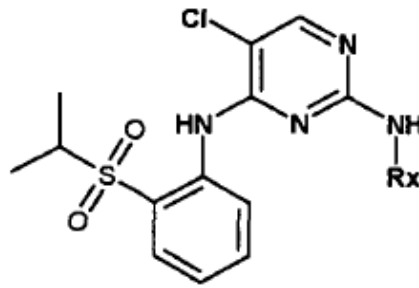
15

Compuesto	Rx
27-9	

un compuesto de fórmula

20

25



30

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

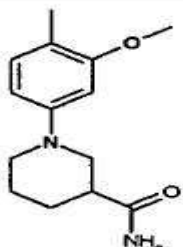
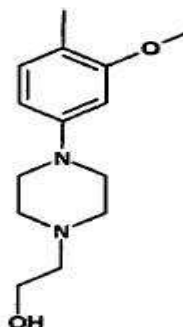
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
28-1	
28-2	

5

10

15

20

25

30

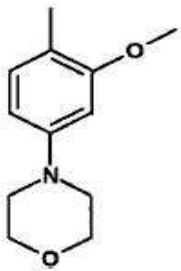
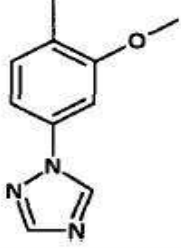
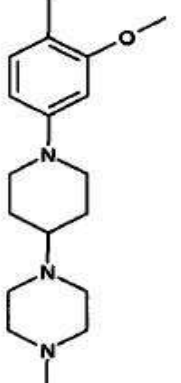
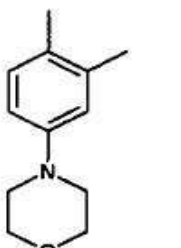
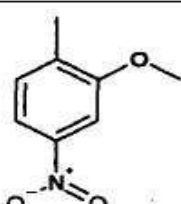
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
28-3	
28-4	
28-5	
28-6	
28-7	

5

10

15

20

25

30

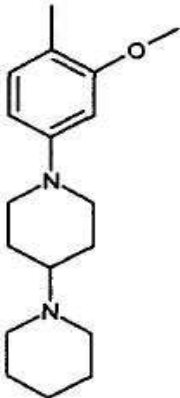
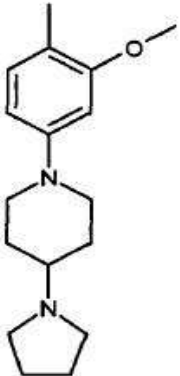
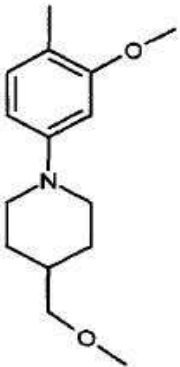
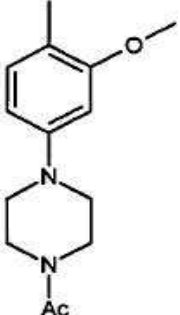
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
28-8	
28-9	
28-10	
28-11	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
28-12	 <chem>CCN1CCN(C1)c2ccc(C)c(OC)c2</chem>
28-13	 <chem>C1CN(C1)c2ccc(C)c(OC)c2N3CCOCC3</chem>
28-14	 <chem>CC(C)N1CCN(C1)c2ccc(C)c(OC)c2</chem>
28-15	 <chem>NC(=O)C1CCN(C1)c2ccc(C)c(OC)c2</chem>

5

10

15

20

25

30

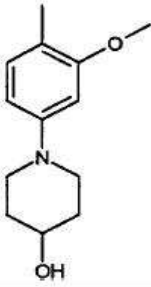
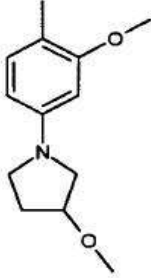
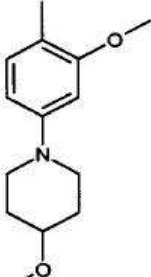
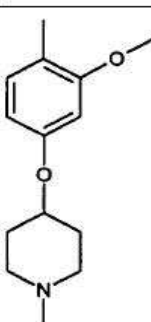
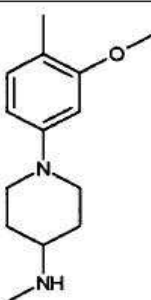
35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
28-16	
28-17	
28-18	
28-19	
28-20	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Compuesto	Rx
28-21	 <chem>CN(C1CCCN1)c2ccc(OC)c(C)c2</chem>
28-22	 <chem>CN(C)C1CCCN1c2ccc(OC)c(C)c2</chem>
28-23	 <chem>O=C1CN(C1)c2ccc(OC)c(C)c2</chem>
28-24	 <chem>C1CCN(C1)N2CCN(C2)c3ccc(OC)c(C)c3</chem>

5

10

15

20

25

30

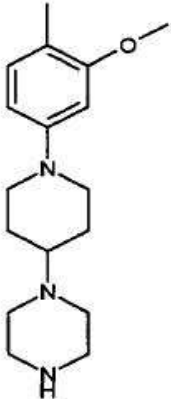
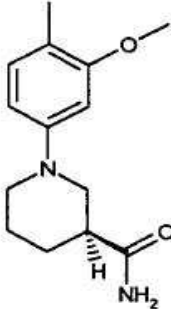
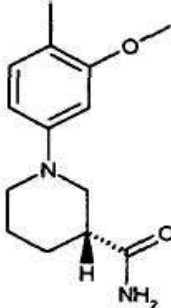
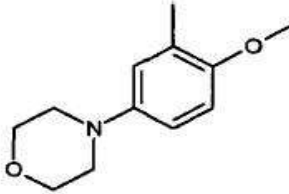
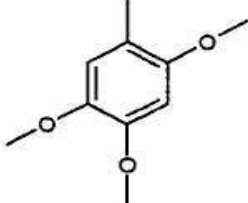
35

40

45

50

55

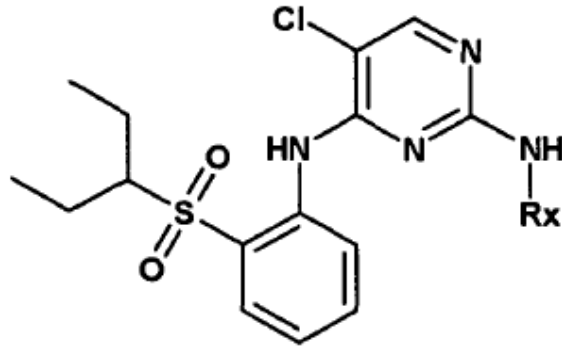
Compuesto	Rx
28-25	
28-27	
28-28	
28-29	
28-30	

un compuesto de fórmula

5

10

15



en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

25

30

35

40

45

50

55

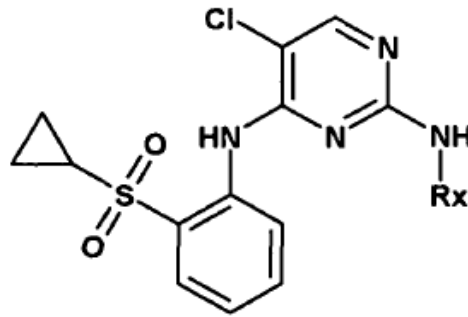
Compuesto	Rx
29-1	
29-2	
29-3	

un compuesto de fórmula

5

10

15



en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

25

30

35

40

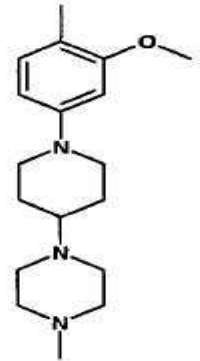
45

50

55

Compuesto	Rx
30-1	
30-2	
30-3	
30-4	
30-6	

5

Compuesto	Rx
30-7	

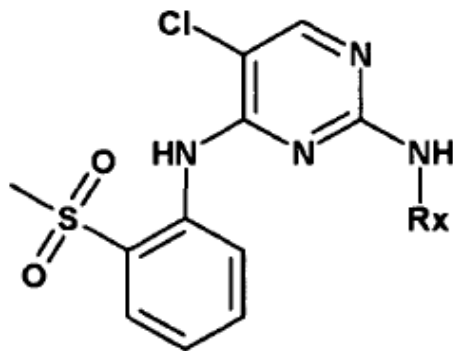
10

15

20

un compuesto de fórmula

25

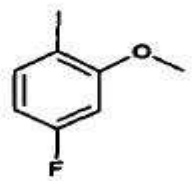
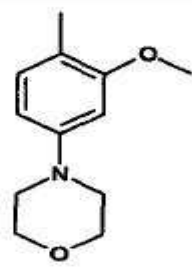


30

35

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

40

Compuesto	Rx
31.1	
31.2	

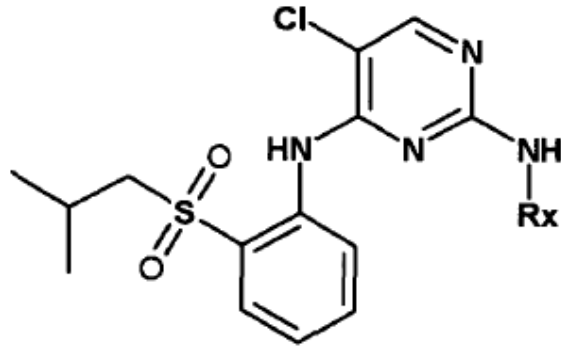
45

50

55

un compuesto de fórmula

5



10

15

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

Compuesto	Rx
32-1	
32-2	

25

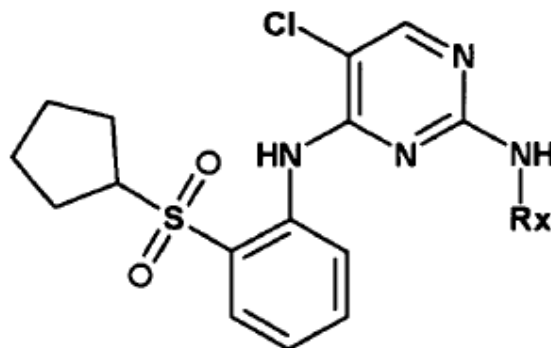
30

35

40

un compuesto de fórmula

45



50

55

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

5

10

15

20

25

30

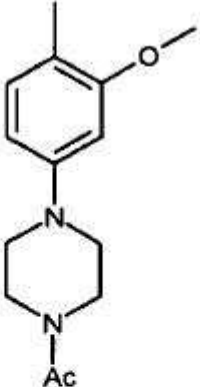
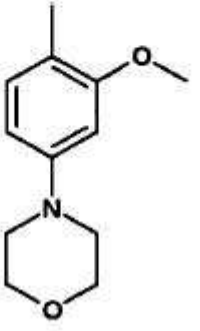
35

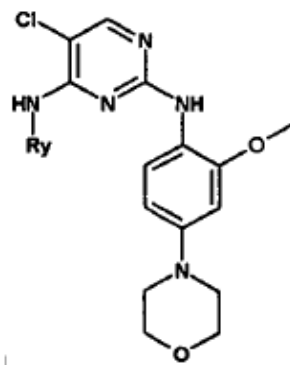
un compuesto de fórmula

40

45

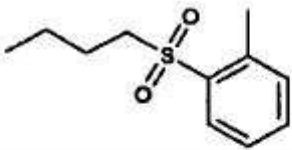
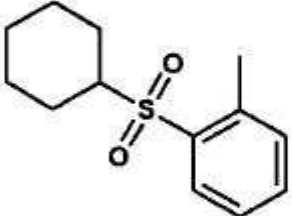
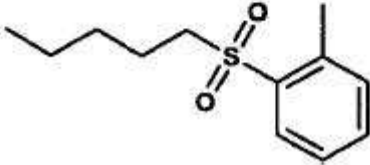
50

Compuesto	Rx
33-1	
33-2	



55 en la que Ry tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

5

Compuesto	Ry
34-1	
34-2	
34-3	

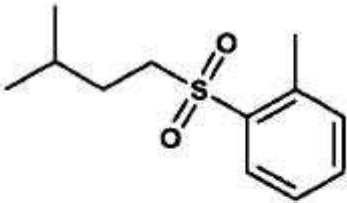
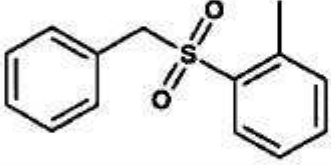
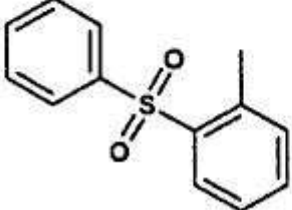
10

15

20

25

30

Compuesto	Ry
34-4	
34-5	
34-6	

40

45

50

55

un compuesto de fórmula:

5

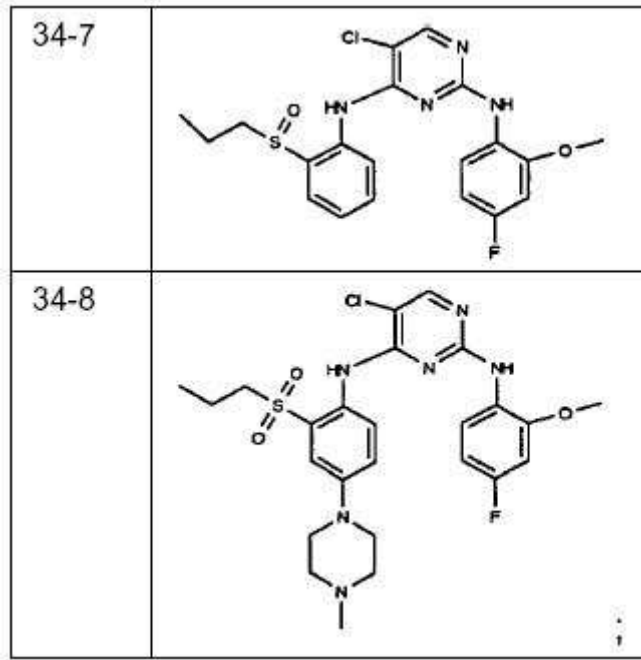
10

15

20

25

30



un compuesto de fórmula

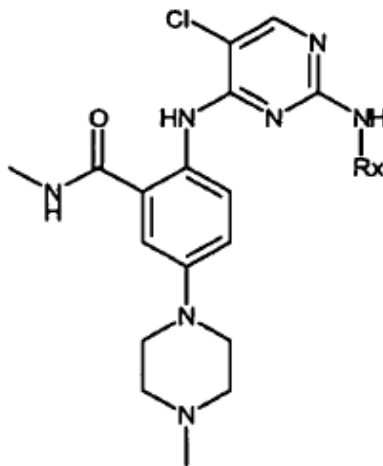
35

40

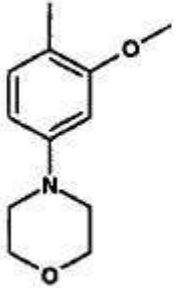
45

50

55



en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

Compuesto	Rx
35-1	

5

10

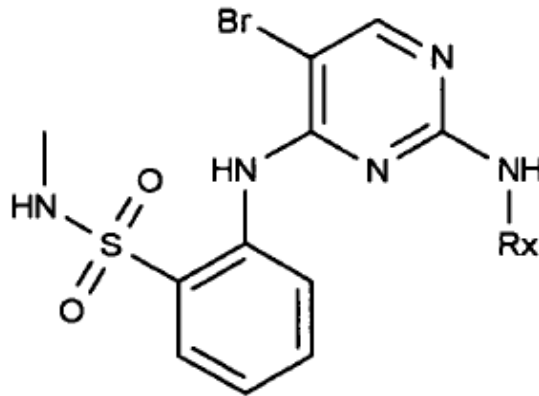
15

2-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N, N-dimetil-bencenosulfonamida; y
 2-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida; o una
 20 sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Compuesto que tiene la fórmula
 un compuesto de fórmula

25

30



35

40

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

45

50

55

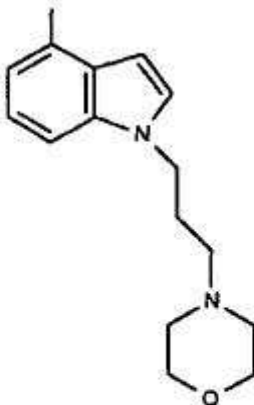
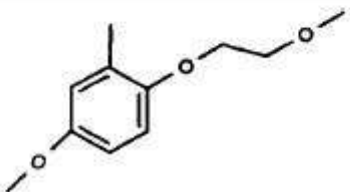
5

10

15

20

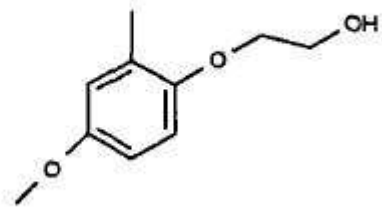
25

Compuesto	Rx
3-45	
3-59	

30

35

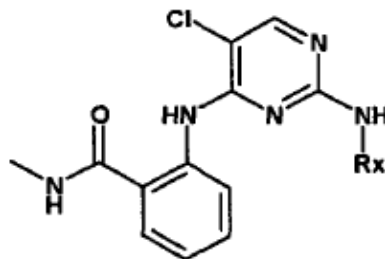
40

Compuesto	Rx
3-60	

45 un compuesto de fórmula

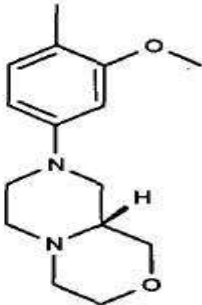
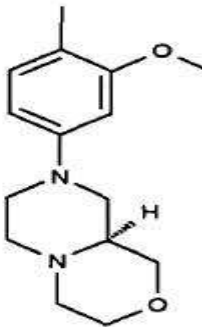
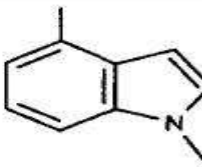
50

55



en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

5

Compuesto No.	Rx
7-15	
7-16	
7-28	

10

15

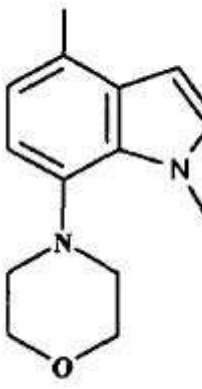
20

25

30

35

40

Compuesto No.	Rx
7-29	

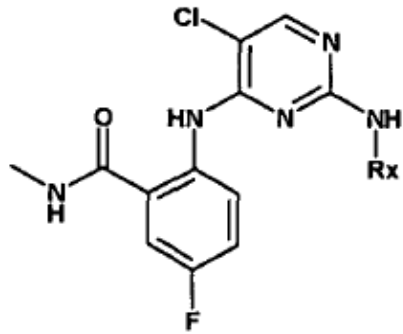
45

50

55

un compuesto de fórmula

5



10

15

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

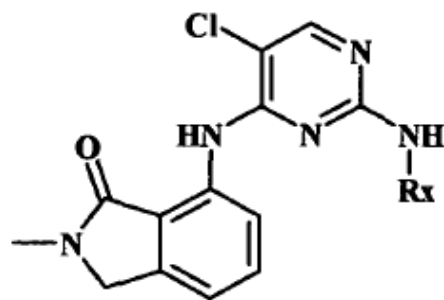
Compuesto	Rx
11-3	

25

30

un compuesto de fórmula

35



40

45

50

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

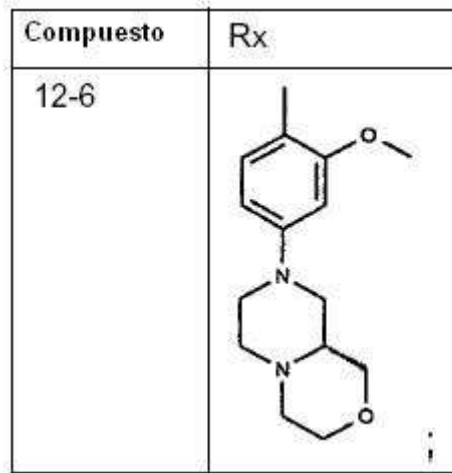
55

5

10

15

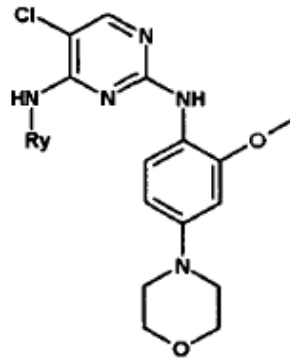
un compuesto de fórmula



20

25

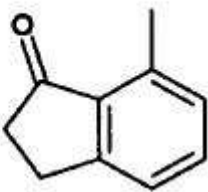
30



35 en la que Ry tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

40

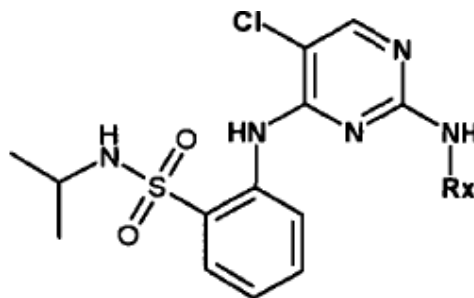
45

Compound	Ry
14-4	

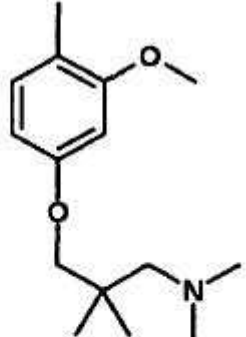
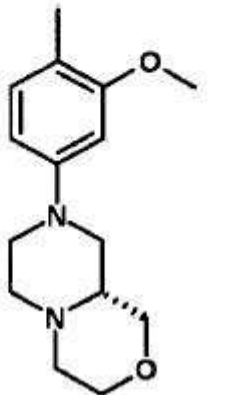
un compuesto de fórmula

50

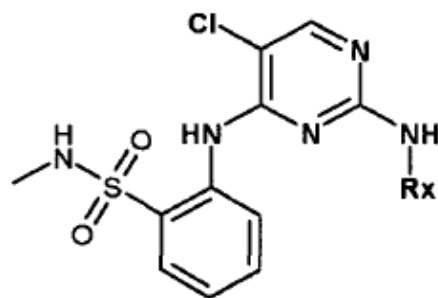
55



en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

Compuesto	Rx
19-24	
19-31	

35 un compuesto de fórmula

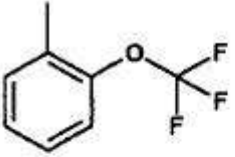
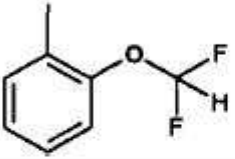
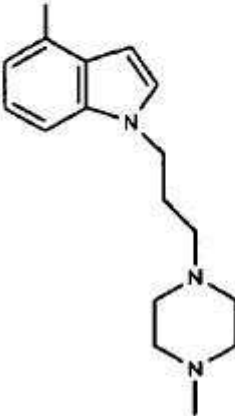


en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

50

55

5

Compuesto	Rx
20-3	
20-4	
20-9	

10

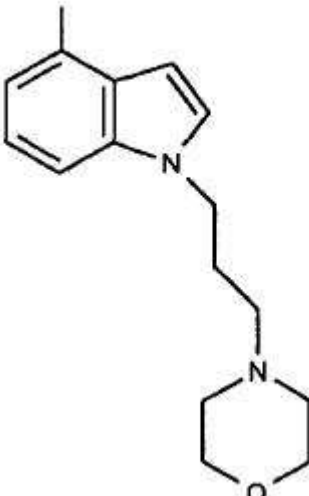
15

20

25

30

35

Compuesto	Rx
20-10	

40

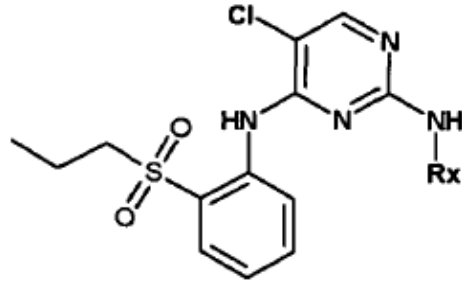
45

50

55

un compuesto de fórmula

5



10

15

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

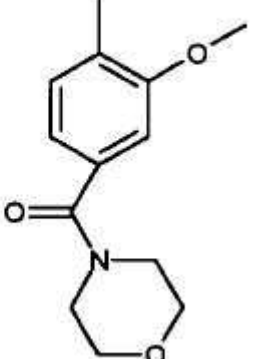
Compuesto	Rx
26-16	
26-19	

45

50

55

5

Compuesto	Rx
26-20	

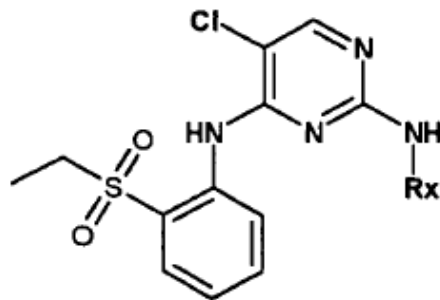
10

15

20

un compuesto de fórmula

25

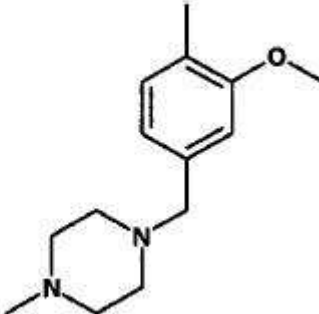


30

35

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

40

Compuesto	Rx
27-7	

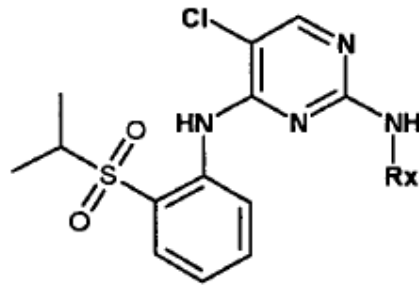
45

50

55

un compuesto de fórmula

5



10

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

15

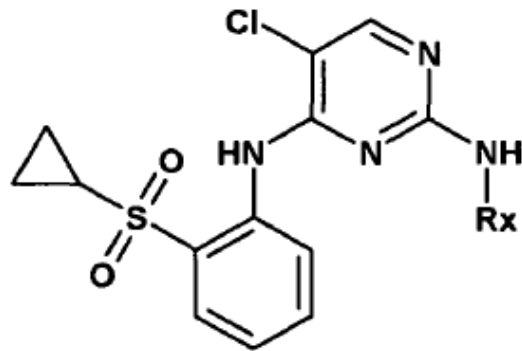
Compuesto	Rx
28-26	
28-31	

45

50 un compuesto de fórmula

55

5



10

15

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

20

Compuesto	Rx
30-5	

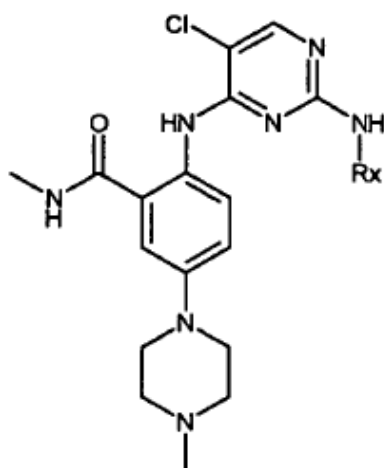
25

30

35

un compuesto de fórmula

40



45

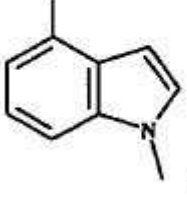
50

55

en la que Rx tiene uno de los significados indicados en la tabla siguiente:

5

10

Compuesto	Rx
35-2	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, como principio activo junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

10. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmune.

11. Combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y una o más sustancias farmacológicas adicionales, siendo dicha sustancia farmacológica adicional útil en el tratamiento de enfermedades neoplásicas o trastornos del sistema inmune.

25

12. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que es sensible a la inhibición de IGF-1R y/o la quinasa de linfoma anaplásico (ALK), en la que la enfermedad a tratar se selecciona entre una enfermedad proliferativa.

30

13. Utilización según la reivindicación 12, en la que la enfermedad proliferativa a tratar se selecciona entre un tumor de mama, renal, próstata, colorrectal, tiroides, ovarios, páncreas, neuronal, pulmón, uterino y tumores gastrointestinales, así como osteosarcomas y melanomas.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para utilizar en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad neoplásica, un trastorno del sistema inmune o una enfermedad proliferativa.

35