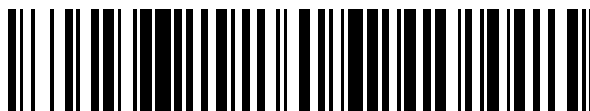


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 283**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/505** (2006.01)

**C07D 239/28** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2003 E 10011119 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2281563**

54 Título: **Compuestos de 2,4-pirimidindiamina y sus usos**

30 Prioridad:

**01.02.2002 US 353333 P**

**01.02.2002 US 353267 P**

**29.07.2002 US 399673 P**

**17.12.2002 US 434277 P**

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

**28.01.2014**

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**1180 Veterans Boulevard**  
**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**SINGH, RAJINDER;**  
**ARGADE, ANKUSH;**  
**PAYAN, DONALD G.;**  
**MOLINEAUX, SUSAN;**  
**HOLLAND, SACHA J.;**  
**CLOUGH, JEFFREY;**  
**KEIM, HOLGER;**  
**BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR;**  
**SYLVAIN, CATHERINE;**  
**LI, HUI y**  
**ROSSI, ALEXANDER B.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 440 283 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

Compuestos de 2,4-pirimidindiamina y sus usos

## 2. CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere generalmente a compuestos de 2,4-pirimidindiamina, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos. También se describen intermedios y métodos sintéticos para obtener los compuestos, y a métodos para usar los compuestos y composiciones en una variedad de contextos.

## 3. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La reticulación de los receptores Fc, tales como el receptor de elevada afinidad por IgE (FcεRI) y/o el receptor de elevada afinidad por IgG (FcγRI), activa una cascada de señalización en mastocitos, basófilos y otras células inmunitarias que da como resultado la liberación de mediadores químicos responsables de numerosos sucesos adversos. Por ejemplo, tal reticulación conduce a la liberación de mediadores preformados de reacciones de hipersensibilidad anafiláctica de tipo I (inmediata), tales como histamina, desde los sitios de almacenamiento en gránulos *vía* la desgranulación. También conduce a la síntesis y liberación de otros mediadores, incluyendo leucotrienos, prostaglandinas y factores activadores de plaquetas (PAF), que desempeñan papeles importantes en reacciones inflamatorias. Mediadores adicionales que se sintetizan y se liberan con la reticulación de receptores Fc incluyen citocinas y óxido nítrico.

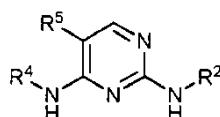
20 La cascada o cascadas de señalización activadas por la reticulación de receptores Fc tales como FcεRI y/o FcγRI comprenden un conjunto de proteínas celulares. Entre los propagadores de señales intracelulares más importantes están las tirosina cinasas. Y, una tirosina cinasa importante implicada en las rutas de transducción de señales asociadas con la reticulación de los receptores FcεRI y/o FcγRI, así como otras cascadas de transducción de señales, es Syk cinasa (véase Valent et al., 2002, Intl. J. Hematol. 75(4):257-362 para un repaso).

25 Puesto que los mediadores liberados como resultado de la reticulación de los receptores FcεRI y FcγRI son responsables de, o desempeñan papeles importantes en, la manifestación de numerosos sucesos adversos, sería muy deseable la disponibilidad de compuestos capaces de inhibir la cascada o cascadas de señalización responsables de su liberación. Además, dado el papel crítico que Syk cinasa desempeña en esta(s) y en otra(s) cascada(s) de señalización de receptores, también sería muy deseable la disponibilidad de compuestos capaces de inhibir Syk cinasa.

El documento WO 01/60816 describe inhibidores de cinasa, que son derivados de 2,4-pirimidindiamina.

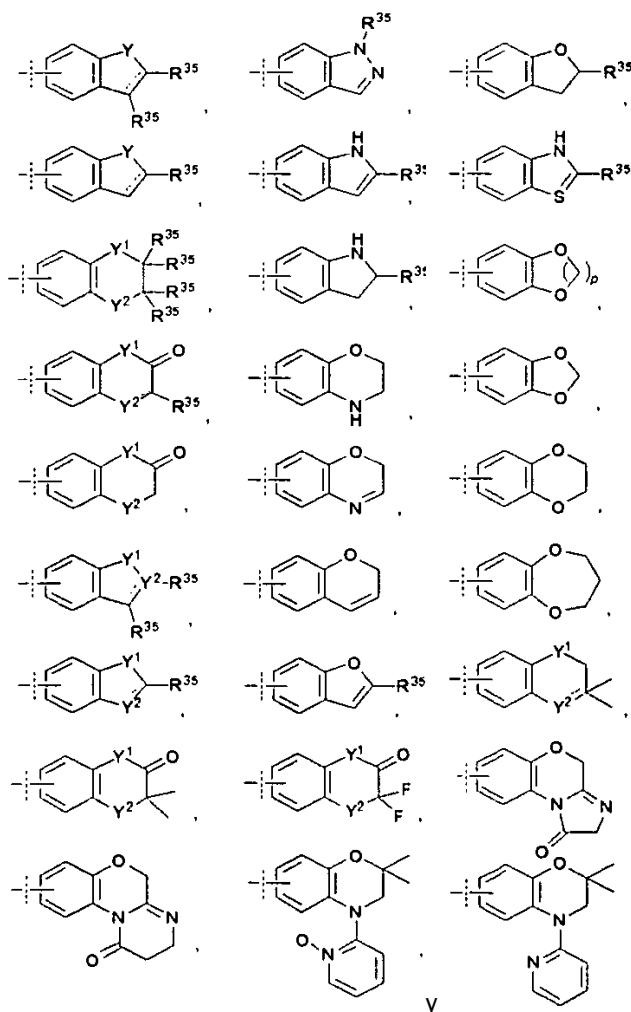
## 1. SUMARIO DE LA INVENCION

30 En un aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos de 2,4-pirimidindiamina de fórmula (I): Un compuesto que es de fórmula I o es una sal, hidrato, solvato o N-óxido del mismo:



(I)

en la que cada R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente un fenilo sustituido con uno o más grupos R<sup>8</sup> o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en



en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^8$ , y al menos uno de  $R^2$  y  $R^4$  es el heteroarilo;

- 5  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos  $R^8$  o diferentes,  $-OR^d$ ,  $-SR^d$ , fluoro, haloalcoxi (C1-C3), perhaloalcoxi (C1-C3),  $-NR^cR^c$ , haloalquilo (C1-C3),  $-CN$ ,  $-NC$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)R^d$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-S(O)_2OR^d$ ,  $-S(O)NR^cR^c$ ,  $-S(O)_2NR^cR^c$ ,  $-OS(O)R^d$ ,  $-OS(O)_2R^d$ ,  $-OS(O)NR^cR^c$ ,  $-OS(O)_2NR^cR^c$ ,  $-C(O)R^d$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^d$ ,  $-SC(O)R^d$ ,  $-OC(O)OR^d$ ,  $-SC(O)OR^d$ ,  $-OC(O)NR^cR^c$ ,  $-SC(O)NR^cR^c$ ,  $-OC(NH)NR^cR^c$ ,  $-SC(NH)NR^cR^c$ ,  $-[NHC(O)]_nR^d$ ,  $-[NHC(O)]_nOR^d$ ,  $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ ,  $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ , arilo (C5-C10) opcionalmente sustituido con uno o más de los
- 10 mismos grupos  $R^8$  o diferentes, arilalquilo (C6-C16), opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos  $R^8$  o diferentes, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos  $R^8$  o diferentes, y heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos  $R^8$  o diferentes;

$R^{35}$  es hidrógeno o  $R^8$ ;

- 15  $R^8$  es  $R^e$ ,  $R^b$ ,  $R^e$  sustituido con uno o más del mismo o diferente  $R^a$  o  $R^b$ ,  $-OR^a$  sustituido con uno o más del mismo o  $R^a$  o  $R^b$ ,  $-B(OR^a)_2$ ,  $-B(NR^cR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_mR^b$ ,  $-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-O-(CH_2)_mR^b$ ,  $-S-(CH_2)_mR^b$ ,  $-O-CHR^aR^b$ ,  $-O-CR^a(R^b)_2$ ,  $-O-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$ ,  $-S-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$ ,  $-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$ ,  $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$ ,  $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-NH-(CH_2)_mR^b$ ,  $-NH-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-NH[(CHR^a)_mR^b]$ ,  $-N[(CH_2)_mR^b]_2$ ,  $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_mR^b$ ,  $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$  y  $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_mR^b$ ;
- 20

cada  $R^a$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), arilalquilo (C6-C16), heteroalquilo de 2 a 6 miembros, cicloheteroalquilo de 3 a 8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4 a 11 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 16 miembros;

cada  $R^b$  es un grupo adecuado seleccionado independientemente del grupo que consiste en =O,  $-OR^d$ , haloalquiloxi (C1-C3),  $-OCF_3$ , =S,  $-SR^d$ , =NR<sup>d</sup>, =NOR<sup>d</sup>,  $-NR^cR^c$ , halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NC$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ , =N<sub>2</sub>,  $-N_3$ ,  $-S(O)R^d$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-S(O)_2OR^d$ ,  $-OS(O)R^d$ ,  $-OS(O)_2R^d$ ,  $-OS(O)_2OR^d$ ,  $-OS(O)_2NR^cR^c$ ,  $-C(O)R^d$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^a)NR^cR^c$ ,  $-C(NOH)R^a$ ,  $-C(NOH)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^d$ ,  $-OC(O)OR^d$ ,  $-OC(O)NR^cR^c$ ,  $-OC(NH)NR^cR^c$ ,  $-OC(NR^a)NR^cR^c$ ,  $-[NHC(O)]_nR^d$ ,  $-[NR^aC(O)]_nR^d$ ,  $-[NHC(O)]_nOR^d$ ,  $-[NR^aC(O)]_nOR^d$ ,  $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ ,  $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$ ,  $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$  y  $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$ ;

cada  $R^c$  es independientemente  $R^a$ , o, como alternativa, dos  $R^c$  se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales, y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes  $R^a$  o grupos  $R^b$  adecuados;

cada  $R^d$  es independientemente  $R^a$ ;

cada  $R^e$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), arilalquilo (C6-C16), heteroalquilo de 2 a 6 miembros, cicloheteroalquilo de 3 a 8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4 a 11 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 16 miembros;

cada  $Y$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S y NH; cada  $Y^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S, SO,  $SO_2$ ,  $SONR^{36}$ , NH y  $NR^{37}$ ;

cada  $Y^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH,  $CH_2$ , S, N, NH y  $NR^{37}$ ;

$R^{36}$  es hidrógeno o alquilo;

$R^{37}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un progrupo seleccionado del grupo que consiste en arilo, arilalquilo, heteroarilo,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $-CR^aR^b-O-C(O)R^8$ ,  $-CR^aR^b-O-PO(OR^8)_2$ ,  $-CH_2-O-PO(OR^8)_2$ ,  $-CH_2-PO(OR^8)_2$ ,  $-C(O)-CR^aR^b-N(CH_3)_2$ ,  $-CR^aR^b-O-C(O)-CR^aR^b-N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)CF_3$  y  $-C(O)-NR^8-C(O)R^8$ ;

cada  $m$  es independientemente un número entero de 1 a 3; y

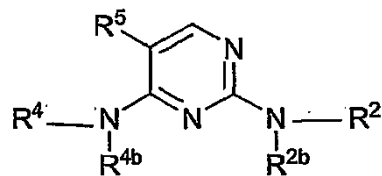
cada  $n$  es independientemente un número entero de 0 a 3.

También se describen profármacos de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina. Tales profármacos pueden ser activos en su forma de profármaco, o pueden ser inactivos hasta que se convierten en condiciones fisiológicas u otras condiciones de uso en una forma de fármaco activo. En los profármacos descritos aquí, uno o más grupos funcionales de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina están incluidos en prorrastos que se escinden de la molécula en las condiciones de uso, típicamente mediante hidrólisis, escisión enzimática o algún otro mecanismo de escisión, para producir los grupos funcionales. Por ejemplo, se pueden incluir grupos amino primario o secundario en un prorrasto de amida que se escinde en condiciones de uso para generar el grupo amino primario o secundario. De este modo, los profármacos descritos aquí incluyen tipos especiales de grupos protectores, denominados "progrupos", que enmascaran uno o más grupos funcionales de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina que se escinden en las condiciones de uso para dar un compuesto farmacéutico de 2,4-pirimidindiamina activo. Los grupos funcionales en los compuestos de 2,4-pirimidindiamina que se pueden enmascarar con progrupos para la inclusión en un prorrasto incluyen, pero no se limitan a, aminas (primarias y secundarias), hidroxilos, sulfanilos (tioles), carboxilos, carbonilos, fenoles, catecoles, dioles, alquinos, fosfatos, etc. En la técnica se conocen miríadas de progrupos adecuados para enmascarar tales grupos funcionales para producir prorrastos que son escindibles en las condiciones deseadas de uso. Todos estos progrupos, solos o en combinaciones, se pueden incluir en los profármacos descritos aquí. Ejemplos específicos de prorrastos que producen grupos amina primaria o secundaria que se pueden incluir en los profármacos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, amidas, carbamatos, iminas, ureas, fosfenilos, fosforilos y sulfenilos. Los ejemplos específicos de prorrastos que producen grupos sulfanilo que se pueden incluir en los profármacos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, tioéteres, por ejemplo derivados S-metílicos (monotio-, ditio-, oxtio-, aminotioacetales), sililtioéteres, tioésteres, tiocarbonatos, tiocarbamatos, disulfuros asimétricos, etc. Los ejemplos específicos de prorrastos que se escinden para producir grupos hidroxilo que se pueden incluir en los profármacos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, sulfonatos, ésteres y carbonatos. Ejemplos específicos de prorrastos que producen grupos carboxilo que se pueden incluir en los profármacos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, ésteres (incluyendo ésteres de sililo, ésteres y tioésteres de ácido oxámico), amidas e hidrazidas.

Los profármacos descritos aquí pueden ser compuestos según la fórmula estructural (I) en los que  $R^c$  y  $R^d$  se sustituye por un progrupo.

La sustitución de los hidrógenos unidos a N2 y N4 en las 2,4-pirimidindiaminas de fórmula estructural (I) por sustituyentes afecta adversamente a la actividad de los compuestos. Sin embargo, como apreciarán los expertos, estos nitrógenos se pueden incluir en prorrastos que, en condiciones de uso, se escinden para producir 2,4-

pirimidindiaminas según la fórmula estructural (I). De este modo, los profármacos descritos aquí incluyen compuestos según la fórmula estructural (II):



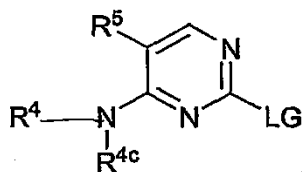
incluyendo sales, hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, en la que:

- 5  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  son como se definen previamente para la fórmula estructural (I); y  
 $R^{2b}$  y  $R^{4b}$  son cada uno, independientemente entre sí, un progrupo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención y un vehículo, excipiente o diluyente apropiado. La naturaleza exacta del vehículo, excipiente o diluyente dependerá del uso deseado para la composición, y puede oscilar desde adecuada o aceptable para usos veterinarios a adecuada o aceptable para uso humano.

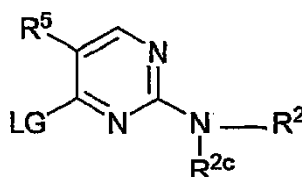
10

También se describen aquí intermedios útiles para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención y sus profármacos. Los intermedios pueden ser 4-pirimidinaminas según la fórmula estructural (III):



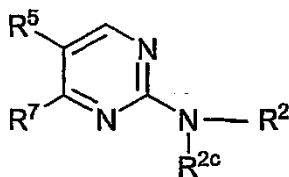
- 15 incluyendo sales, hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, en la que  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen previamente para la fórmula estructural (I); LG es un grupo saliente, tal como, por ejemplo,  $-S(O)_2Me$ ,  $-SMe$  o halo (por ejemplo, F, Cl, Br, I); y  $R^{4c}$  es hidrógeno o un progrupo.

Como alternativa, los intermedios pueden ser 2-pirimidinaminas según la fórmula estructural (IV):



- 20 incluyendo sales, hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, en la que  $R^2$  y  $R^5$  son como se definen previamente para la fórmula estructural (I); LG es un grupo saliente, tal como, por ejemplo,  $-S(O)_2Me$ ,  $-SMe$  o halo (por ejemplo, F, Cl, Br, I) y  $R^{2c}$  es hidrógeno o un progrupo.

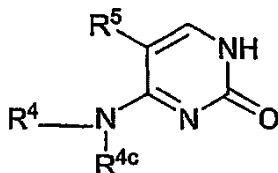
En todavía otra alternativa, los intermedios pueden ser 4-amino- o 4-hidroxi-2-pirimidinaminas según la fórmula estructural (V):



- 25 incluyendo sales, hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, en la que  $R^2$  y  $R^5$  son como se definen previamente

para la fórmula estructural (I),  $R^7$  es un grupo amino o hidroxilo, y  $R^{2c}$  es hidrógeno o un progrupo.

En otra alternativa, los intermedios pueden ser citosinas sustituidas en N4 según la fórmula estructural (VI):



5 incluyendo sales, hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, en la que  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen previamente para la fórmula estructural (I), y  $R^{4c}$  es hidrógeno o un progrupo.

También se describen aquí métodos para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención. En una realización, el método implica hacer reaccionar una 4-pirimidinamina según la fórmula estructural (III) con una amina de las fórmulas  $HR^{2c}-N-R^2$ , en la que  $R^2$  y  $R^{2c}$  son como se definen previamente para la fórmula estructural (IV), para producir una 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (I) o un profármaco según la fórmula estructural (II).

10 Como alternativa, el método implica hacer reaccionar una 2-pirimidinamina según la fórmula estructural (IV) con una amina de la fórmula  $R^4-NHR^{4c}$ , en la que  $R^4$  y  $R^{4c}$  son como se definen previamente para la fórmula estructural (III), para producir una 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (I) o un profármaco según la fórmula estructural (II).

15 En todavía otra alternativa, el método implica hacer reaccionar una 4-amino-2-pirimidinamina según la fórmula estructural (V) (en la que  $R^7$  es un grupo amino) con una amina de la fórmula  $R^4-NHR^{4c}$ , en la que  $R^4$  y  $R^{4c}$  son como se definen para la fórmula estructural (III), para producir una 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (I) o un profármaco según la fórmula estructural (II). Como alternativa, la 4-amino-2-pirimidinamina se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula  $R^4-LG$ , en la que  $R^4$  es como se define previamente para la fórmula estructural (I), y LG es un grupo saliente.

20 En todavía otra alternativa, el método implica halogenar una 4-hidroxi-2-pirimidinamina según la fórmula estructural (V) ( $R^7$  es un grupo hidroxilo) para producir una 2-pirimidinamina según la fórmula estructural (IV), y hacer reaccionar esta pirimidinamina con una amina apropiada, como se describe anteriormente.

25 En todavía otra alternativa, el método implica halogenar una citosina sustituida en N4 según la fórmula estructural (VI) para producir una 4-pirimidinamina según la fórmula estructural (III), y hacer reaccionar esta pirimidinamina con una amina apropiada, como se describe anteriormente.

30 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención son potentes inhibidores de la desgranulación de inmunocitos, tales como mastocitos, basófilos, neutrófilos y/o eosinófilos. De este modo, los compuestos de la invención pueden ser de uso en métodos para regular, y en particular inhibir, la desgranulación de tales células. El método implica generalmente poner en contacto una célula que se desgranula con una cantidad de un compuesto de 2,4-pirimidindiamina de la invención, o una sal aceptable, hidrato, solvato, N-óxido y/o composición del mismo, efectiva para regular o inhibir la desgranulación de la célula. El método se puede poner en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como un enfoque terapéutico para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, provocadas por o asociadas con la desgranulación celular.

35 Aunque no se pretende estar atados por ninguna teoría de operación, los datos bioquímicos confirman que los compuestos de 2,4-pirimidindiamina ejercen su efecto inhibitorio de la desgranulación, al menos en parte, bloqueando o inhibiendo la cascada o cascadas de transducción de señales iniciada por la reticulación de los receptores Fc de elevada afinidad para IgE ("FcεRI") y/o IgG ("FcγRI"). De hecho, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina son potentes inhibidores de la desgranulación mediada tanto por FcεRI como por FcγRI. Como consecuencia, los compuestos de 2,4-pirimidina pueden ser de uso para inhibir estas cascadas de señalización de los receptores Fc en cualquier tipo de célula que exprese tales receptores FcεRI y/o FcγRI, incluyendo, pero sin limitarse a, macrófagos, mastocitos, basófilos, neutrófilos y/o eosinófilos.

45 Los compuestos de la invención pueden ser de uso en métodos que también permiten la regulación de, y en particular la inhibición de, procesos aguas abajo que resultan como consecuencia de la activación de tal cascada o cascadas de señalización de los receptores Fc. Tales procesos aguas abajo incluyen, pero no se limitan a, la desgranulación mediada por FcεRI y/o mediada por FcγRI, la producción de citocinas y/o la producción y/o la liberación de mediadores lipídicos tales como leucotrienos y prostaglandinas. Los compuestos de la invención pueden ser de uso en métodos que generalmente implican poner en contacto una célula que expresa un receptor Fc, tal como uno de los tipos celulares explicados anteriormente, con una cantidad de un compuesto de 2,4-

5 pirimidindiamina de la invención, o una sal aceptable, hidrato, disolvente, N-óxido y/o composición del mismo, eficaz para regular o inhibir la cascada de señalización del receptor Fc y/o un proceso aguas abajo afectado por la activación de esta cascada de señalización. Los compuestos de la invención pueden ser de uso en métodos que se pueden poner en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como un enfoque terapéutico dirigido al tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, provocadas por o asociadas con la cascada de señalización del receptor Fc, tales como enfermedades afectadas por la liberación de mediadores químicos específicos de los gránulos con la desgranulación, la liberación y/o síntesis de citocinas, y/o la liberación y/o síntesis de mediadores lipídicos tales como leucotrienos y prostaglandinas.

10 En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona. Los compuestos de la invención para uso en métodos para tratar y/o prevenir enfermedades caracterizada por, provocada por o asociada con la liberación de mediadores químicos como consecuencia de la activación de cascadas de señalización de los receptores Fc, tales como las cascadas de señalización de Fc $\epsilon$ RI y/o Fc $\gamma$ RI. Los compuestos de la invención pueden ser de uso en métodos que se pueden poner en práctica en animales en los contextos veterinarios, o en seres humanos. Los compuestos de la invención pueden ser de uso en métodos que generalmente implican administrar a un sujeto animal o a un ser humano una cantidad de un compuesto o profármaco de 2,4-pirimidindiamina de la invención, o una sal aceptable, hidrato, solvato, N-óxido y/o una composición del mismo, eficaz para tratar o prevenir la enfermedad. Como se explica previamente, la activación de la cascada de señalización de los receptores Fc $\epsilon$ RI y Fc $\gamma$ RI en ciertas células inmunitarias conduce a la liberación y/o síntesis de una variedad de sustancias químicas que son mediadores farmacológicos de una amplia variedad de enfermedades. Los compuestos de la invención pueden ser de uso en el tratamiento o prevención de cualquiera de estas enfermedades.

25 Por ejemplo, en mastocitos y basófilos, la activación de la cascada de señalización de Fc $\epsilon$ RI o Fc $\gamma$ RI conduce a la liberación inmediata (*es decir*, en 1-3 min. de la activación del receptor) de mediadores preformados de reacciones de hipersensibilidad atópica y/o de tipo I (*por ejemplo*, histamina, proteasas tales como tripsina, etc.) vía el proceso de desgranulación. Tales reacciones de hipersensibilidad atópica o de tipo I incluyen, pero no se limitan a, reacciones anafilácticas al medio ambiente y a otros alérgenos (*por ejemplo*, pólenes, venenos de insectos y/o animales, alimentos, fármacos, colorantes de contraste, etc.), reacciones anafilactoides, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eccema, urticaria, trastornos de la mucosa, trastornos de los tejidos, y ciertos trastornos gastrointestinales.

30 La liberación inmediata de los mediadores preformados vía la desgranulación es seguida de la liberación y/o síntesis de una variedad de otros mediadores químicos, incluyendo, entre otros, el factor activador de plaquetas (PAF), prostaglandinas y leucotrienos (*por ejemplo*, LTC<sub>4</sub>), y la síntesis *de novo* y la liberación de citocinas tales como TNF $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, etc. El primero de estos dos procesos se produce aproximadamente 3-30 min. tras la activación del receptor; el último, aproximadamente 30 min-7 h tras la activación del receptor. Se piensa que estos mediadores de "etapa tardía" son responsables en parte de los síntomas crónicos de las reacciones de hipersensibilidad atópica y de tipo I enumeradas anteriormente, y además son mediadores químicos de la inflamación y enfermedades inflamatorias (por ejemplo, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria idiopática del intestino, síndrome de intestino irritable, colon espástico, etc.), cicatrización de bajo grado (por ejemplo, esclerodermia, fibrosis incrementada, queloides, cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión por reperusión y postinfarto del miocardio), y complejo o síndrome seco. Los compuestos de la invención pueden ser de uso en el tratamiento o prevención de todas estas enfermedades.

45 Enfermedades adicionales que los compuestos de la invención pueden ser para uso en métodos para tratar o prevenir incluyen enfermedades asociadas con patología de basófilos y/o mastocitos. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades de la piel tales como esclerodermia, cardiopatías tales como postinfarto de miocardio, enfermedades pulmonares tales como cambios o remodelación del músculo pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades del intestino tales como síndrome inflamatorio del intestino (colon espástico).

50 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención son también potentes inhibidores de la tirosina cinasa Syk cinasa. De este modo, en todavía otro aspecto, los compuestos de la presente invención pueden ser para uso en métodos para regular, y en particular inhibir, la actividad de Syk cinasa. Los compuestos de la invención pueden ser para uso en métodos que implican generalmente poner en contacto una Syk cinasa, o una célula que comprende una Syk cinasa, con una cantidad de un compuesto de 2,4-pirimidindiamina de la invención, o una sal aceptable, hidrato, solvato, N-óxido y/o composición del mismo, eficaz para regular o inhibir la actividad de Syk cinasa. En una realización, la Syk cinasa es una Syk cinasa aislada o recombinante. En otra realización, la Syk cinasa es una Syk cinasa endógena o recombinante expresada por una célula, por ejemplo un mastocito o un basófilo. Los compuestos de la invención pueden ser para uso en un método que se puede poner en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como un enfoque terapéutico para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, provocadas por o asociadas con la actividad de Syk cinasa.

Aunque no se pretende estar atados por ninguna teoría particular de operación, se cree que los compuestos de 2,4-

5 pirimidindiamina de la invención inhiben la desgranulación celular y/o la liberación de otros mediadores químicos principalmente inhibiendo Syk cinasa que es activada a través del homodímero de la cadena gamma de Fc $\epsilon$ RI (véase, por ejemplo, FIG. 2). Este homodímero de la cadena gamma es compartido por otros receptores Fc, incluyendo Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIII y Fc $\alpha$ RI. Para todos estos receptores, la transducción de señal intracelular está mediada por el homodímero de la cadena gamma común. La unión y la agregación de esos receptores da como resultado el reclutamiento y activación de tirosina cinasas tales como Syk cinasa. Como consecuencia de estas actividades de señalización común, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos aquí pueden ser para uso para regular, y en particular inhibir, las cascadas de señalización de receptores Fc que tienen este homodímero de la cadena gamma, tales como Fc $\epsilon$ RI, Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIII y Fc $\alpha$ RI, así como las respuestas celulares provocadas a través de estos receptores.

10 Se sabe que Syk cinasa desempeña un papel crítico en otras cascadas de señalización. Por ejemplo, Syk cinasa es un efector de la señalización del receptor de células B (BCR) (Turner et al., 2000, Immunology Today 21:148-154), y es un componente esencial de la señalización de integrina beta(1), beta(2) y beta(3) en neutrófilos (Mocsai et al., 2002, Immunity 16:547-558). Puesto que los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos aquí son potentes inhibidores de Syk cinasa, se pueden usar para regular, y en particular inhibir, cualquier cascada de señalización en la que Syk desempeñe un papel, tal como, por ejemplo, las cascadas de señalización de los receptores Fc, de BCR y de integrinas, así como las respuestas celulares provocadas mediante estas cascadas de señalización. La respuesta celular particular, regulada o inhibida, dependerá, en parte, del tipo celular específico y de la cascada de señalización del receptor, como es bien conocido en la técnica. Los ejemplos no limitantes de respuestas celulares que pueden ser reguladas o inhibidas con los compuestos de 2,4-pirimidindiamina incluyen un estallido respiratorio, adhesión celular, desgranulación celular, diseminación celular, migración celular, fagocitosis (por ejemplo, en macrófagos), flujo de iones calcio (por ejemplo, en mastocitos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos y células B), agregación plaquetaria, y maduración celular (por ejemplo, en células B).

15 De este modo, en otro aspecto, los compuestos de la presente invención pueden ser para uso en métodos para regular, y en particular inhibir, cascadas de transducción de señales en las que Syk desempeña un papel. El método generalmente implica poner en contacto un receptor dependiente de Syk, o una célula que expresa un receptor dependiente de Syk, con una cantidad de un compuesto de 2,4-pirimidindiamina de la invención, o una sal aceptable, hidrato, solvato, N-óxido y/o composición del mismo, eficaz para regular o inhibir la cascada de transducción de señales. Los compuestos también pueden ser para uso para regular, y en particular inhibir, procesos aguas abajo o respuestas celulares provocadas por la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk particular. Los compuestos de la invención pueden ser para uso para regular cualquier cascada de transducción de señales en la que no se sabe o se ha descubierto posteriormente que Syk desempeña un papel. Los compuestos de la invención pueden ser para uso en métodos que se pueden poner en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo*, como un enfoque terapéutico para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, provocadas por o asociadas con la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de Syk. Los ejemplos no limitados de tales enfermedades incluyen las explicadas anteriormente.

## 5. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- La FIG. 1 proporciona un dibujo que ilustra la producción de IgE inducida por alérgenos, y la liberación consiguiente de mediadores preformados y otros mediadores químicos a partir de mastocitos;
- 40 la FIG. 2 proporciona un dibujo que ilustra la cascada de transducción de señales de Fc $\epsilon$ RI que conduce a la desgranulación de mastocitos y/o basófilos;
- la FIG. 3 proporciona un dibujo que ilustra los puntos de acción putativos de compuestos que inhiben selectivamente aguas arriba la desgranulación mediada por Fc $\epsilon$ RI, y compuestos que inhiben la desgranulación tanto mediada por Fc $\epsilon$ RI como inducida por ionomicina;
- 45 la FIG. 4 proporciona gráficas que ilustran los efectos de ciertos compuestos de 2,4-pirimidindiamina, DMSO (control) y ionomicina sobre el flujo de Ca<sup>2+</sup> en células CHMC;
- la FIG. 5 proporciona gráficas que ilustran la inmediatez de la actividad inhibidora de compuesto R926495;
- la FIG. 7 proporciona datos que muestran que concentraciones variables de compuesto R921219 (B) inhibe la fosforilación de diversas proteínas aguas abajo de Syk cinasa en la cascada de transducción de señales del receptor de IgE en células BMMC activadas;
- 50 la FIG. 8 proporciona datos que muestran la inhibición, sensible a la dosis, de la fosforilación de Syk cinasa de un sustrato endógeno (LAT) y un sustrato peptídico en presencia de concentraciones crecientes de compuesto R921219 (Y);
- la FIG. 9 proporciona datos que muestran que la inhibición de Syk cinasa por el compuesto R921219 es



competitiva con ATP;

5 la FIG. 10 proporciona datos que muestran que concentraciones variables de compuesto R921219 (A) inhiben la fosforilación de proteínas aguas abajo de Syk cinasa, pero no LYN cinasa, en la cascada de transducción de señales de FcεRI en células CHMC activadas; también se muestra la inhibición de la fosforilación de proteínas aguas abajo de LYN cinasa, pero no Syk cinasa, en presencia de un inhibidor de LYN cinasa conocido (PP2); y

las FIGS. 11A-D proporcionan datos que muestran la inhibición de la fosforilación de proteínas aguas abajo de Syk cinasa en la cascada de transducción de señales de FcεRI en células BMMC.

## 6. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

### 10 6.1 Definiciones

Como se usan aquí, los siguientes términos están destinados a tener los siguientes significados:

15 “Alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente ramificado, de cadena lineal o cíclico, saturado o insaturado, que tiene el número señalado de átomos de carbono (es decir, C1-C6 significa uno a seis átomos de carbono), que deriva de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino progenitor. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo; etilos tales como metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura “alcanilo”, “alquenoilo” y/o “alquiniilo”, como se define más abajo. En realizaciones preferidas, los grupos alquilo son alquilo (C1-C6).

25 “Alcanilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un alquilo ramificado, de cadena lineal o cíclico, saturado, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano progenitor. Grupos alcanilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares. En realizaciones preferidas, los grupos alcanilo son alcanilo (C1-C6).

30 “Alquenoilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un alquilo ramificado, de cadena lineal o cíclico, insaturado, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno progenitor. El grupo puede estar en conformación *cis* o *trans* alrededor del doble o dobles enlaces. Grupos alquenoilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo, cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares. En realizaciones preferidas, el grupo alquenoilo es alquenoilo (C2-C6).

40 “Alquiniilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un alquilo ramificado, de cadena lineal o cíclico, insaturado, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino progenitor. Grupos alquiniilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. En realizaciones preferidas, el grupo alquiniilo es alquiniilo (C2-C6).

45 “Alquildiilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente ramificado, de cadena lineal o cíclico, saturado o insaturado, que tiene el número señalado de átomos de carbono (es decir, C1-C6 significa de uno a seis átomos de carbono), derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino progenitor, o mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino progenitor. Los dos centros radicálicos monovalentes, o cada valencia del centro radical divalente, pueden formar enlaces con los mismos átomos o con átomos diferentes. Los grupos alquildiilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metandiilo; etildiilos tales como etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, eten-1,1-diilo, eten-1,2-diilo; propildiilos tales como propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, propan-1,3-diilo, ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-2-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, cicloprop-1-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,1-diilo, prop-1-in-1,3-diilo, etc.; butildiilos tales como butan-1,1-diilo, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo, 2-metil-propan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclobutan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, but-1-en-1,1-diilo, but-1-en-1,2-diilo, but-1-en-1,3-diilo, but-1-en-1,4-diilo, 2-metil-prop-1-en-1,1-diilo, 2-metaniliden-propan-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,2-diilo, buta-1,3-dien-1,3-diilo, buta-

1,3-dien-1,4-diilo, ciclobut-1-en-1,2-diilo, ciclobut-1-en-1,3-diilo, ciclobut-2-en-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,3-diilo, but-1-in-1,3-diilo, but-1-in-1,4-diilo, buta-1,3-diin-1,4-diilo, etc.; y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura alcanildiilo, alqueniildiilo y/o alquiniildiilo. Cuando se pretende específicamente que las dos valencias estén en el mismo átomo de carbono, se usa la nomenclatura “alquilideno”. En algunas realizaciones, el grupo alquildiilo es alquildiilo (C1-C6). También se prefieren grupos alcanildiilo acíclicos saturados en los que los centros radicálicos están en los carbonos terminales, *por ejemplo* metandiilo (metano); etan-1,2-diilo (etano); propan-1,3-diilo (propano); butan-1,4-diilo (butano); y similares (también denominados como alquilenos, definidos *más abajo*).

“Alquileno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquildiilo saturado o insaturado, de cadena lineal, que tiene dos centros radicálicos monovalentes terminales derivados de la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales de un alcano, alqueno o alquino progenitor de cadena lineal. El localizador de un doble enlace o un triple enlace, si está presente, en un alquileno particular, se indica entre corchetes. Los grupos alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, metano; etilenos tales como etano, eteno, etino; propilenos tales como propano, prop[1]eno, propa[1,2]dieno, prop[1]ino, etc.; butilenos tales como butano, but[1]eno, but[2]eno, buta[1,3]dieno, but[1]ino, but[2]ino, buta[1,3]diino, etc.; y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura alcano, alqueno y/o alquino. En realizaciones preferidas, el grupo alquileno es alquileno (C1-C6) o (C1-C3). También se prefieren grupos alcano saturados de cadena lineal, *por ejemplo* metano, etano, propano, butano, y similares.

“Heteroalquilo”, “heteroalcanilo”, “heteroalqueniilo”, “heteroalquiniilo”, “heteroalquildiilo” y “heteroalquileno”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alqueniilo, alquiniilo, alquildiilo y alquileno, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono están sustituidos cada uno independientemente con los mismos heteroátomos o grupos heteroatómicos, o diferentes. Los heteroátomos y/o grupos heteroatómicos típicos que pueden sustituir a los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)NR'-, -S(O)<sub>2</sub>NR'-, y similares, incluyendo sus combinaciones, en los que cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo (C1-C6).

“Cicloalquilo” y “Heterocicloalquilo”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a versiones cíclicas de grupos “alquilo” y “heteroalquilo”, respectivamente. Para grupos heteroalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición que está unida al resto de la molécula. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo; ciclobutilos tales como ciclobutanilo y ciclobutenilo; ciclopentilos tales como ciclopentanilo y ciclopentenilo; ciclohexilos tales como ciclohexanilo y ciclohexenilo; y similares. Los grupos heterocicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuranilo (*por ejemplo*, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, etc.), piperidinilo (*por ejemplo*, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, etc.), morfolinilo (*por ejemplo*, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, etc.), piperazinilo (*por ejemplo*, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, etc.), y similares.

“Puente heteroatómico acíclico” se refiere a un puente divalente en el que los átomos de la cadena principal son exclusivamente heteroátomos y/o grupos heteroatómicos. Los puentes heteroatómicos acíclicos típicos incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)NR'-, -S(O)<sub>2</sub>NR'-, y similares, incluyendo sus combinaciones, en los que cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo (C1-C6).

“Sistema de anillo aromático progenitor” se refiere a un sistema anular cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones  $\pi$  conjugados. Específicamente se incluyen en la definición de “sistema de anillo aromático progenitor” los sistemas de anillos condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, tetrahidronaftaleno, etc. Los sistemas de anillos aromáticos progenitores típicos incluyen, pero no se limitan a aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleyadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, tetrahidronaftaleno, trifenileno, trinaftaleno, y similares, así como los diversos hidroisómeros de los mismos.

“Ariilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente que tiene el número señalado de átomos de carbono (es decir, C5-C15 significa de 5 a 15 átomos de carbono), derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático progenitor. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleyadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno, y similares, así como sus diversos hidroisómeros. En realizaciones preferidas, el grupo ariilo es ariilo (C5-C15), siendo incluso más preferido (C5-C10). Ariilos particularmente preferidos son ciclopentadienilo, fenilo y naftilo.

“Ariilarilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente

derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema anular en el que dos o más sistemas de anillos aromáticos progenitores idénticos o no idénticos están unidos directamente entre sí mediante un enlace sencillo, en el que el número de tales uniones anulares directas es uno menos el número de sistemas de anillos aromáticos progenitores implicados. Grupos arilarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bifenilo, trifenilo, fenil-naftilo, binaftilo, bifenil-naftilo, y similares. Cuando se especifica el número de átomos de carbono en un grupo arilarilo, los números se refieren a los átomos de carbono que comprenden cada anillo aromático progenitor. Por ejemplo, arilarilo (C5-C15) es un grupo arilarilo en el que cada anillo aromático comprende de 5 a 15 carbonos, *por ejemplo* bifenilo, trifenilo, binaftilo, fenilnaftilo, etc. Preferiblemente, cada sistema de anillo aromático progenitor de un grupo arilarilo es independientemente un aromático (C5-C15), más preferiblemente un aromático (C5-C10). También se prefieren grupos arilarilo en los que todos los sistemas de anillos aromáticos progenitores son idénticos, *por ejemplo* bifenilo, trifenilo, binaftilo, trinaftilo, etc.

“Biarilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo arilarilo que tiene dos sistemas aromáticos progenitores idénticos unidos directamente entre sí mediante un enlace sencillo. Grupos biarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bifenilo, binaftilo, biantracilo, y similares. Preferiblemente, los sistemas de anillos aromáticos son anillos aromáticos (C5-C15), más preferiblemente anillos aromáticos (C5-C10). Un grupo biarilo particularmente preferido es bifenilo.

“Arilalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , se sustituye por un grupo arilo. Grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretenden restos alquílicos específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En realizaciones preferidas, el grupo arilalquilo es arilalquilo (C6-C21), *por ejemplo* el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C1-C6) y el resto arílico es (C5-C15). En realizaciones particularmente preferidas, el grupo arilalquilo es (C6-C13), *por ejemplo* el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C1-C3) y el resto arílico es (C5-C10).

“Sistema de anillo aromático progenitor” se refiere a un sistema de anillo aromático progenitor en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen cada uno independientemente por el mismo o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos para sustituir a los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, NH, P, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, Si, etc. Se incluyen específicamente en la definición de “sistemas de anillos heteroaromáticos progenitores” sistemas de anillos condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos, y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. También se incluyen en la definición de “sistema de anillo heteroaromático progenitor” aquellos anillos reconocidos que incluyen sustituyentes habituales, tales como, por ejemplo, benzopirona y 1-metil-1,2,3,4-tetrazol. Se excluyen específicamente de la definición de “sistema de anillo heteroaromático progenitor” anillos bencénicos condensados con polialquilenglicoles cíclicos tales como polietilenglicoles cíclicos. Los sistemas de anillos heteroaromáticos progenitores típicos incluyen, pero no se limitan a, acridina, bencimidazol, bencisoxazol, benzodioxano, benzodioxol, benzofurano, benzopirona, benzotiadiazol, benzotiazol, benzotriazol, benzoxacina, benzoxazol, benzoxazolina, carbazol,  $\beta$ -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolicina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalacina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolicina, quinazolina, quinolina, quinolicina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares.

“Heteroarilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo heteroaromático monovalente que tiene el número señalado de átomos anulares (*por ejemplo*, “5-14 miembros” significa de 5 a 14 átomos anulares), derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillo heteroaromático progenitor. Grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, bencimidazol, bencisoxazol, benzodioxano, benzodioxol, benzofurano, benzopirona, benzotiadiazol, benzotiazol, benzotriazol, benzoxacina, benzoxazol, benzoxazolina, carbazol,  $\beta$ -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolicina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalacina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolicina, quinazolina, quinolina, quinolicina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares, así como sus diversos hidroisómeros. En realizaciones preferidas, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros, siendo particularmente preferido heteroarilo de 5-10 miembros.

“Heteroaril-heteroarilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo heteroaromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema anular en el que dos o más sistemas de anillos heteroaromáticos progenitores idénticos o no idénticos están unidos directamente entre sí mediante un enlace sencillo, en el que el número de tales uniones anulares directas es uno menos el número de sistemas de anillos heteroaromáticos progenitores implicados. Los grupos heteroaril-heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, biperidilo, tripiridilo, piridilpurinilo, bipurinilo, etc. Cuando se especifica el número de

átomos, los números se refieren al número de átomos que comprenden cada uno de los sistemas de anillos heteroaromáticos progenitores. Por ejemplo, heteroaril-heteroarilo de 5-15 miembros es un grupo heteroaril-heteroarilo en el que cada sistema de anillo heteroaromático progenitor comprende de 5 a 15 átomos, *por ejemplo* bipiridilo, tripuridilo, etc. Preferiblemente, cada sistema de anillo heteroaromático progenitor es independientemente un heteroaromático de 5-15 miembros, más preferiblemente un heteroaromático de 5-10 miembros. También se prefieren grupos heteroaril-heteroarilo en los que todos los sistemas de anillos heteroaromáticos progenitores son idénticos.

“Biheteroarilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo heteroaril-heteroarilo que tiene dos sistemas de anillos heteroaromáticos progenitores idénticos unidos directamente entre sí mediante un enlace sencillo. Grupos biheteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bipiridilo, bipurinilo, biquinolínico, y similares. Preferiblemente, los sistemas de anillos heteroaromáticos son anillos heteroaromáticos de 5-15 miembros, más preferiblemente anillos heteroaromáticos de 5-10 miembros.

“Heteroarilalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , está sustituido por un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquílicos específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilaquenilo y/o heteroarilalquinilo. En realizaciones preferidas, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, *por ejemplo* el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es alquilo (C1-C6) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En realizaciones particularmente preferidas, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, *por ejemplo* el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo es alquilo (C1-C3) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

“Halógeno” o “halo”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, excepto que se establezca de otro modo, se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

“Haloalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituye por halógeno. De este modo, el término “haloalquilo” incluye monohaloalquilos, dihaloalquilos, trihaloalquilos, etc. hasta perhaloalquilos. Por ejemplo, la expresión “haloalquilo (C1-C2)” incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, perfluoroetilo, etc.

Los grupos definidos anteriormente pueden incluir prefijos y/o sufijos que se usan habitualmente en la técnica para crear grupos sustituyentes adicionales bien reconocidos. Como ejemplos, “alquiloxi” o “alcoxi” se refiere a un grupo de la fórmula  $-OR$ , “alquilamina” se refiere a un grupo de la fórmula  $-NHR$ , y “dialquilamina” se refiere a un grupo de la fórmula  $-NR^2R$ , en las que cada  $R$  es independientemente un alquilo. Como otro ejemplo, “haloalcoxi” o “haloalquiloxi” se refiere a un grupo de la fórmula  $-OR$ , en la que  $R$  es un haloalquilo.

“Grupo protector” se refiere a un grupo de átomos que, cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o evita la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector se puede eliminar selectivamente según se desee durante el transcurso de una síntesis. Ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3<sup>a</sup> Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY, y Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (“CBZ”), terc-butoxicarbonilo (“Boc”), trimetilsililo (“TMS”), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (“TES”), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenil-metiloxicarbonilo (“Fmoc”), nitroveratrilocarbonilo (“Nvoc”), y similares. Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tales como bencilo y ésteres de tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiraniilo, éteres de trialkilsililo (*por ejemplo*, grupos TMS o TIPPS) y éteres de alilo.

“Profármaco” se refiere a un derivado de un compuesto de 2,4-pirimidindiamina activo (fármaco) que requiere una transformación en las condiciones de uso, tal como dentro del cuerpo, para liberar el fármaco de 2,4-pirimidindiamina activo. Los profármacos son frecuentemente, aunque no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos se obtienen típicamente enmascarando un grupo funcional en el fármaco de 2,4-pirimidindiamina, que se cree que se requiere en parte para la actividad, con un progrupo (definido más abajo) para formar un proresto que sufre una transformación, tal como una escisión, en las condiciones específicas de uso para liberar el grupo funcional, y por tanto el fármaco de 2,4-pirimidindiamina activo. La escisión del proresto puede transcurrir espontáneamente, tal como mediante una reacción de hidrólisis, o puede estar catalizada o inducida por otro agente, tal como mediante una enzima, mediante luz, mediante ácido o base, o mediante un cambio de o exposición a un parámetro físico o medioambiental, tal como un cambio de temperatura. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco, o las condiciones ácidas del estómago, o se puede suministrar de forma exógena.

En la técnica se conoce una amplia variedad de profármacos, así como los prorestos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos para producir profármacos. Por

ejemplo, un grupo funcional hidroxilo se puede enmascarar como un prorroto de sulfonato, éster o carbonato, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino se puede enmascarar como un prorroto de amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo se puede enmascarar como un prorroto de éster (incluyendo ésteres y tioésteres de sililo), amida o hidrazida, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus prorroto respectivos serán manifiestos para los expertos en la técnica.

“Progrupo” se refiere a un tipo de grupo protector que, cuando se usa para enmascarar un grupo funcional en un fármaco de 2,4-pirimidindiamina activo para formar un prorroto, convierte el fármaco en un profármaco. Los progrupos están unidos típicamente al grupo funcional del fármaco *vía* enlaces que son escindibles en condiciones específicas de uso. De este modo, un profármaco es aquella porción de un prorroto que se escinde para liberar el grupo funcional en las condiciones específicas de uso. Como un ejemplo específico, un prorroto de amida de la fórmula  $\text{-NH-C(O)CH}_3$  comprende el progrupo  $\text{-C(O)CH}_3$ .

“Receptor Fc” se refiere a un miembro de la familia de moléculas de la superficie celular que se une a la porción Fc (que contiene la región constante específica) de una inmunoglobulina. Cada receptor Fc se une a inmunoglobulinas de un tipo específico. Por ejemplo, el receptor  $\text{Fc}\alpha$  (“ $\text{Fc}\alpha\text{R}$ ”) se une a IgA, el  $\text{Fc}\epsilon\text{R}$  se une a IgE, y el  $\text{Fc}\gamma\text{R}$  se une a IgG.

La familia de  $\text{Fc}\alpha\text{R}$  incluye el receptor polimérico de Ig implicado en el transporte epitelial de IgA/IgM, el receptor  $\text{R}\alpha\text{RI}$  específico de la estirpe mieloide (también denominado CD89), el  $\text{Fc}\alpha/\mu\text{R}$  y al menos dos receptores de IgA alternativos (para un repaso reciente, véase Monteiro y van de Winkel, 2003, Annu. Rev. Immunol., publicación electrónica avanzada). El  $\text{Fc}\alpha\text{RI}$  es expresado en neutrófilos, eosinófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas y células de Kupfer. El  $\text{Fc}\alpha\text{RI}$  incluye una cadena alfa y el homodímero gamma de  $\text{FcR}$  que tiene un motivo de activación (ITAM) en el dominio citoplásmico y fosforila Syk cinasa.

La familia de  $\text{Fc}\epsilon\text{R}$  incluye dos tipos, denominados  $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$  y  $\text{Fc}\epsilon\text{RII}$  (también conocido como CD23).  $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$  es un receptor de alta afinidad (se une a IgE con una afinidad de alrededor de  $10^{10} \text{ M}^{-1}$ ) encontrado en mastocitos, basófilos y eosinófilos que ancla IgE monomérico a la superficie celular. El  $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$  posee una cadena alfa, una cadena beta y el homodímero de la cadena gamma explicado anteriormente. El  $\text{Fc}\epsilon\text{RII}$  es un receptor de baja afinidad, expresado en fagocitos mononucleares, linfocitos B, eosinófilos y plaquetas. El  $\text{Fc}\epsilon\text{RII}$  comprende una cadena polipeptídica sencilla, y no incluye el homodímero de la cadena gamma.

La familia de  $\text{Fc}\gamma\text{R}$  incluye tres tipos, denominados  $\text{Fc}\gamma\text{RI}$  (también conocido como CD64),  $\text{Fc}\gamma\text{RII}$  (también conocido como CD32) y  $\text{Fc}\gamma\text{RIII}$  (también conocido como CD16).  $\text{Fc}\gamma\text{RI}$  es un receptor de alta afinidad (se une a IgG1 con una afinidad de  $10^8 \text{ M}^{-1}$ ) encontrado en mastocitos, basófilos, células mononucleares, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas y fagocitos, que ancla IgG monomérica a la superficie celular. El  $\text{Fc}\gamma\text{RI}$  incluye una cadena alfa y el dímero de la cadena gamma compartido por  $\text{Fc}\alpha\text{RI}$  y  $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ .

El  $\text{Fc}\gamma\text{RII}$  es un receptor de baja afinidad expresado en neutrófilos, monocitos, eosinófilos, plaquetas y linfocitos B. El  $\text{Fc}\gamma\text{RII}$  incluye una cadena alfa, y no incluye el homodímero de la cadena gamma explicado anteriormente.

El  $\text{Fc}\gamma\text{RIII}$  es un receptor de baja afinidad (se une a IgG1 con una afinidad de  $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ) expresado en NK, eosinófilos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos. Comprende una cadena alfa y el homodímero gamma compartido por  $\text{Fc}\alpha\text{RI}$ ,  $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$  y  $\text{Fc}\gamma\text{RI}$ .

Los expertos reconocerán que la estructura de la subunidad y las propiedades de unión de estos diversos receptores Fc, así como los tipos celulares que los expresan, no están completamente caracterizados. La explicación anterior refleja simplemente el estado actual de la técnica con relación a estos receptores (véase, *por ejemplo*, Immunobiology: The Immune System in Health & Disease, 5ª Edición, Janeway et al., Eds, 2001, ISBN 0-8153-3642-x, Figura 9.30 en la página 371), y no pretende ser limitante con respecto a la miríada de cascadas de señalización de receptores que se puede regular con los compuestos descritos aquí.

“Desgranulación mediada por el receptor Fc” o “desgranulación inducida por el receptor Fc” se refiere a la desgranulación que transcurre *vía* una cascada de transducción de señales del receptor Fc iniciada por la reticulación de un receptor Fc.

“Desgranulación inducida por IgE” o “desgranulación mediada por  $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ ” se refiere a la desgranulación que transcurre *vía* la cascada de transducción de señales del receptor IgE iniciada por la reticulación de IgE unido a  $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ . La reticulación se puede inducir mediante un alérgeno específico de IgE, o mediante otro agente de unión multivalente, tal como un anticuerpo anti-IgE. Haciendo referencia a la FIG. 2, en mastocitos y/o basófilos, la cascada de señalización de  $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$  que conduce a la desgranulación se puede dividir en dos etapas: aguas arriba y aguas abajo. La etapa aguas arriba incluye todos los procesos que ocurren antes de la movilización del ion calcio (ilustrado como “ $\text{Ca}^{2+}$ ” en la FIG. 2; véase también la FIG. 3). La etapa aguas abajo incluye la movilización del ion

calcio y todos sus procesos aguas abajo. Los compuestos que inhiben la desgranulación mediada por FcεRI pueden actuar en cualquier punto a lo largo de la cascada de transducción de señales mediada por FcεRI. Los compuestos que inhiben selectivamente aguas arriba la desgranulación mediada por FcεRI actúan para inhibir esa porción de la cascada de señalización de FcεRI aguas arriba del punto en el que se induce la movilización del ion calcio. En ensayos basados en células, los compuestos que inhiben selectivamente la desgranulación mediada por FcεRI aguas arriba inhiben la desgranulación de células tales como mastocitos o basófilos que son activados o estimulados con un alérgeno específico de IgE o con un agente de unión (tal como un anticuerpo anti-IgE), pero no inhiben apreciablemente la desgranulación de células que son activadas o estimuladas con agentes desgranulantes que evitan la ruta de señalización de FcεRI, tales como, por ejemplo, los ionóforos de calcio ionomicina y A23187.

5  
10  
15  
20  
“Desgranulación inducida por IgG” o “desgranulación mediada por FcγRI” se refiere a la desgranulación que transcurre *vía* la cascada de transducción de señales de FcγRI iniciada mediante la reticulación de IgG unida a FcγRI. La reticulación se puede inducir mediante un alérgeno específico de IgG o mediante otro agente de unión multivalente, tal como un anticuerpo anti-IgG o un fragmento de anticuerpo. Al igual que la cascada de señalización de FcεRI, en mastocitos y basófilos la cascada de señalización de FcγRI también conduce a la desgranulación, que se puede dividir en las mismas dos etapas: aguas arriba y aguas abajo. Similar a la desgranulación mediada por FcεRI, los compuestos que inhiben selectivamente aguas arriba la desgranulación mediada por FcγRI actúan aguas arriba del punto en el que se induce la movilización del ion calcio. En ensayos basados en células, los compuestos que inhiben selectivamente aguas arriba la desgranulación mediada por FcγRI inhiben la desgranulación de células tales como mastocitos o basófilos que son activados o estimulados por un alérgeno específico de IgG o con un agente de unión (tal como un anticuerpo anti-IgG o fragmento), pero no inhiben apreciablemente la desgranulación de células que son activadas o estimuladas con agentes desgranulantes que evitan la ruta de señalización de FcγRI, tales como, por ejemplo, los ionóforos de calcio ionomicina y A23187.

25  
“Desgranulación inducida por ionóforos” o “desgranulación mediada por ionóforos” se refiere a la desgranulación de una célula, tal como un mastocito o basófilo, que se produce con la exposición a un ionóforo de calcio tal como, por ejemplo, ionomicina o A23187.

30  
35  
“Syk cinasa” se refiere a la tirosina cinasa proteínica del bazo no receptora (citoplásmica) de 72 kDa bien conocida, expresada en células B y en otras células hematopoyéticas. Syk cinasa incluye dos dominios de homología tipo 2 con Src (SH2) de consenso en tándem, que se unen a motivos de activación del inmunorreceptor basados en tirosina (“ITAM”) fosforilados, un dominio “enlazador” y un dominio catalítico (para un repaso de la estructura y función de Syk cinasa, véase Sada et al., 2001, J. Biochem. (Tokyo) 130:177-186); véase también Turner et al., 2000, Immunology Today 21:148-154). La Syk cinasa se ha estudiado ampliamente como un efector de la señalización del receptor de células B (BCR) (Turner et al., 2000, *más arriba*). La Syk cinasa también es crítica para la fosforilación de tirosina de múltiples proteínas que regulan importantes rutas que parten de inmunorreceptores, tales como las cascadas de movilización de Ca<sup>2+</sup> y de proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK) (véase, por ejemplo, la FIG. 2) y la desgranulación. La Syk cinasa también desempeña un papel crítico en la señalización de integrina en neutrófilos (véase, *por ejemplo*, Mocsai et al. 2002, Immunity 16:547-558).

40  
Como se usa aquí, Syk cinasa incluye cinasas de cualquier especie animal, incluyendo, pero sin limitarse a, homínidos, simio, bovina, porcina, roedor, etc., reconocida por pertenecer a la familia de Syk. Se incluyen específicamente isoformas, variantes de corte y empalme, variantes alélicas, mutantes, tanto de origen natural como hechas por el hombre. Las secuencias de aminoácidos de tales Syk cinasas son bien conocidas, y están disponibles en GENBANK. Los ejemplos específicos de ARNm que codifican diferentes isoformas de Syk cinasa humana se pueden encontrar en el número de acceso de GENBANK [gi|21361552|ref|NM\\_003177.2|](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/gi|21361552|ref|NM_003177.2|), [gi|496899|emb|Z29630.1|HSSYKPTK\[496899\]|](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/gi|496899|emb|Z29630.1|HSSYKPTK[496899]|) y [gi|15030258|gb|BC011399.1|BC011399\[15030258\]|](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/gi|15030258|gb|BC011399.1|BC011399[15030258]|).

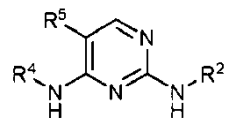
45  
50  
Los expertos apreciarán que las tirosina cinasas que pertenecen a otras familias pueden tener sitios activos o bolsillos de unión que son similares en estructura tridimensional a la de Syk. Como consecuencia de esta similitud estructural, se espera que tales cinasas, denominadas aquí como “imitadores de Syk”, catalicen la fosforilación de sustratos fosforilados por Syk. De este modo, se apreciará que tales imitadores de Syk, en cuyas cascadas de transducción de señales tales imitadores de Syk desempeñan un papel, y las respuestas biológicas provocadas por tales imitadores de Syk y las cascadas de señalización dependientes de los imitadores de Syk se pueden regular, y en particular inhibir, con los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos aquí.

“Cascada de señalización dependiente de Syk” se refiere a una cascada de transducción de señales en la que Syk cinasa desempeña un papel. Los ejemplos no limitantes de tales cascadas de señalización dependientes de Syk incluyen las cascadas de señalización de FcαRI, FcεRI, FcγRI, FcγRIII, BCR e integrina.

## 6.2 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina

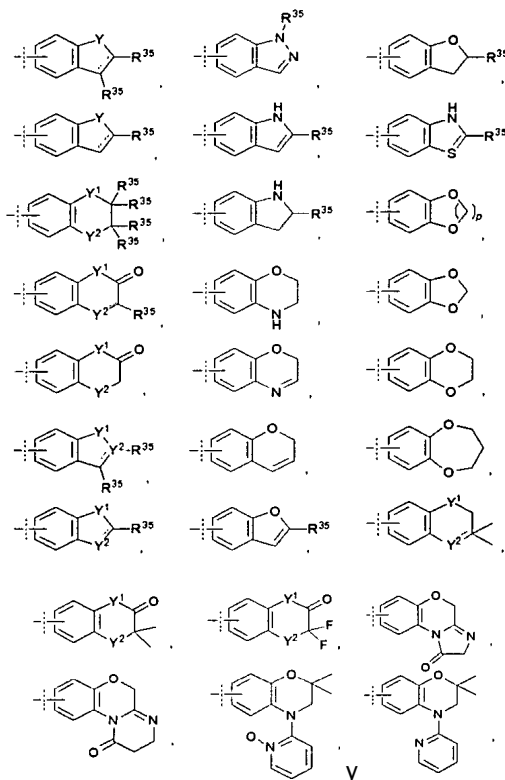
55  
Los compuestos de la invención son generalmente compuestos de 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (I) o sales, hidratos, disolventes o N-óxidos de los mismos: Un compuesto que es de la fórmula I o es una sal,

hidrato, solvato o N-óxido del mismo:



(I)

en la que cada uno de  $R^2$  y  $R^4$  es independientemente fenilo sustituido con uno o más grupos  $R^8$  o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en



5

en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^8$ , y al menos uno de  $R^2$  y  $R^4$  es el heteroarilo;

$R^5$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C1-C6) de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos  $R^8$  o diferentes,  $-OR^d$ ,  $-SR^d$ , fluoro, haloalquilo (C1-C3), perhaloalquilo (C1-C3),  $-NR^cR^c$ , haloalquilo (C1-C3),  $-CN$ ,  $-NC$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)R^d$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-S(O)_2OR^d$ ,  $-S(O)NR^cR^c$ ,  $-S(O)_2NR^cR^c$ ,  $-OS(O)R^d$ ,  $-OS(O)_2R^d$ ,  $-OS(O)_2OR^d$ ,  $-OS(O)NR^cR^c$ ,  $-OS(O)_2NR^cR^c$ ,  $-C(O)R^d$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^d$ ,  $-SC(O)R^d$ ,  $-OC(O)OR^d$ ,  $-SC(O)OR^d$ ,  $-OC(O)NR^cR^c$ ,  $-SC(O)NR^cR^c$ ,  $-OC(NH)NR^cR^c$ ,  $-SC(NH)NR^cR^c$ ,  $-[NHC(O)]_nR^d$ ,  $-[NHC(O)]_nOR^d$ ,  $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ ,  $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ , arilo (C5-C10) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos  $R^8$  o diferentes, arilalquilo (C6-C16) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos  $R^8$  o diferentes, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos  $R^8$  o diferentes, y heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos  $R^8$  o diferentes;

$R^{35}$  es hidrógeno o  $R^8$ ;

$R^8$  es  $R^e$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  sustituido con uno o más del mismo o diferente  $R^a$  o  $R^b$ ,  $-OR^a$  sustituido con uno o más del mismo o  $R^a$  o  $R^b$ ,  $-B(OR^a)_2$ ,  $-B(NR^cR^c)_2$ ,  $-(CH_2)_mR^b$ ,  $-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-O-(CH_2)_mR^b$ ,  $-S-(CH_2)_mR^b$ ,  $-O-CHR^aR^b$ ,  $-O-CR^a(R^b)_2$ ,  $-O-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$ ,  $-S-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$ ,  $-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$ ,  $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$ ,  $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-NH-(CH_2)_mR^b$ ,  $-NH-(CHR^a)_mR^b$ ,  $-NH[(CH_2)_mR^b]$ ,  $-N[(CH_2)_mR^b]_2$ ,  $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_mR^b$ ,  $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$  y  $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_mR^b$ ;

cada  $R^a$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-

C8), cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), arilalquilo (C6-C16), heteroalquilo de 2 a 6 miembros, cicloheteroalquilo de 3 a 8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4 a 11 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 16 miembros;

5 cada  $R^b$  es un grupo adecuado seleccionado independientemente del grupo que consiste en =O,  $-OR^d$ , haloalquiloxi (C1-C3),  $-OCF_3$ , =S,  $-SR^d$ ,  $=NR^d$ ,  $=NOR^d$ ,  $-NR^cR^c$ , halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NC$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)R^d$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-S(O)_2OR^d$ ,  $-OS(O)R^d$ ,  $-OS(O)_2R^d$ ,  $-OS(O)_2OR^d$ ,  $-OS(O)_2NR^cR^c$ ,  $-C(O)R^d$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^a)NR^cR^c$ ,  $-C(NOH)R^a$ ,  $-C(NOH)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^d$ ,  $-OC(O)OR^d$ ,  $-OC(O)NR^cR^c$ ,  $-OC(NH)NR^cR^c$ ,  $-OC(NR^a)NR^cR^c$ ,  $-[NHC(O)]_nR^a$ ,  $-[NR^aC(O)]_nR^d$ ,  $-[NHC(O)]_nOR^d$ ,  $-[NR^aC(O)]_nOR^d$ ,  $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ ,  $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$ ,  $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$  y  $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$ ;

10 cada  $R^c$  es independientemente  $R^a$ , o, como alternativa, dos  $R^c$  se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes  $R^a$  o grupos  $R^b$  adecuados;

cada  $R^a$  es independientemente  $R^a$ ;

15 cada  $R^e$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), arilalquilo (C6-C16), heteroalquilo de 2 a 6 miembros, cicloheteroalquilo de 3 a 8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4 a 11 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 16 miembros;

cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S y NH;

20 cada  $Y^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S, SO,  $SO_2$   $SONR^{36}$ , NH y  $NR^{37}$ ;

cada  $Y^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH,  $CH_2$ , S, N, NH y  $NR^{37}$ ;

$R^{36}$  es hidrógeno o alquilo;

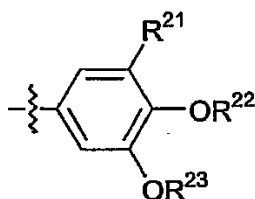
25  $R^{37}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un progrupo seleccionado del grupo que consiste en arilo, arilalquilo, heteroarilo,  $R^a$ ,  $R^b$ - $CR^aR^b$ -O-C(O) $R^8$ ,  $-CR^aR^b$ -O-PO( $OR^8$ ) $_2$ ,  $-CH_2$ -O-PO( $OR^8$ ) $_2$ ,  $-CH_2$ -PO( $OR^8$ ) $_2$ ,  $-C(O)$ - $CR^aR^b$ -N( $CH_3$ ) $_2$ ,  $-CR^aR^b$ -O-C(O)- $CR^aR^b$ -N( $CH_3$ ) $_2$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)CF_3$  y  $-C(O)$ - $NR^8$ -C(O) $R^8$ ;

cada  $m$  es independientemente un número entero de 1 a 3; y

cada  $n$  es independientemente un número entero de 0 a 3.

Realizaciones específicas adicionales de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención se describen más abajo.

30 En una primera realización de los compuestos de fórmulas estructurales (I),  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen previamente para la estructura (I), con la condición de que  $R^2$  no sea 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,4,5-trialcoxifenilo (C1-C6) o



35 en la que  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  son como se define para  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , respectivamente en la patente U.S. n° 6.235.746. En una realización específica de esta primera realización,  $R^{21}$  es hidrógeno, halo, alquilo (C1-C6) de cadena lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos  $R^{25}$ , hidroxilo, alcoxi (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos fenilo o  $R^{25}$ , tiol (-SH), alquiltio (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos fenilo o  $R^{25}$ , amino ( $-NH_2$ ),  $-NHR^{26}$  o  $-NR^{26}R^{26}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  son cada uno, independientemente entre sí, un alquilo (C1-C6) de cadena lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos  $R^{25}$ ;  $R^{25}$  se selecciona del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi (C1-C6), tiol, alquiltio (C1-C6), alquilamino (C1-C6) y dialquilamino (C1-C6); y cada  $R^{26}$  es independientemente un alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos fenilo o  $R^{25}$ , o un  $-C(O)R^{27}$ , en el que  $R^{27}$  es un alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos fenilo o  $R^{25}$ .

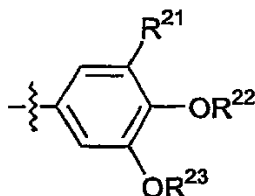
45 En otra realización específica de esta primera realización,  $R^{21}$  es metoxi opcionalmente sustituido con uno o más de



los mismos o diferentes grupos halo, y/o R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> son cada uno, independientemente entre sí, un metilo o etilo opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos halo.

En una segunda realización de los compuestos de fórmulas estructurales (I), R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se describen previamente para la estructura (I), con la condición de que R<sup>2</sup> no sea 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,4,5-tri-alcoxifenilo (C1-C6) ni

5

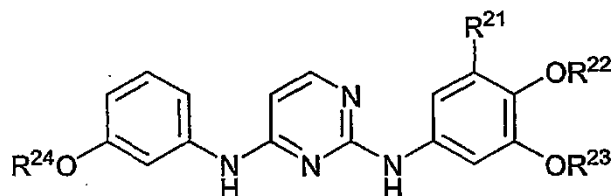


en la que R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> son como se definen anteriormente en relación con la primera realización.

En una tercera realización, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de fórmulas estructurales (I) excluyen uno o más de los siguientes compuestos:

- 10 N2,N4-bis(4-etoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R070790);  
 N2,N4-bis(2-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R081166);  
 N2,N4-bis(4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R088814);  
 N2,N4-bis(2-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R088815);  
 N2,N4-bisfenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R091880);
- 15 N2,N4-bis(3-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R092788);  
 N2,N4-bis(3-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R067962);  
 N2,N4-bis(2,5-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R067963);  
 N2,N4-bis(3,4-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R067964);  
 N2,N4-bis(4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R0707153);
- 20 N2,N4-bis(2,4-dimetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R070791);  
 N2,N4-bis(3-bromofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R008958);  
 N2,N4-bis(fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;  
 N2,N4-bis(morfolino)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina; y  
 N2,N4-bis[(3-cloro-4-metoxifenil)]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina.

25 En una cuarta realización, los compuestos de fórmulas estructurales (I) excluyen compuestos según la siguiente fórmula estructural (Ib):



en la que R<sup>24</sup> es alquilo (C1-C6); y R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> son como se define anteriormente en relación con la primera realización.

30 En una quinta realización, los compuestos de fórmula estructural (I) excluyen los compuestos descritos en los Ejemplos 1-141 de la patente U.S. nº 6.235.746.

En una sexta realización, los compuestos de fórmula estructural (I) excluyen compuestos definidos por la fórmula (1)

o fórmula 1(a) de esta patente U.S. n° 6.235.746 (véase, por ejemplo, la descripción en la Col. 1, línea 48 a Col. 7, línea 49 y Col. 8, líneas 9-3).

En una séptima realización, los compuestos de fórmula estructural (I) excluyen compuestos en los que R<sup>5</sup> es ciano o -C(O)NHR, en el que R es hidrógeno o alquilo (C1-C6), cuando R<sup>2</sup> es un fenilo sustituido; R<sup>4</sup> es un alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloheteroalquilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5-15 miembros, sustituido o no sustituido.

En una octava realización, los compuestos de fórmula estructural (I) excluyen los compuestos definidos por las fórmulas (I) y (X) del documento WO 02/04429 o cualquier compuesto descrito en el documento WO 02/04429.

En una novena realización de los compuestos de fórmula estructural (I), cuando R<sup>5</sup> es ciano o -C(O)NHR, en el que R es hidrógeno o alquilo (C1-C6), es distinto de un grupo fenilo sustituido.

En una décima realización, los compuestos de fórmula estructural (I) excluyen compuestos definidos por las fórmulas (I) y (IV) de la patente U.S. n° 4.983.608 o cualquier compuesto descrito en la patente U.S. n° 4.983.608.

Los expertos en la técnica apreciarán que, en los compuestos de fórmula (I), R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser iguales o diferentes, y pueden variar ampliamente. R<sup>2</sup> y/o R<sup>4</sup> pueden estar unidos al resto de la molécula a través de cualquier carbono o heteroátomo disponible. Los sustituyentes opcionales se pueden unir a cualesquiera átomos de carbono y/o heteroátomos disponibles.

En una undécima realización de los compuestos de fórmula estructural (I), R<sup>2</sup> o R<sup>4</sup> es un fenilo opcionalmente sustituido sujeto a las condiciones de que (1) R<sup>2</sup> no es 3,4,5-trimetoxifenilo o 3,4,5-trialcoxi (C1-C6)-fenilo; (2) cuando R<sup>2</sup> es un fenilo 3,4,5-trisustituido, entonces los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 no son simultáneamente metoxi o alcoxi (C1-C6); o (3) cuando R<sup>4</sup> es heteroarilo, entonces R<sup>5</sup> es distinto de ciano. Como alternativa, R<sup>2</sup> está sujeto a las condiciones descritas en relación con las realizaciones primera o segunda. El grupo fenilo opcionalmente sustituido puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono disponible. Ejemplos específicos de fenilos opcionalmente sustituidos incluyen fenilos que están opcionalmente mono-, di- o trisustituidos con los mismos o diferentes grupos R<sup>b</sup>, en los que R<sup>b</sup> es como se define previamente para la fórmula estructural (I), y sometidos a las condiciones anteriores. Cuando el fenilo está monosustituido, el sustituyente R<sup>b</sup> puede estar situado en la posición *orto*, *meta* o *para*. Cuando está situado en la posición *orto*, *meta* o *para*, R<sup>b</sup> se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en alquilo (C1-C10), alquilo ramificado (C1-C10), -OR<sup>a</sup> opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R<sup>b</sup>, -O-C(O)OR<sup>a</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -O-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -O-C(NH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(NH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> y -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, en los que *m*, R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> son como se define previamente para la fórmula estructural (I). En una realización de estos compuestos, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros que incluye opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales. Ejemplos específicos de tales heteroarilos de 5-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, oxadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tetrazolilo e isoxazolilo.

En otra realización de estos compuestos, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> es un anillo cicloheteroalquílico de 5-6 miembros saturado que incluye opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos. Ejemplos específicos de tales cicloheteroalquilos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

En todavía otra realización de estos compuestos, cada R<sup>a</sup> es independientemente un alquilo (C1-C6), y/o cada -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> es -NHR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es un alquilo (C1-C6). En una realización específica, R<sup>b</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-C(O)NHCH<sub>3</sub>. En otra realización específica, R<sup>b</sup> es -OH.

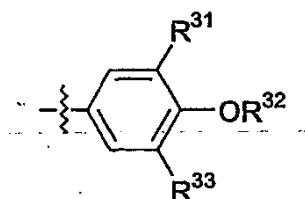
Cuando el fenilo está disustituido o trisustituido, los sustituyentes R<sup>b</sup> se pueden situar en cualquier combinación de posiciones. Por ejemplo, los sustituyentes R<sup>b</sup> se pueden situar en las posiciones 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4, 3,5, 2,3,4, 2,3,5, 2,3,6, 2,4,5, 2,4,6, 2,5,6 o 3,4,5. En una realización de compuestos que incluyen un fenilo disustituido, los sustituyentes están situados en una posición distinta de 3,4. En otra realización, están situados en 3,4. En una realización de compuestos que incluyen un fenilo trisustituido, los sustituyentes están situados en una posición distinta de 3,4,5, o, como alternativa, ninguno de dos de los sustituyentes está situado en 3,4. En otra realización, los sustituyentes están situados en 3,4,5.

Ejemplos específicos de sustituyentes R<sup>b</sup> en tales fenilos di- y trisustituidos incluyen los diversos sustituyentes R<sup>b</sup> descritos anteriormente en relación con los fenilos sustituidos en *orto*, *meta* y *para*.

En otra realización específica, los sustituyentes R<sup>b</sup> útiles para sustituir tales fenilos di- y trisustituidos incluyen alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), metoxi, halo, cloro, perhaloalquilo (C1-C6), -CF<sub>3</sub>, perhaloalcoxi (C1-C6) y -OCF<sub>3</sub>. En una realización preferida, tales sustituyentes R<sup>b</sup> están situados en 3,4 o 3,5. Ejemplos específicos de anillos fenílicos disustituidos preferidos incluyen 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-4-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo, con la condición de que: (1) cuando R<sup>4</sup> es 3-cloro-4-metoxifenilo y R<sup>5</sup> es fluoro, entonces R<sup>2</sup> no sea 3-cloro-4-alcoxifenilo (C1-C6) o 3-cloro-4-metoxifenilo previamente descrito en la fórmula estructural (I); y/o (2) R<sup>2</sup> y/o R<sup>4</sup> no sean 3,4,5-trialcoxifenilo (C1-C6)

o 3,4,5-trimetoxifenilo.

En otra realización de compuestos que incluyen un fenilo trisustituido, el fenilo trisustituido tiene la fórmula:



en la que:  $R^{31}$  es metilo o alquilo (C1-C6);  $R^{32}$  es hidrógeno, metilo o alquilo (C1-C6); y  $R^{33}$  es un grupo halo.

5 En los compuestos de fórmula estructural (I),  $R^2$  y/o  $R^4$  es un heteroarilo opcionalmente sustituido como se define anteriormente. El heteroarilo opcionalmente sustituido se puede unir a su átomo de nitrógeno en C2 o C4 respectivo a través de cualquier átomo de carbono o heteroátomo disponible, pero típicamente se une vía un átomo de carbono. Los sustituyentes  $R^3$  opcionales pueden ser iguales o diferentes, y se pueden unir a cualquier átomo de carbono o heteroátomo disponible. En una realización de estos compuestos,  $R^5$  es distinto de trifluorometilo, ciano o  
10  $-C(O)NHR$ , en el que R es hidrógeno o alquilo (C1-C6). En otra realización de estos compuestos, cuando  $R^2$  y  $R^4$  son cada uno un indol sustituido o no sustituido, entonces el anillo está unido al resto de la molécula vía un átomo de carbono anular. Todavía en otra realización de compuestos que incluyen un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, el heteroarilo está no sustituido o está sustituido con uno a cuatro de los mismos o diferentes grupos  $R^8$ , en los que  $R^8$  es como se define previamente para la fórmula estructural (I).

15 En una realización de los heteroarilos definidos anteriormente, cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en  $-NR^cR^c$ ,  $-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)OR^d$  y  $-(CH_2)_m-OR^d$ , en los que  $m$ ,  $R^c$  y  $R^d$  son como se define previamente para la fórmula estructural (I).

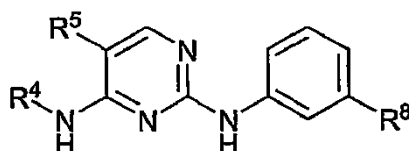
En otra realización de los heteroarilos representados anteriormente, cada  $R^{35}$  es hidrógeno o etilo o metilo.

20 Todavía en otra realización de los heteroarilos representados anteriormente, la conectividad del anillo aromático está en la posición 5 ó 6. Se debería entender que  $R^2$  o  $R^4$  pueden utilizar los grupos heteroarilo definidos anteriormente.

En otra realización de los compuestos de fórmula estructural (I),  $R^2$  y  $R^4$  son cada uno como se definen anteriormente, con las condiciones de que: (1)  $R^2$  es distinto de 3,4,5-trimetoxifenilo o 3,4,5-trialcoxifenilo (C1-C6); (2) cuando  $R^2$  es un fenilo sustituido, entonces  $R^5$  es distinto de ciano o  $-C(O)NHR$ , en el que R es hidrógeno o alquilo (C1-C6); y/o (3) cuando  $R^2$  y  $R^4$  son cada uno independientemente un indol sustituido o no sustituido,  
25 entonces el pirrol o indol se une al resto de la molécula vía un átomo de carbono anular. Como alternativa,  $R^2$  está sometido a las condiciones descritas en relación con la realización primera o segunda.

En esta realización adicional de la invención, los sustituyentes  $R^2$  y  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes. El fenilo sustituido y/o heteroarilos sustituidos específicos incluyen los ilustrados anteriormente en relación con la undécima  
30 realización y los definidos en la fórmula (I). En los compuestos de fórmula estructural (I), que incluyen sus realizaciones descritas anteriormente,  $R^6$  es hidrógeno y  $R^5$ , es como se define anteriormente, es un grupo electronegativo. Como reconocerán los expertos, los grupos electronegativos son átomos o grupos de átomos que tienen una tendencia relativamente grande a atraer electrones hacia ellos. Los ejemplos específicos de grupos electronegativos  $R^5$  incluyen, pero no se limitan a,  $-CN$ ,  $-NC$ ,  $-NO_2$ , fluoro, haloalquilo (C1-C3), perhaloalquilo (C1-C3), fluoroalquilo (C1-C3), perfluoroalquilo (C1-C3),  $-CF_3$ , haloalcoxi (C1-C3), perhaloalcoxi (C1-C3), fluoroalcoxi (C1-C3), perfluoroalcoxi (C1-C3),  $-OCF_3$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ . En una realización específica, el grupo electronegativo  
35  $R^5$  es un grupo electronegativo que contiene halógeno, tal como  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ , o fluoro. En otra realización específica,  $R^5$  es fluoro, sujeto a la condición de que el compuesto no sea ningún compuesto según la tercera realización.

En una realización, los compuestos de fórmulas estructurales (I) son compuestos según la fórmula estructural (Ic):



40 y sales, hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, en la que:

$R^4$  es un grupo heteroarilo seleccionado de allí definido anteriormente que tiene 5-10 miembros;

R<sup>5</sup> es F o -CF<sub>3</sub>; y

R<sup>8</sup> es -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, en el que *m* y R<sup>b</sup> son como se define previamente para la fórmula estructural (I). En una realización específica, R<sup>8</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-C(O)NH-CH<sub>3</sub>.

5 En todavía una realización adicional, los compuestos de fórmula estructural (I) incluyen cualquier compuesto de la invención seleccionado de la TABLA 1 que inhibe una cascada de transducción de señales de receptores Fc, una actividad de Syk cinasa, una cascada de transducción de señales de receptores dependientes de Syk cinasa, o la desgranulación celular como se mide en un ensayo *in vitro*, opcionalmente sujeto a la condición de que el compuesto no sea un compuesto excluido por la realización tercera descrita anteriormente ni/u otras realizaciones. En una realización específica, tales compuestos tienen una IC<sub>50</sub> de alrededor de 20 μM o menos, según se mide en un ensayo de desgranulación *in vitro*, tal como uno de los ensayos de desgranulación descritos en la sección de Ejemplos.

15 En todavía una realización adicional, los compuestos de fórmula estructural (I) incluyen cualquier compuesto seleccionado de la TABLA 1 que inhibe la cascada de los receptores FcγRI o FcεR1 con una IC<sub>50</sub> de alrededor de 20 μM o menos según se mide en un ensayo *in vitro*, tal como uno de los ensayos *in vitro* proporcionados en la sección de Ejemplos, opcionalmente sujeto a la condición de que el compuesto no sea un compuesto excluido por la tercera realización descrita anteriormente ni/u otras realizaciones.

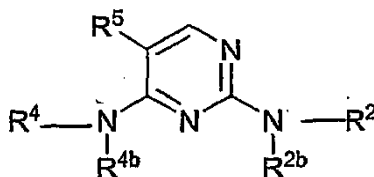
También se describen específicamente combinaciones de las realizaciones específicas anteriores.

20 Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos aquí pueden incluir grupos funcionales que se pueden enmascarar con progrupos para crear profármacos. Tales progrupos son habitualmente, aunque no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en su forma farmacéutica activa. De hecho, muchos de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos descritos en la TABLA 1, *más abajo*, incluyen prorrestos que son hidrolizables o de otro modo escindibles en condiciones de uso. Por ejemplo, los grupos éster habitualmente sufren hidrólisis catalizada por ácidos para producir el ácido carboxílico progenitor cuando se exponen a las condiciones ácidas del estómago, o la hidrólisis catalizada por bases cuando se exponen a las condiciones básicas del intestino o la sangre. De este modo, cuando se administran oralmente a un sujeto, las 2,4-pirimidindiaminas que incluyen restos de éster se pueden considerar profármacos de su ácido carboxílico correspondiente, independientemente de si la forma de éster es farmacológicamente activa. Haciendo referencia a la TABLA 1, numerosas 2,4-pirimidindiaminas que contienen éster de la invención son activas en su forma de "profármaco" de éster.

30 En los profármacos de los compuestos de la invención, cualquier resto funcional disponible se puede enmascarar con un progrupo para producir un profármaco. Los grupos funcionales en los compuestos de 2,4-pirimidindiamina que se pueden enmascarar con progrupos para inclusión en un prorresto incluyen, pero no se limitan a, aminas (primarias y secundarias), hidroxilos, sulfanilos (tioles), carboxilos, etc. En la técnica se conoce una miríada de progrupos adecuados para enmascarar tales grupos funcionales para producir prorrestos que son escindibles en las condiciones de uso deseadas. Todos estos progrupos, solos o en combinaciones, se pueden incluir en los profármacos de los compuestos de la invención.

En una realización ilustrativa, los profármacos de los compuestos de la invención son compuestos según la fórmula estructural (I) en la que R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> pueden ser, además de sus alternativas previamente definidas, un progrupo.

40 La sustitución de los hidrógenos unidos a N2 y N4 en las 2,4-pirimidindiaminas de fórmula estructural (I) por sustituyentes afecta adversamente a la actividad de los compuestos. Sin embargo, como apreciarán los expertos, estos nitrógenos se pueden incluir en prorrestos que, en condiciones de uso, se escinden para producir 2,4-pirimidindiaminas según la fórmula estructural (I). De este modo, los profármacos descritos aquí incluyen compuestos según la fórmula estructural (II):



45 incluyendo sales, hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, en la que:

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son como se definen previamente para la fórmula estructural (I); y

R<sup>2b</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno, independientemente entre sí, un progrupo. Ejemplos específicos de progrupos según

esta realización de la invención incluyen, pero no se limitan a, alquilo (C1-C6),  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)NHR^{36}$  y  $-S(O)_2R^{36}$ , en los que  $R^{36}$  es alquilo (C1-C6), arilo (C5-C15) y cicloalquilo (C3-C8).

En los profármacos de fórmula estructural (II), los diversos sustituyentes pueden ser como se describe para las diversas realizaciones previamente descritas para los compuestos de fórmula estructural (I), o combinaciones de tales realizaciones.

Los expertos en la técnica apreciarán que muchos de los compuestos de la invención y profármacos de los mismos, así como las diversas especies de compuestos descritas y/o ilustradas específicamente aquí, pueden mostrar el fenómeno de tautomería, isomería conformacional, isomería geométrica y/o isomería óptica. Por ejemplo, los compuestos de la invención y sus profármacos pueden incluir uno o más centros quirales y/o dobles enlaces, y, como consecuencia, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de dobles enlaces (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas, tales como mezclas racémicas. Como otro ejemplo, los compuestos de la invención y sus profármacos pueden existir en varias formas tautómeras, incluyendo la forma enólica, la forma ceto y sus mezclas. Puesto que los diversos nombres, fórmulas y dibujos de los compuestos en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones sólo pueden representar una de las posibles formas tautómeras, de isómero conformacional, de isómero óptico o de isómero geométrico, se debería entender que la invención engloba cualquiera de las formas tautómera, de isómero conformacional, de isómero óptico y/o de isómero geométrico de los compuestos de la invención que tienen una o más de las utilidades descritas aquí, así como mezclas de estas diversas formas isómeras diferentes. En casos de rotación limitada alrededor de la estructura central de 2,4-pirimidindiamina, también son posibles atropisómeros, y también se incluyen específicamente en los compuestos de la invención.

Además, los expertos apreciarán que cuando listas de sustituyentes alternativos incluyen miembros que, dado los requisitos de valencia u otras razones, no se pueden usar para sustituir un grupo particular, la lista está destinada a ser leída en el contexto de que incluya aquellos miembros de la lista que sean adecuados para sustituir el grupo particular. Por ejemplo, los expertos apreciarán que aunque se pueden usar todas las alternativas enumeradas para  $R^b$  para sustituir un grupo alquilo, algunas alternativas, tales como  $=O$ , no se pueden usar para sustituir un grupo fenilo. Se entenderá que sólo se proponen combinaciones posibles de los pares de grupos sustituyentes.

Los compuestos de la invención y/o sus profármacos se pueden identificar mediante su estructura química o su nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto específico.

Dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención y sus profármacos pueden estar en forma de sales. Tales sales incluyen sales adecuadas para usos farmacéuticos ("sales farmacéuticamente aceptables"), sales adecuadas para usos veterinarios, etc. Tales sales pueden derivar de ácidos o bases, como es bien conocido en la técnica.

En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que retienen sustancialmente una o más de las actividades farmacológicas deseadas del compuesto progenitor, y que son adecuadas para la administración a seres humanos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, a título de ejemplo y no de limitación, ácidos halohídricos (*por ejemplo*, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos adecuados para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, a título de ejemplo y no de limitación, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfónicos (*por ejemplo*, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, etc.), ácidos arilsulfónicos (*por ejemplo*, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico, etc.), ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor se sustituye por un ion metálico (*por ejemplo*, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino-térreo o un ion de aluminio), o se coordina con una base orgánica (*por ejemplo*, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfina, piperidina, dimetilamina, dietilamina, etc.).

Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y de la invención, así como sus sales, también pueden estar en forma de hidratos, solvatos y N-óxidos, como son bien conocidos en la técnica.

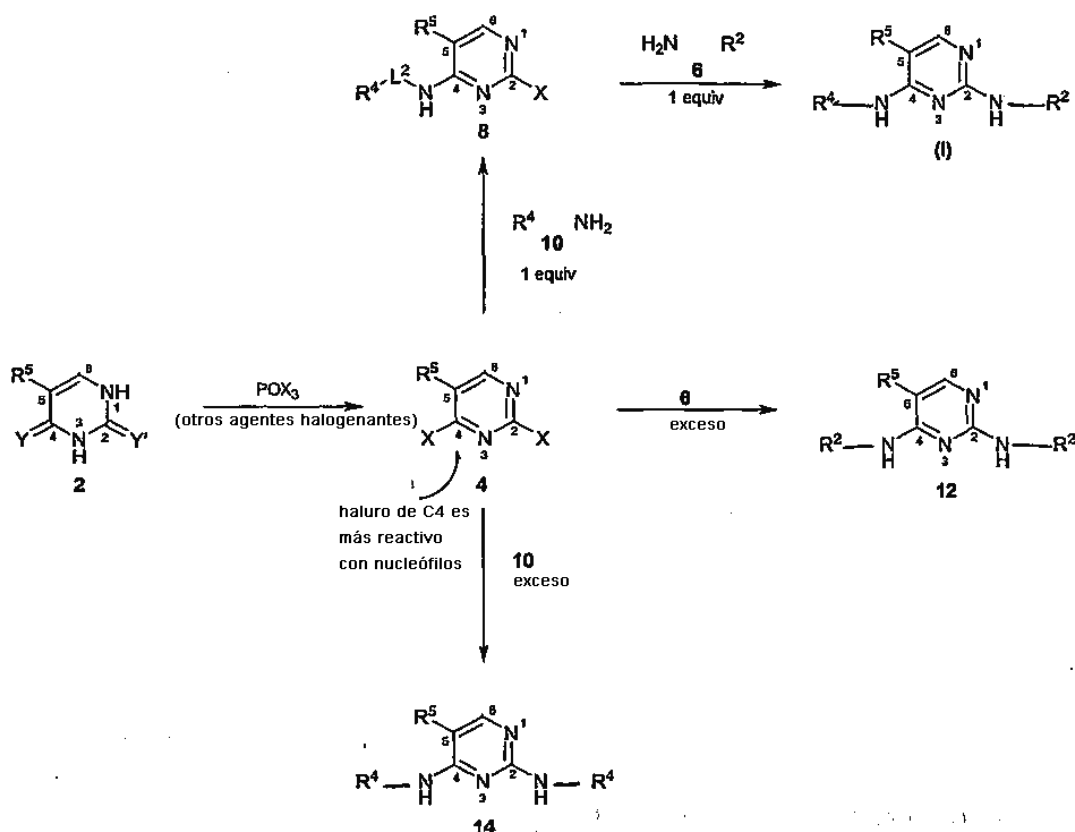
## 6.3 Métodos de Síntesis

Los compuestos de la invención y sus profármacos se pueden sintetizar vía una variedad de rutas sintéticas diferentes usando materiales de partida comercialmente disponibles y/o materiales de partida preparados por métodos sintéticos convencionales. Los métodos ejemplares adecuados que se pueden usar habitualmente y/o adaptar para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención y sus profármacos se encuentran en la patente U.S. n° 5.958.935. En la sección de Ejemplos se proporcionan ejemplos específicos que describen la síntesis de numerosos compuestos de la invención y sus profármacos, así como intermediarios para ellos. Todos los compuestos de fórmulas estructurales (I), y (II) se pueden preparar mediante adaptación normal de estos métodos.

En los Esquemas (I)-(XI), a continuación, se describe una variedad de rutas sintéticas ejemplares que se pueden usar para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención. En los Esquemas (I)-(XI), compuestos con números similares tienen estructuras similares. Estos métodos se pueden adaptar de forma normal para sintetizar los profármacos según la fórmula estructural (II).

En una realización ejemplar, los compuestos se pueden sintetizar a partir de uracilos o tiouracilos sustituidos o no sustituidos como se ilustra en el Esquema (I), a continuación:

Esquema (I)



En el Esquema (I), R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen previamente para la fórmula estructural (I), X es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I) e Y e Y' se seleccionan cada uno, independientemente entre sí, del grupo que consiste en O y S. Haciendo referencia al Esquema (I), el uracilo o tiouracilo 2 se dihalogena en las posiciones 2 y 4 usando un agente halogenante estándar POX<sub>3</sub> (u otro agente halogenante estándar) en condiciones estándar para producir la 2,4-bishalopirimidina 4. Dependiendo del sustituyente R<sup>5</sup>, en la pirimidina 4, el haluro en la posición C4 es más reactivo con nucleófilos que el haluro en la posición C2. Esta reactividad diferencial se puede explotar para sintetizar 2,4-pirimidindiaminas según la fórmula estructural (I) haciendo reaccionar en primer lugar la 2,4-bishalopirimidina 4 con un equivalente de amina 6, produciendo la 4N-sustituida-2-halo-4-pirimidinamina 8, seguido de la amina 6 para producir una 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (I). Las 2N,4N-bis(sustituidas)-2,4-pirimidindiaminas 12 y 14 se pueden obtener haciendo reaccionar la 2,4-bishalopirimidina 4 con 6 ó 10 en exceso, respectivamente.

En la mayoría de las situaciones, el haluro de C4 es más reactivo con nucleófilos, como se ilustra en el Esquema. Sin embargo, como reconocerán los expertos, la identidad del sustituyente R<sup>5</sup> puede alterar esta reactividad. Por

ejemplo, cuando R<sup>5</sup> es trifluorometilo, se obtiene una mezcla 50:50 de 4N-sustituida-4-pirimidinamina 8 y la 2N-sustituida-2-pirimidinamina correspondiente. Independientemente de la identidad del sustituyente R<sup>5</sup>, la regioselectividad de la reacción se puede controlar ajustando el disolvente y otras condiciones sintéticas (tales como la temperatura), como es bien conocido en la técnica.

- 5 Las reacciones representadas en el Esquema (I) pueden transcurrir más rápidamente cuando las mezclas de reacción se calientan vía microondas. Cuando se calienta de esta manera, se pueden usar las siguientes condiciones: calentamiento hasta 175°C en etanol durante 5-20 min. en un reactor Smith (Personal Chemistry) en un tubo cerrado herméticamente (a una presión de 20 bares).

10 Los materiales de partida de uracilo o tiouracilo 2 se pueden adquirir de fuentes comerciales, o se pueden preparar usando técnicas estándar de química orgánica. Los uracilos y tiouracilos comercialmente disponibles que se pueden usar como materiales de partida en el Esquema (I) incluyen, a título de ejemplo y no de limitación, uracilo (Aldrich #13,078-8; Registro CAS 66-22-8); 2-tio-uracilo (Aldrich #11,558-4; Registro CAS 141-90-2); 2,4-ditiouracilo (Aldrich #15,846-1; Registro CAS 2001-93-6); 5-acetouracilo (Chem. Sources Int'l 2000; Registro CAS 6214-65-9); 5-azidouracilo; 5-aminouracilo (Aldrich #85,528-6; Registro CAS 932-52-5); 5-bromouracilo (Aldrich #85,247-3; Registro CAS 51-20-7); 5-(trans-2-bromovinil)-uracilo (Aldrich #45,744-2; Registro CAS 69304-49-0); 5-(trans-2-clorovinil)-uracilo (Registro CAS 81751-48-2); 5-(trans-2-carboxivinil)-uracilo; ácido uracil-5-carboxílico (hidrato del ácido 2,4-dihidroxipirimidin-5-carboxílico; Aldrich #27,770-3; Registro CAS 23945-44-0); 5-clorouracilo (Aldrich #22,458-8; Registro CAS 1820-81-1); 5-cianouracilo (Chem. Sources Int'l 2000; Registro CAS 4425-56-3); 5-etiluracilo (Aldrich #23,044-8; Registro CAS 4212-49-1); 5-eteniluracilo (Registro CAS 37107-81-6); 5-fluouracilo (Aldrich #85,847-1; Registro CAS 51-21-8); 5-yodouracilo (Aldrich #85,785-8; Registro CAS 696-07-1); 5-metiluracilo (timina; Aldrich #13,199-7; Registro CAS 65-71-4); 5-nitouracilo (Aldrich #85,276-7; Registro CAS 611-08-5); ácido uracil-5-sulfámico (Chem. Sources Int'l 2000; Registro CAS 5435-16-5); 5-(trifluorometil)-uracilo (Aldrich #22,327-1; Registro CAS 54-20-6); 5-(2,2,2-trifluoroetil)-uracilo (Registro CAS 155143-31-6); 5-(pentafluoroetil)-uracilo (Registro CAS 60007-38-3); 6-aminouracilo (Aldrich #A'5060-6; Registro CAS 873-83-6); ácido uracil-6-carboxílico (ácido orótico; Aldrich #0-840-2; Registro CAS 50887-69-9); 6-metiluracilo (Aldrich #D11,520-7; Registro CAS 626-48-2); ácido uracil-5-amino-6-carboxílico (ácido 5-aminoorótico; Aldrich #19,121-3; Registro CAS #7164-43-4); 6-amino-5-nitrosouracilo (6-amino-2,4-dihidroxi-5-nitrosopirimidina; Aldrich #27,689-8; Registro CAS 5442-24-0); ácido uracil-5-fluoro-6-carboxílico (ácido 5-fluoorótico; Aldrich #42,513-3; Registro CAS 00000-00-0); y ácido uracil-5-nitro-6-carboxílico (ácido 5-nitrorótico; Aldrich #18,528-0; Registro CAS 600779-49-9). Uracilos y/o tiouracilos sustituidos en 5, en 6 y 5,6-sustituidos adicionales están disponibles en General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA ([www.generalintermediates.com](http://www.generalintermediates.com)) y/o Interchim, Cedex, Francia ([www.interchim.com](http://www.interchim.com)), o se pueden preparar usando técnicas estándar. Más abajo se proporciona una miríada de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

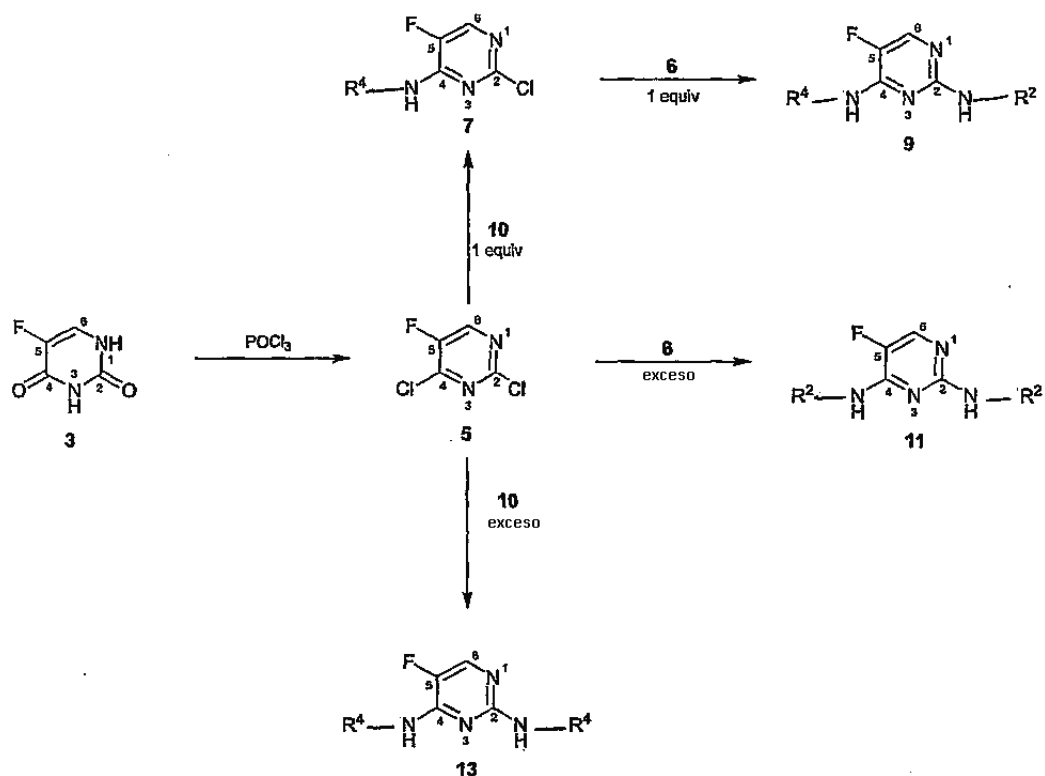
35 Las aminas 6 y 10 se pueden adquirir de fuentes comerciales, o, como alternativa, se pueden sintetizar utilizando técnicas estándar. Por ejemplo, las aminas adecuadas se pueden sintetizar a partir de nitroprecusores usando química estándar. En la sección de Ejemplos se proporcionan reacciones ejemplares específicas. Véase también Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. y John Wiley & Sons, Inc.

40 Los expertos reconocerán que, en algunos casos, las aminas 6 y 10 y/o el sustituyente R<sup>5</sup> en el uracilo o tiouracilo 2 pueden incluir grupos funcionales que requieran protección durante la síntesis. La identidad exacta de cualquier o cualquiera de los grupos protectores usados dependerá de la identidad del grupo funcional a proteger, y será manifiesta para los expertos en la técnica. Por ejemplo, en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), y las referencias citadas allí (en lo sucesivo "Greene y Wuts"), se puede encontrar una guía para seleccionar grupos protectores adecuados, así como estrategias sintéticas para su unión y eliminación.

45 En el Esquema (Ia), a continuación, se ilustra una realización específica del Esquema (I) que utiliza 5-fluouracilo (Aldrich #32,937-1) como material de partida:

50

Esquema (Ia)

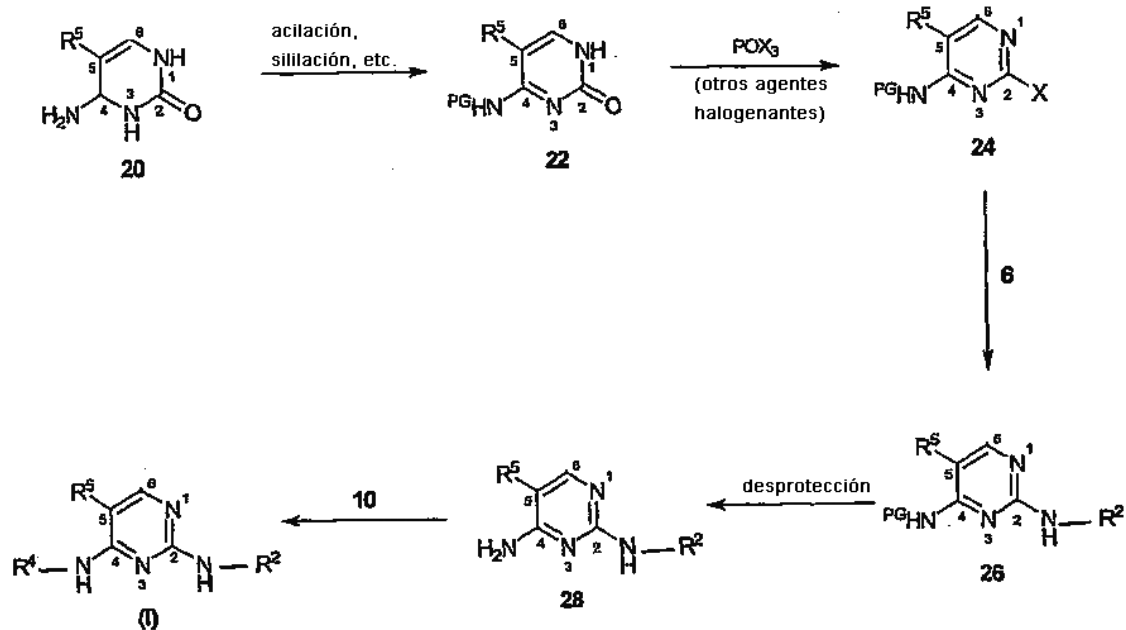


En el Esquema (Ia),  $R^2$ ,  $R^4$ , son como se define previamente para el Esquema (I). Según el Esquema (Ia), el 5-fluorouracilo 3 se halogena con  $\text{POCl}_3$  para producir 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina 5, que entonces se hace reaccionar con amina 6 ó 10 en exceso para producir N2,N4-bis-sustituida-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina 11 ó 13, respectivamente. Como alternativa, la 2N,4N-disustituida-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina 9 asimétrica se puede obtener haciendo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina 5 con un equivalente de amina 10 (para producir 2-chloro-N4-sustituida-5-fluoro-4-pirimidinamina 7) seguido de uno o más equivalentes de amina 6.

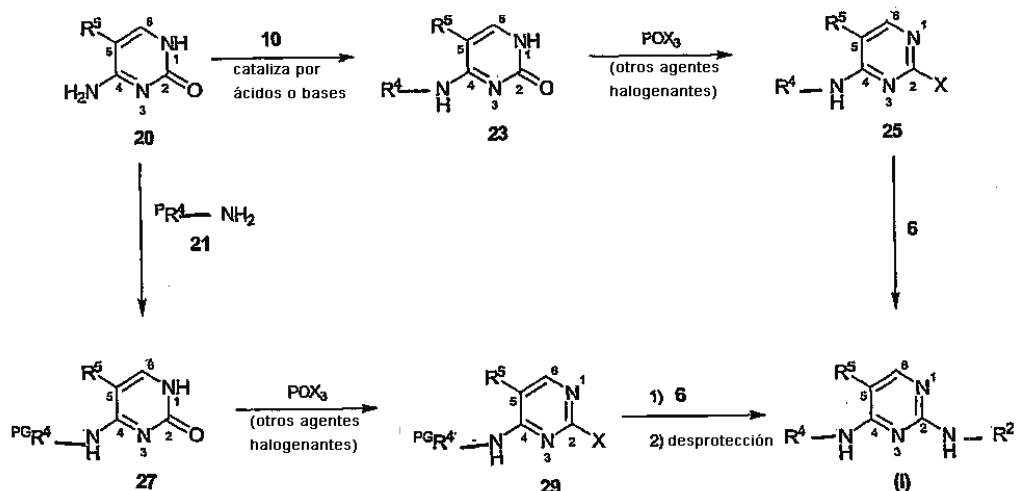
En otra realización ejemplar, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención se pueden sintetizar a partir de citosinas sustituidas o no sustituidas como se ilustra en los Esquemas (IIa) y (IIb), a continuación:

Esquema (IIa)





Esquema (IIb)



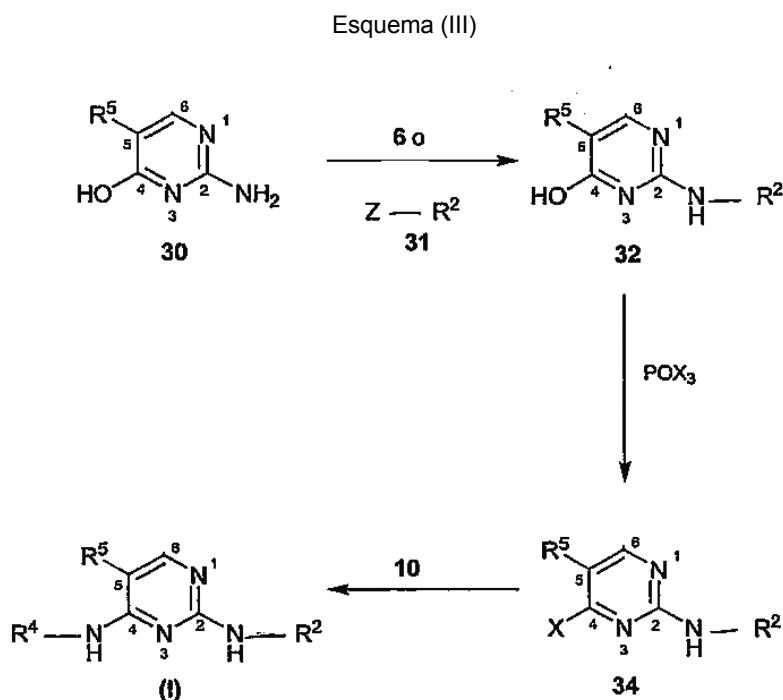
5 En los Esquemas (IIa) y (IIb), R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y X son como se definen previamente para el Esquema (I), y PG representa un grupo protector. Haciendo referencia al Esquema (IIa), la amina exocíclica en C<sub>4</sub> de la citosina **20** se protege en primer lugar con un grupo protector PG adecuado, para producir la citosina N4-protegida **22**. Para una guía específica con respecto a grupos protectores útiles en este contexto, véase Vorbrüggen y Ruh-Pohlenz, 2001, Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, NY, p. 1-631 ("Vorbrüggen"). La citosina protegida **22** se halogena en la posición C2 usando un reactivo de halogenación estándar en condiciones estándar para producir 2-cloro-4N-protegida-4-pirimidinamina **24**. La reacción con la amina **6**, seguido de la desprotección de la amina exocíclica en C4 y la reacción con la amina **10** produce una 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (I).

10 Como alternativa, haciendo referencia al Esquema (IIb), la citosina **20** se puede hacer reaccionar con la amina **10** o con la amina protegida **21** para producir la citosina N4-sustituida **23** ó **27**, respectivamente. Estas citosinas sustituidas se pueden halogenar entonces como se describe previamente, se pueden desproteger (en el caso de la citosina N4-sustituida **27**) y se pueden hacer reaccionar con la amina **6** para producir una 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (I).

15 Las citosinas comercialmente disponibles que se pueden usar como materiales de partida en los Esquemas (IIa) y (IIb) incluyen, pero no se limitan a, citosina (Aldrich #14,201-8; Registro CAS 71-30-7); N<sup>4</sup>-acetilcitosina (Aldrich #37,791-0; Registro CAS 14631-20-0); 5-fluorcitosina (Aldrich #27,159-4; Registro CAS 2022-85-7); y 5-

(trifluorometil)-citosina. Otras citosinas adecuadas, útiles como materiales de partida en los Esquemas (IIa), están disponibles en General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA ([www.generalintermediates.com](http://www.generalintermediates.com)) y/o Interchim, Cedex, Francia ([www.interchim.com](http://www.interchim.com)), o se pueden preparar usando técnicas estándar. Más abajo se proporciona una mirada de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

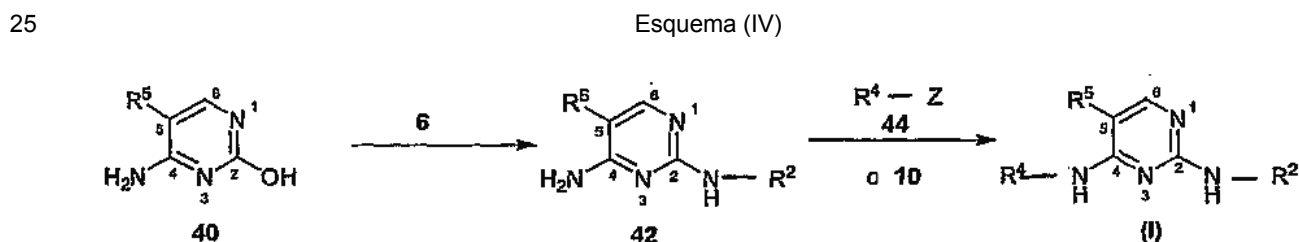
- 5 Todavía en otra realización ejemplar, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención se pueden sintetizar a partir de 2-amino-4-pirimidinoles sustituidos o no sustituidos como se ilustra en el Esquema (III), a continuación:



- 10 En el Esquema (III), R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y X son como se definen previamente para el Esquema (I), y Z es un grupo saliente como se explica con más detalle en relación con el Esquema IV, más abajo. Haciendo referencia al Esquema (III), se hace reaccionar 2-amino-4-pirimidinol 30 con una amina 6 (o una amina opcionalmente protegida 31) para producir N2-sustituido-4-pirimidinol 32, que entonces se halogena como se describe previamente para producir N2-sustituida-4-halo-2-pirimidinamina 34. La desprotección opcional (por ejemplo, si se usó la amina protegida 31 en la primera etapa), seguido de la reacción con la amina 10, da una 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (I). Como alternativa, el pirimidinol 30 se puede hacer reaccionar con un agente acilante 31.
- 15

- Los 2-amino-4-pirimidinoles 30 comercialmente disponibles adecuados que se pueden usar como materiales de partida en el Esquema (III), incluyen, pero no se limitan a, hidrato de 2-amino-6-cloro-4-pirimidinol (Aldrich #A4702-8; Registro CAS 00000-00-0) y 2-amino-6-hidroxi-4-pirimidinol (Aldrich #A5040-1; Registro CAS 56-09-7). Otros 2-amino-4-pirimidinoles 30 útiles como materiales de partida en el Esquema (III) están disponibles en General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA ([www.generalintermediates.com](http://www.generalintermediates.com)) y/o Interchim, Cedex, Francia ([www.interchim.com](http://www.interchim.com)), o se pueden preparar usando técnicas estándar. Más abajo se proporciona una mirada de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.
- 20

Como alternativa, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención se pueden preparar a partir de 4-amino-2-pirimidinoles sustituidos o no sustituidos como se ilustra en el Esquema (IV), más abajo:



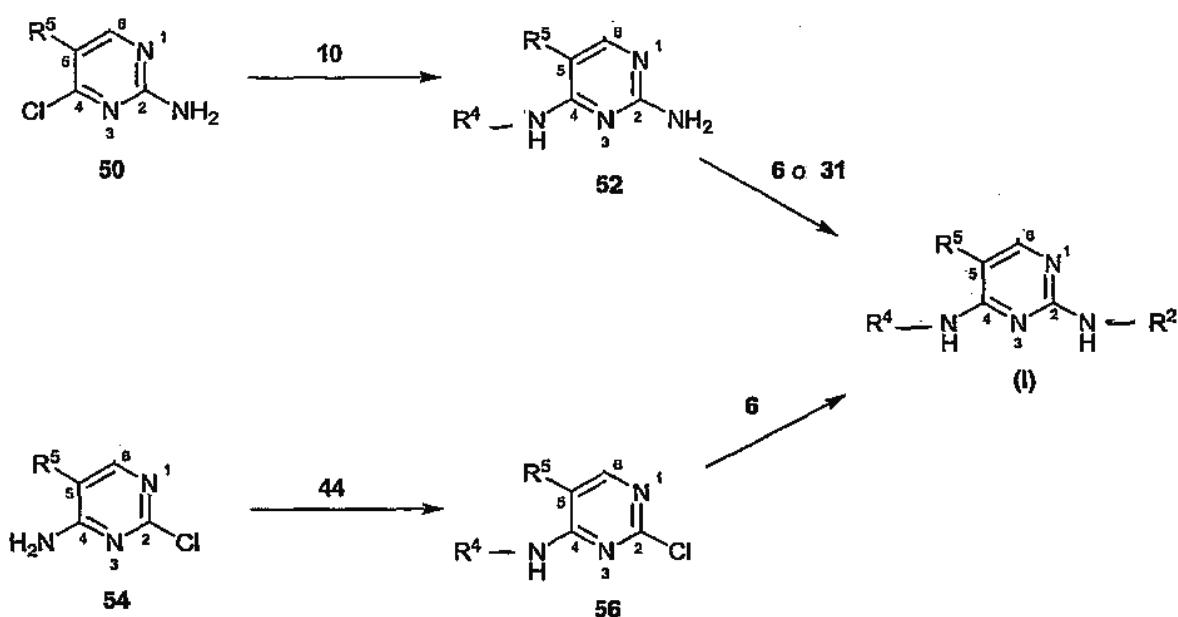
En el Esquema (IV), R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son como se define previamente para el Esquema (I), y Z representa un grupo saliente. Haciendo referencia al Esquema (IV), el hidroxilo en C2 del 4-amino-2-pirimidinol 40 es más reactivo con

nucleófilos que el amino en C4, de forma que la reacción con la amina **6** produce N2-sustituida-2,4-pirimidindiamina **42**. La reacción subsiguiente con el compuesto **44**, que incluye un buen grupo saliente Z, o con la amina **10** produce una 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (**I**). El compuesto **44** puede incluir virtualmente cualquier grupo saliente que se pueda sustituir por el amino en C4 de la N2-sustituida-2,4-pirimidindiamina **42**. Los grupos salientes Z adecuados incluyen, pero no se limita a, halógenos, metanosulfoniloxi (mesiloxi, "OMs"), trifluorometanosulfoniloxi ("OTf"), y *p*-toluenosulfoniloxi (tosiloxi; "OTs"), bencenosulfoniloxi ("besilato") y metanitrobencenosulfoniloxi ("nosilato"). Otros grupos salientes adecuados serán manifiestos para los expertos en la técnica.

Los materiales de partida de 4-amino-2-pirimidinol sustituido se pueden obtener comercialmente, o se pueden sintetizar usando técnicas estándar. *Más abajo* se proporciona una miriada de referencia de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

Todavía en otra realización ejemplar, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención se pueden preparar a partir de 2-cloro-4-aminopiridinas o 2-amino-4-cloropiridinas como se ilustra en el Esquema (V), a continuación:

Esquema (V)

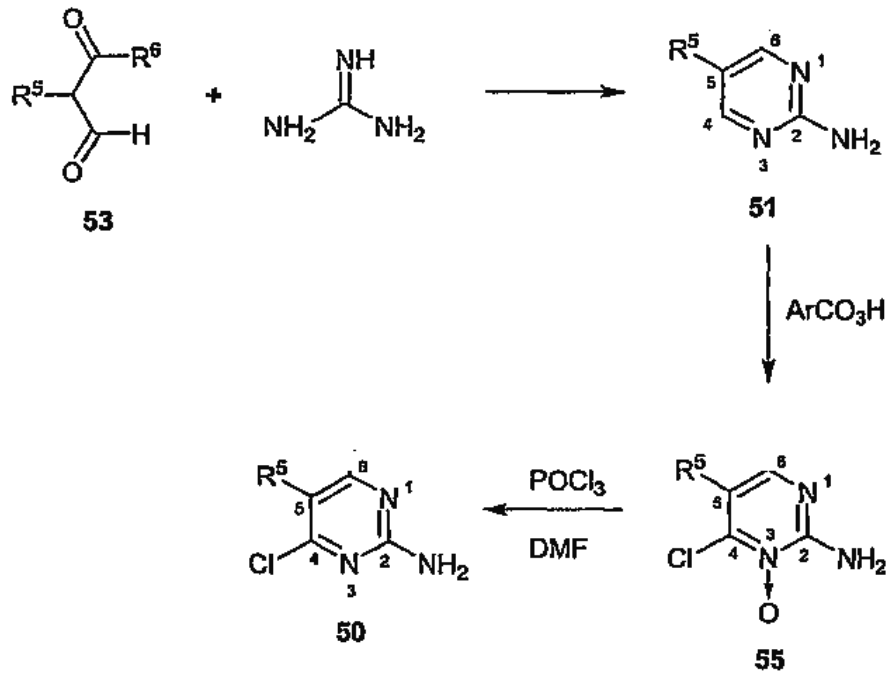


En el Esquema (V), R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y X son como se definen para el Esquema (**I**), y Z es como se define para el Esquema (**IV**). Haciendo referencia al Esquema (V), la 2-amino-4-cloropiridina **50** se hace reaccionar con la amina **10** para producir 4N-sustituida-2-pirimidinamina **52** que, tras la reacción con el compuesto **31** o con la amina **6**, produce una 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (**I**). Como alternativa, la 2-cloro-4-aminopiridina **54** se puede hacer reaccionar con el compuesto **44** seguido de la amina **6** para producir un compuesto según la fórmula estructural (**I**).

Hay comercialmente una variedad de pirimidinas **50** y **54**, adecuadas para uso como materiales de partida en el Esquema (V), incluyendo, a título de ejemplo y no de limitación, 2-amino-4,6-dicloropiridina (Aldrich #A4860-1; Registro CAS 56-05-3); 2-amino-4-cloro-6-metoxi-pirimidina (Aldrich #51,864-6; Registro CAS 5734-64-5); 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina (Aldrich #12,288-2; Registro CAS 5600-21-5); y 2-amino-4-cloro-6-metilpiropirimidina (Aldrich #A4600-5; Registro CAS 1005-38-5). Materiales de partida de pirimidina adicionales están disponibles en General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA ([www.generalintermediates.com](http://www.generalintermediates.com)) y/o Interchim, Cedex, Francia ([www.interchim.com](http://www.interchim.com)), o se pueden preparar usando técnicas estándar. *Más abajo* se proporciona una miriada de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

Como alternativa, las 4-cloro-2-pirimidinaminas **50** se pueden preparar como se ilustra en el Esquema (Va):

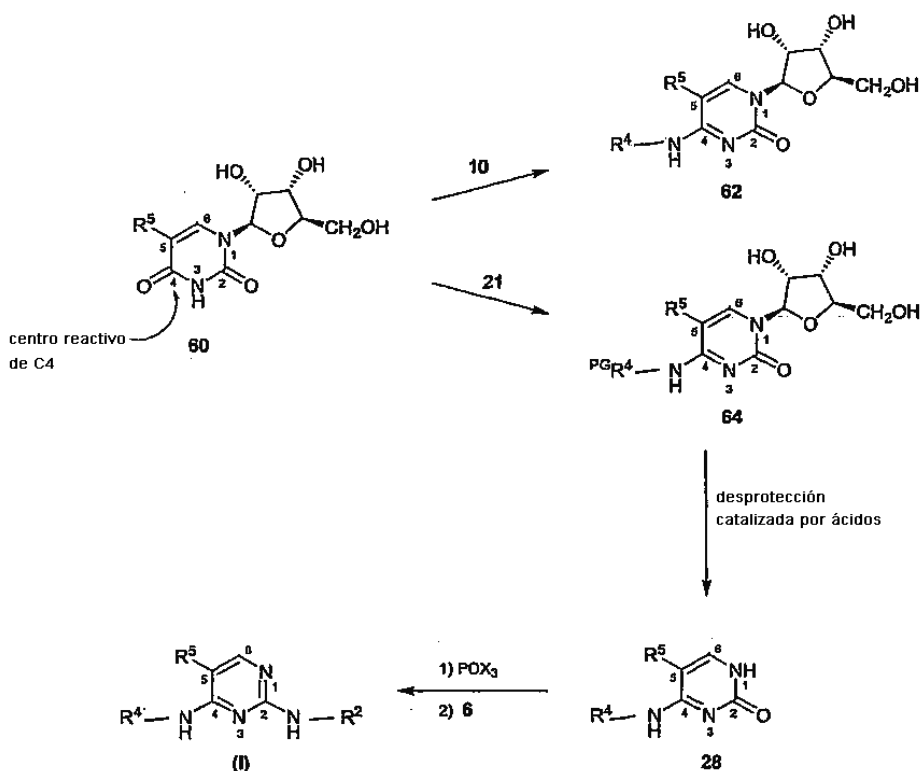
Esquema (Va)



5 En el Esquema (Va), R<sup>5</sup> es como se define previamente para la fórmula estructural (I). En el Esquema (Va), el dicarbonilo **53** se hace reaccionar con guanidina para producir 2-pirimidinamina **51**. La reacción con perácidos como ácido m-cloroperbenzoico, ácido trifluoroperacético o complejo de urea-peróxido de hidrógeno produce el N-óxido **55**, que entonces se halogena para dar 4-cloro-2-pirimidinamina **50**. Las 4-halo-2-pirimidinaminas correspondientes se pueden obtener usando reactivos de halogenación adecuados.

Todavía en otra realización ejemplar, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención se pueden preparar a partir de uridinas sustituidas o no sustituidas como se ilustra en el Esquema (VI), a continuación:

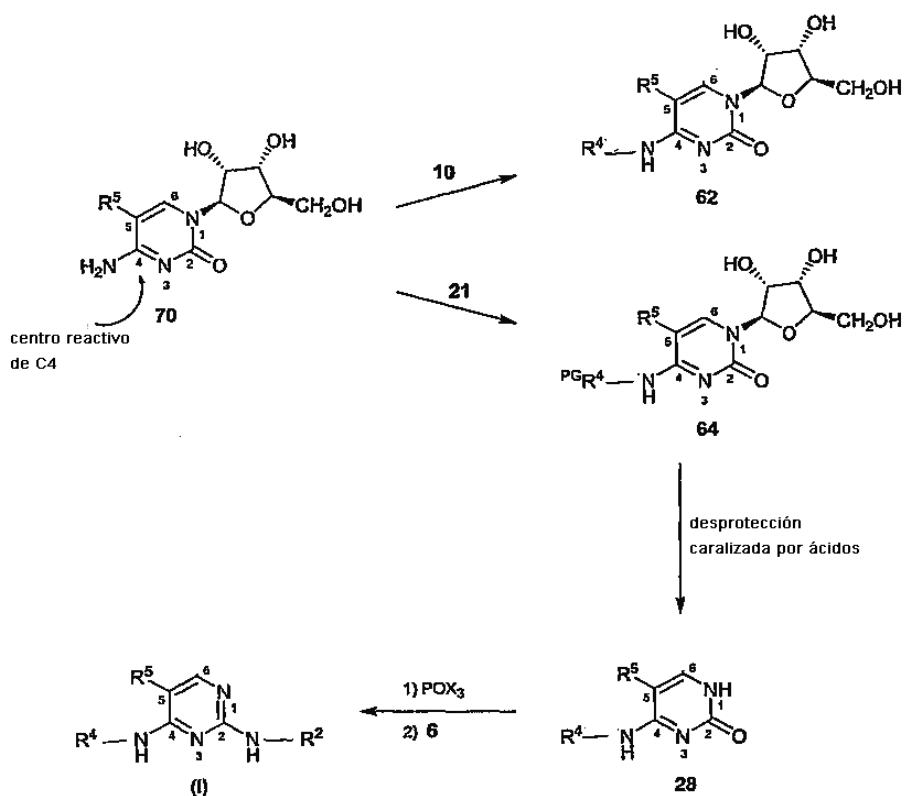
Esquema (VI)



5 En el Esquema (VI), R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y X son como se definen previamente para el Esquema (I), y el superíndice PG representa un grupo protector, como se explica en relación con el Esquema (IIb). Según el Esquema (VI), la uridina **60** tiene un centro reactivo en C4, de forma que la reacción con la amina **10** o la amina protegida **21** produce citidina N4-sustituida **62** ó **64**, respectivamente. La desprotección catalizada por ácidos de **62** ó **64** N4-sustituida (cuando "PG" representa un grupo protector lábil a ácidos) produce la citosina N4-sustituida **28**, que se puede halogenar subsiguientemente en la posición C2 y se puede hacer reaccionar con la amina **6** para producir una 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (I).

10 Las citidinas también se pueden usar como materiales de partida de una manera análoga, como se ilustra en el Esquema (VII), a continuación:

Esquema (VII)



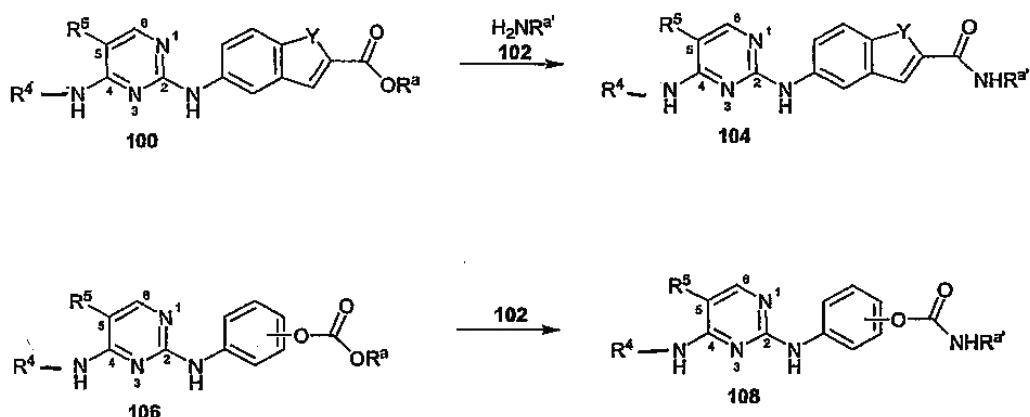
En el Esquema (VII), R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y X son como se define previamente en el Esquema (I), y el superíndice PG representa un grupo protector como se explica anteriormente. Haciendo referencia al Esquema (VII), al igual que la uridina **60**, la citidina **70** tiene un centro reactivo en C4, de forma que la reacción con la amina **10** o la amina protegida **21** produce la citidina N4-sustituida **62** ó **64**, respectivamente. Estas citidinas **62** y **64** se tratan entonces como se describe previamente para el Esquema (VI) para producir una 2,4-pirimidindiamina según la fórmula estructural (I).

Aunque los Esquemas (VI) y (VII) se ejemplifican con ribosilnucleósidos, los expertos apreciarán que también funcionarán los 2'-desoxirribo- y 2',3'-didesoxirribonucleósidos correspondientes, así como nucleósidos que incluyen azúcares o análogos de azúcares distintos de la ribosa.

En la técnica se conocen numerosas uridinas y citidinas útiles como materiales de partida en los Esquemas (VI) y (VII), e incluyen, a título de ejemplo y no de limitación, 5-trifluorometil-2'-desoxicitidina (Chem. Sources #ABCR F07669; Registro CAS 66,384-66-5); 5-bromouridina (Chem. Sources Int'12000; Registro CAS 957-75-5); 5-yodo-2'-desoxiuridina (Aldrich #1-775-6; Registro CAS 54-42-2); 5-fluorouridina (Aldrich #32,937-1; Registro CAS 316-46-1); 5-yodouridina (Aldrich #85,259-7; Registro CAS 1024-99-3); 5-(trifluorometil)uridina (Chem. Sources Int'12000; Registro CAS 70-00-8), 5-trifluorometil-2'-desoxiuridina (Chem. Sources Int'12000; Registro CAS 70-00-8). Las uridinas y citidinas adicionales que se pueden usar como materiales de partida en los Esquemas (VI) y (VII) están disponibles en General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA ([www.generalintermediates.com](http://www.generalintermediates.com)) y/o Interchim, Cedex, Francia ([www.interchim.com](http://www.interchim.com)), o se pueden preparar usando técnicas estándar. Más abajo se proporciona una miríada de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

Como reconocerán los expertos, las 2,4-pirimidindiaminas según la invención, sintetizadas *via* los métodos ejemplares descritos anteriormente o por otros medios bien conocidos, también se pueden utilizar como materiales de partida y/o intermedios para sintetizar compuestos de 2,4-pirimidindiamina adicionales de la invención. En el Esquema (X), a continuación, se ilustra un ejemplo específico:

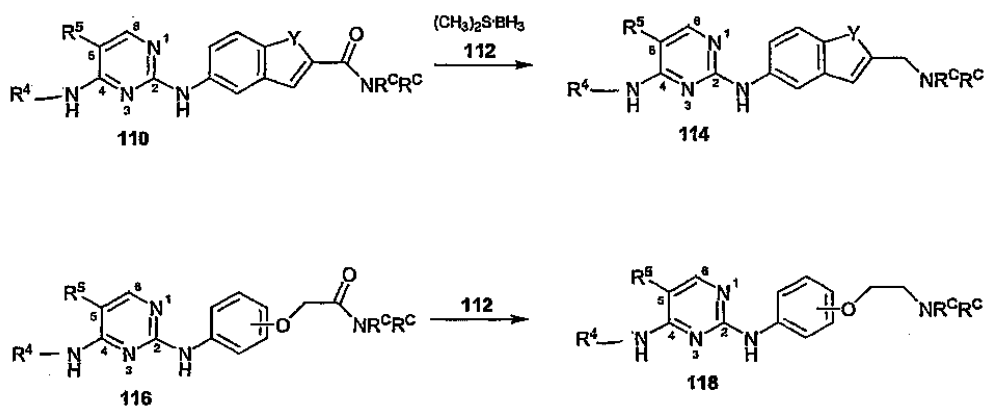
Esquema (X)



- En el Esquema (X),  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^a$  son como se definen previamente para la fórmula estructural (I). Cada  $R^a$  es independientemente un  $R^a$ , y puede ser el mismo o diferente del  $R^a$  ilustrado. Haciendo referencia al Esquema (X), el ácido carboxílico o el éster **100** se puede convertir en la amida **104** mediante la reacción con la amina **102**. En la
- 5    amina **102**,  $R^a$  puede ser igual o diferente de  $R^a$  del ácido o éster **100**. De forma similar, el éster de carbonato **106** se puede convertir en carbamato **108**.

En el Esquema (XI), a continuación, se ilustra un segundo ejemplo específico:

Esquema (XI)



- 10    En el Esquema (XI),  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^c$  son como se definen previamente para la fórmula estructural (I). Haciendo referencia al Esquema (XI), la amida **110** ó **116** se puede convertir en la amina **114** ó **118**, respectivamente, mediante reducción boránica con complejo **112** de borano-sulfuro de metilo. Otras reacciones adecuadas para sintetizar compuestos de 2,4-pirimidindiamina a partir de materiales de partida de 2,4-pirimidindiamina serán manifiestas para los expertos en la técnica.
- 15    Aunque muchos de los esquemas sintéticos explicados anteriormente no ilustran el uso de grupos protectores, los expertos reconocerán que, en algunos casos, los sustituyentes  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  pueden incluir grupos funcionales que requieran protección. La identidad exacta del grupo protector usado dependerá, entre otros, de la identidad del grupo funcional que se protege y de las condiciones de reacción usadas en el esquema sintético particular, y será manifiesta para los expertos en la técnica. Por ejemplo, en Greene y Wuts, *más arriba*, se puede encontrar una guía
- 20    para seleccionar grupos protectores y químicas para su unión y eliminación adecuados para una aplicación particular.

Los profármacos según la fórmula estructural (II) se pueden preparar mediante modificación normal de los métodos descritos anteriormente. Como alternativa, tales profármacos se pueden preparar haciendo reaccionar una 2,4-pirimidindiamina adecuadamente protegida de fórmula estructural (I) con un progrupo adecuado. Las condiciones

25    para llevar a cabo tales reacciones y para desproteger el producto para producir un profármaco de fórmula (II) son bien conocidas.

En la técnica se conoce una miríada de referencias que enseñan métodos útiles para sintetizar de forma general

pirimidinas, así como materiales de partida descritos en los Esquemas (I)-(IX). Para una guía específica, refiérase el lector a Brown, D. J., "The Pyrimidines", en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (una División de John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown I"); Brown, D.J., "The Pyrimidines", en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 16, Suplemento I (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (una División de John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown II"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 16, Suplemento II (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 52 (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, p. 1-1509 ("Brown IV"); Kenner, G. W. y Todd, A., en *Heterocyclic Compounds*, Volumen 6, (Elderfield, R C., Ed.), 1957, John Wiley, Nueva York, Capítulo 7 (pirimidinas); Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, 1968, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, p. 1-401 (síntesis de uracilos p. 313, 315; síntesis de pirimidinas p. 313-316; síntesis de aminopirimidinas p. 315); Joule, J. A., Mills, K y Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 3ª edición, 1995, Chapman and Hall, Londres, UK, p. 1-516; Vorbrüggen, H. y Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, p. 1-631 (protección de pirimidinas mediante acilación p. 90-91; siliación de pirimidinas p. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 4ª edición, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, p. 1-589; y *Comprehensive Organic Synthesis*, Volúmenes 1-9 (Trost, B. M. y Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

#### 6.4 Inhibición de las Cascadas de Señalización de Receptores Fc

Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos de la invención inhiben las cascadas de señalización de receptores Fc que conducen, entre otros, a la desgranulación de las células. Como un ejemplo específico, los compuestos inhiben las cascadas de señalización de FcεRI y/o FcγRI que conducen a la desgranulación de células inmunitarias tales como neutrófilos, eosinófilos, mastocitos y/o basófilos. Tanto los mastocitos como los basófilos desempeñan un papel central en trastornos inducidos por alérgenos, incluyendo, por ejemplo, rinitis alérgica y asma. Haciendo referencia a la FIG. 1, con la exposición a alérgenos, que pueden ser, entre otros, polen o parásitos, se sintetizan anticuerpos IgE específicos de alérgenos células B activadas por IL-4 (o IL-13) u otros mensajeros para cambiar a la síntesis de anticuerpos específicos de la clase IgE. Estos IgE específicos de alérgenos se unen al FcεRI de alta afinidad. Al unirse al antígeno, los IgE unidos a FcεRI se reticularan y se activa la ruta de transducción de señales del receptor de IgE, lo que conduce a la desgranulación de las células y a la liberación y/o síntesis consiguiente de un hospedante de mediadores químicos, incluyendo histamina, proteasas (por ejemplo, tripsina y quimasa), mediadores lipídicos tales como leucotrienos (por ejemplo, LTCA4), factor activador de plaquetas (PAF) y prostaglandinas (PGD2) y una serie de citocinas, incluyendo TNF-α, IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, VEGF y TGF-β. La liberación y/o síntesis de estos mediadores desde mastocitos y/o basófilos da cuenta de las respuestas de etapa temprana y tardía inducidas por alérgenos, y están directamente ligadas a sucesos aguas abajo que conducen a un estado inflamatorio sostenido.

Los sucesos moleculares en la ruta de transducción de señales de FcεRI que conducen a la liberación de mediadores preformados *vía* la desgranulación y liberación y/o síntesis de otros mediadores químicos son bien conocidos y se ilustran en la FIG. 2. Haciendo referencia a la FIG. 2, el FcεRI es un receptor heterotetramero compuesto de una subunidad alfa que se une a IgE, una subunidad beta, y dos subunidades gamma (homodímero gamma). La reticulación de IgE unido a FcεRI mediante agentes de unión multivalentes (incluyendo, por ejemplo, alérgenos específicos de IgE o anticuerpos anti-IgE o fragmentos) induce la rápida asociación y activación de la cinasa Lyn relacionada con Src. Lyn fosforila motivos de activación del inmunorreceptor basados en tirosina (ITAM) en las subunidades beta y gamma intracelulares, lo que conduce al reclutamiento de Lyn adicional hacia la subunidad beta y Syk cinasa hacia el homodímero gamma. Estas cinasas asociadas a receptores, que son activadas mediante fosforilación intra- e intermolecular, fosforilan otros componentes de la ruta, tales como la Btk cinasa, LAT, y la fosfolipasa C-gamma (PLC-gamma). La PLC-gamma activada inicia rutas que conducen a la activación de la proteína cinasa C y a la movilización de Ca<sup>2+</sup>, acciones las cuales son necesarias para la desgranulación. La reticulación de FcεRI también activa las tres clases principales de proteína cinasas activadas por mitógenos (MAP), es *decir*, ERK1/2, JNK1/2, y p38. La activación de estas rutas es importante en la regulación transcripcional de mediadores proinflamatorios, tales como TNF-α e IL-6, así como el mediador lipídico leucotrieno C4 (LTC4).

Aunque no se ilustra, se cree que la cascada de señalización de FcγRI comparte algunos elementos comunes con la cascada de señalización de FcεRI. De forma importante, al igual que FcεRI, el FcγRI incluye un homodímero gamma que es fosforilado y recluta Syk, y, al igual que FcεRI, la activación de la cascada de señalización de FcγRI conduce, entre otros, a la desgranulación. Otros receptores Fc que comparten el homodímero gamma, y que pueden ser regulados mediante los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos incluyen, pero no se limitan a, FcαRI y FcγRIII.

La capacidad de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención para inhibir las cascadas de señalización de los receptores Fc se puede determinar o confirmar de forma simple en ensayos *in vitro*. En la sección de Ejemplos se proporcionan ensayos adecuados para confirmar la inhibición de la desgranulación mediada por FcεRI. En un ensayo típico, las células capaces de sufrir la desgranulación mediada por FcεRI, tales como mastocitos o basófilos, se hacen crecer en primer lugar en presencia de IL-4, Factor de Células Madre (SCF), IL-6 e IgE para



incrementar la expresión del FcεRI, se exponen a un compuesto de ensayo de 2,4-pirimidindiamina de la invención y se estimulan con anticuerpos anti-IgE (o, como alternativa, un alérgeno específico de IgE). Tras la incubación, la cantidad de un mediador químico u otro agente químico liberado y/o sintetizado como consecuencia de la activación de la cascada de señalización de FcεRI se puede cuantificar usando técnicas estándar, y se puede comparar con la cantidad del mediador o agente liberado a partir de células de control (es decir, células que son estimuladas pero que no se exponen a compuesto de ensayo). La concentración de compuesto de ensayo que produce una reducción de 50% en la cantidad del mediador o agente, medida en comparación con células de control, es la IC<sub>50</sub> del compuesto del ensayo. El origen de los mastocitos o basófilos usados en el ensayo dependerá, en parte, del uso deseado de los compuestos, y será manifiesto para los expertos en la técnica. Por ejemplo, si los compuestos se usarán para tratar o prevenir una enfermedad particular en seres humanos, una fuente conveniente de mastocitos o basófilos es un ser humano u otro animal que constituye un modelo clínico aceptado o conocido para la enfermedad particular. De esto modo, dependiendo de la aplicación particular, los mastocitos o basófilos pueden derivar de una amplia variedad de fuentes animales, oscilando desde, por ejemplo, mamíferos inferiores tales como ratones y ratas, a perros, ovejas y otros mamíferos empleados habitualmente en pruebas clínicas, hasta mamíferos superiores tales como monos, chimpancés y simios, hasta seres humanos. Los ejemplos específicos de células adecuadas para llevar a cabo los ensayos *in vitro* incluyen, pero no se limitan a, basófilos de roedores o de seres humanos, estirpes celulares de leucemia de basófilos de rata, mastocitos primarios de ratón (tales como mastocitos de ratón derivados de médula ósea "BMMC") y mastocitos primarios de seres humanos aislados de sangre del cordón umbilical ("CHMC") u otros tejidos tales como pulmón. En la sección de Ejemplos (véase, por ejemplo, Demo et al., 1999, Cytometry 36(4):340-348 y la Solicitud Serie nº 10/053.355, presentada el 8 de noviembre de 2001, en trámite junto con la presente) se proporcionan o son bien conocidos métodos para aislar y cultivar estos tipos celulares. Por supuesto, también se pueden usar otros tipos de inmunocitos que se desgranulan con la activación de la cascada de señalización de FcεRI, incluyendo, por ejemplo, eosinófilos.

Como reconocerán los expertos, el mediador o agente cuantificado no es crítico. El único requisito es que sea un mediador o agente liberado y/o sintetizado como consecuencia de la iniciación o activación de la cascada de señalización de receptores Fc. Por ejemplo, haciendo referencia a la FIG. 1, la activación de la cascada de señalización de FcεRI en mastocitos y/o basófilos conduce a numerosos sucesos aguas abajo. Por ejemplo, la activación de la cascada de señalización de FcεRI conduce a la liberación inmediata (es decir, en 1-3 min. tras la activación del receptor) de una variedad de mediadores químicos preformados y agentes *via* la desgranulación. De este modo, en una realización, el mediador o agente cuantificado puede ser específico para gránulos (es decir, presente en gránulos pero no en el citoplasma celular de forma general). Ejemplos de mediadores o agentes específicos de gránulos que se pueden cuantificar para determinar y/o confirmar la actividad de un compuesto de 2,4-pirimidindiamina de la invención incluyen, pero no se limitan a, enzimas específicas de gránulos tales como hexosaminidasa y triptasa, y componentes específicos de gránulos tales como histamina y serotonina. Los ensayos para cuantificar tales factores son bien conocidos, y en muchos casos están comercialmente disponibles. Por ejemplo, la liberación de triptasa y/o hexosaminidasa se puede cuantificar incubando las células con sustratos escindibles que fluorescen al escindirse, y cuantificando la cantidad de fluorescencia producida, usando técnicas convencionales. Tales sustratos fluorógenos escindibles están comercialmente disponibles. Por ejemplo, para cuantificar la cantidad de triptasa liberada, se pueden usar los sustratos fluorógenos Z-Gly-Pro-Arg-AMC (Z=benciloxycarbonilo; AMC=7-amino-4-metilcumarina; BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA 19462, número de catálogo P-142) y Z-Ala-Lys-Arg-AMC (Enzyme Systems Products, una división de ICN Biomedicals, Inc., Livermore, CA 94550, número de catálogo AMC-246). El sustrato fluorógeno 4-metilumbeliferil-N-acetil-β-D-glucosaminida (Sigma, St. Louis, MO, Catálogo #69585) se puede usar para cuantificar la cantidad de hexosaminidasa liberada. La liberación de histamina se puede cuantificar usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) comercialmente disponible, tal como el ensayo ELISA #IM2015 de histamina de Immunotech (Beckman-Coulter, Inc.). En la sección de Ejemplos se proporcionan métodos específicos para cuantificar la liberación de triptasa, hexosaminidasa e histamina. Cualquiera de estos ensayos se puede usar para determinar o confirmar la actividad de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención.

Haciendo referencia nuevamente a la FIG. 1, la desgranulación es solamente una de varias respuestas iniciadas por la cascada de señalización de FcεRI. Además, la activación de esta ruta de señalización conduce a la síntesis de novo y liberación de citocinas y quimiocinas tales como IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α, IL-13 y MIP1-α, y la liberación de mediadores lipídicos tales como leucotrienos (por ejemplo, LTC<sub>4</sub>), factor activador de plaquetas (PAF) y prostaglandinas. En consecuencia, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención también se pueden evaluar para determinar la actividad cuantificando la cantidad de uno o más de estos mediadores liberados y/o sintetizados por células activadas.

A diferencia de los componentes específicos de gránulos explicados anteriormente, estos mediadores de "etapa tardía" no se liberan inmediatamente tras la activación de la cascada de señalización de FcεRI. En consecuencia, cuando se cuantifican estos mediadores de etapa tardía, se debería tener cuidado para asegurarse de que el cultivo celular activado se incubó durante un tiempo suficiente para dar como resultado la síntesis (si es necesario) y liberación del mediador que se está cuantificando. Generalmente, PAF y los mediadores lipídicos tales como leucotrieno C<sub>4</sub> se liberan 3-30 min. tras la activación de FcεRI. Las citocinas y otros mediadores de etapa tardía se

liberan aprox. 4-8 h tras la activación de FcεRI. Los tiempos de incubación adecuados para un mediador específico serán manifiestos para los expertos en la técnica. En la sección de Ejemplos se proporciona una guía específica y ensayos.

5 La cantidad de un mediador particular de etapa tardía liberado se puede cuantificar usando cualquier técnica estándar. En una realización, la cantidad o cantidades se pueden cuantificar usando ensayos ELISA. Los kits de ensayo ELISA adecuados para cuantificar la cantidad de TNF $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-6 y/o IL-13 liberados están disponibles en, por ejemplo, Biosource International, Inc., Camarillo, CA 93012 (véase, por ejemplo, los números de catálogo KHC3011, KHC0042, KHC0052, KHC0061 y KHC0132). Los kits de ensayo ELISA adecuados para cuantificar la cantidad de leucotrieno C4 (LTC4) liberado de las células están disponibles en Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI 10 48108 (véase, por ejemplo, número de catálogo 520211).

Típicamente, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos de la invención presentarán IC<sub>50</sub> con respecto a la desgranulación mediada por FcεRI y/o la liberación o síntesis de mediadores de alrededor de 20 μM o menor, según se mide en un ensayo *in vitro*, tal como uno de los ensayos *in vitro* descritos anteriormente o en la sección de Ejemplos. Por supuesto, los expertos apreciarán que compuestos que presentan IC<sub>50</sub> menores, por ejemplo del 15 orden de 10 μM, 1 μM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso menores, son particularmente útiles.

Los expertos también apreciarán que los diversos mediadores explicados anteriormente pueden inducir diferentes efectos adversos o mostrar diferentes potencias con respecto al mismo efecto adverso. Por ejemplo, el mediador lipídico LTC4 es un potente vasoconstrictor – es aproximadamente 1000 veces más potente induciendo la vasoconstricción que la histamina. Como otro ejemplo, además de mediar reacciones de hipersensibilidad atópica o 20 de tipo I, las citocinas también pueden provocar remodelación tisular y proliferación celular. De este modo, aunque los compuestos que inhiben la liberación y/o síntesis de uno cualquiera de los mediadores químicos explicados previamente son útiles, los expertos apreciarán que los compuestos que inhiben la liberación y/o la síntesis de una pluralidad de, o de incluso todos, los mediadores previamente descritos encuentran uso particular, ya que tales compuestos son útiles para mejorar o evitar completamente una pluralidad de, o incluso todos, los efectos adversos 25 inducidos por los mediadores particulares. Por ejemplo, los compuestos que inhiben la liberación de los tres tipos de mediadores -específicos de gránulos, lipídicos y de citocinas- son útiles para tratar o prevenir reacciones de hipersensibilidad de tipo I inmediata, así como los síntomas crónicos asociados con ellas.

Los compuestos de la invención capaces de inhibir la liberación de más de un tipo de mediador (*por ejemplo*, específico de gránulos o de etapa tardía) se pueden identificar determinando la IC<sub>50</sub> con respecto a un mediador representante de cada clase usando los diversos ensayos *in vitro* descritos anteriormente (u otros ensayos *in vitro* 30 equivalentes). Los compuestos de la invención que son capaces de inhibir la liberación de más de un tipo de mediador mostrarán típicamente una IC<sub>50</sub> para cada tipo de mediador ensayado de menos de alrededor de 20 μM. Por ejemplo, un compuesto que muestra una IC<sub>50</sub> de 1 μM con respecto a la liberación de histamina (IC<sub>50</sub><sup>histamina</sup>) y una IC<sub>50</sub> de 1 nM con respecto a la síntesis y/o liberación de LTC4 (IC<sub>50</sub><sup>LTC4</sup>) inhibe la liberación de mediadores tanto 35 inmediatos (específicos de gránulos) como de etapa tardía. Como otro ejemplo específico, un compuesto que muestra una IC<sub>50</sub><sup>triptasa</sup> de 10 μM, una IC<sub>50</sub><sup>LTC4</sup> de 1 μM y una IC<sub>50</sub><sup>IL-4</sup> de 1 μM inhibe la liberación de mediadores inmediatos (específicos de gránulos), lipídicos y de citocinas. Aunque los ejemplos específicos anteriores utilizan las IC<sub>50</sub> de un mediador representante de cada clase, los expertos apreciarán que se pueden obtener las IC<sub>50</sub> de una pluralidad, o incluso de todos, los mediadores que comprenden una o más de las clases. La cantidad o cantidades e 40 identidad o identidades de mediadores para los cuales se deberían de averiguar los datos de IC<sub>50</sub> para un compuesto y aplicación particulares serán manifiestas para los expertos en la técnica.

Se pueden utilizar ensayos similares para confirmar la inhibición de cascadas de transducción de señales iniciadas por otros receptores Fc, tales como la señalización de FcαRI, FcγRI y/o FcγRIII, con modificación habitual. Por 45 ejemplo, la capacidad de los compuestos para inhibir la transducción de señales de FcγRI se puede confirmar en ensayos similares a los descritos anteriormente, con la excepción de que la cascada de señalización de FcγRI se activa, por ejemplo, incubando las células con IgG y un alérgeno o anticuerpo específico de IgG, en lugar de IgE y un alérgeno o anticuerpo específico de IgE. Los tipos celulares adecuados, agentes activantes y agentes para cuantificar y confirmar la inhibición de otros receptores Fc, tales como receptores Fc que comprenden un homodímero gamma, serán manifiestos para los expertos en la técnica.

50 Una clase particularmente útil de compuestos incluye aquellos compuestos de 2,4-pirimidindiamina que inhiben la liberación de mediadores inmediatos específicos de gránulos y mediadores de etapa tardía con IC<sub>50</sub> aproximadamente equivalentes. Por aproximadamente equivalente se quiere decir que las IC<sub>50</sub> para cada tipo de mediador están dentro de alrededor de un intervalo de 10 veces uno del otro. Otra clase particularmente útil de compuestos incluye aquellos compuestos de 2,4-pirimidindiamina que inhiben la liberación de mediadores 55 inmediatos específicos de gránulos, mediadores lipídicos y mediadores de citocinas con IC<sub>50</sub> aproximadamente equivalentes. En una realización específica, tales compuestos inhiben la liberación de los siguientes mediadores con IC<sub>50</sub> aproximadamente equivalentes: histamina, triptasa, hexosaminidasa, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF $\alpha$  y LTC4. Tales compuestos son particularmente útiles para, entre otros, mejorar o evitar completamente las respuestas tanto de

etapa temprana como de etapa tardía asociadas con reacciones de hipersensibilidad atópica o inmediata de tipo I.

Idealmente, la capacidad para inhibir la liberación de todos los tipos deseados de mediadores residirá en un único compuesto. Sin embargo, también se pueden identificar mezclas de compuestos que logren el mismo resultado. Por ejemplo, se puede usar un primer compuesto que inhibe la liberación de mediadores específicos de gránulos en combinación con un segundo compuesto que inhibe la liberación y/o síntesis de mediadores de citocinas.

Además de las rutas de desgranulación de FcεRI o FcγRI explicadas anteriormente, la desgranulación de mastocitos y/o basófilos puede ser inducida por otros agentes. Por ejemplo, la ionomicina, un ionóforo del calcio que evita la maquinaria de transducción de señales de FcεRI o FcγRI temprana de la célula, induce directamente un flujo de calcio que dispara la desgranulación. Haciendo referencia nuevamente a la FIG. 2, PLCγ activada inicia rutas que conducen, entre otros, a la movilización del ión calcio y la desgranulación subsiguiente. Como se ilustra, esta movilización de Ca<sup>2+</sup> es disparada tardíamente en la ruta de transducción de señales de FcεRI. Como se mencionó anteriormente, y como se ilustra en la FIG. 3, la ionomicina induce directamente la movilización de Ca<sup>2+</sup> y un flujo de Ca<sup>2+</sup> que conduce a la desgranulación. Otros ionóforos que inducen la desgranulación de esta manera incluyen A23187. La capacidad de los ionóforos inductores de la granulación, tales como la ionomicina, para evitar las etapas tempranas de las cascadas de señalización de FcεRI y/o FcγRI se puede usar como una contraidentificación para identificar compuestos activos de la invención que ejercen específicamente su actividad inhibidora de la desgranulación bloqueando o inhibiendo las cascadas de señalización de FcεRI o FcγRI tempranas, como se explica anteriormente. Los compuestos que inhiben específicamente tal desgranulación temprana mediada por FcεRI o FcγRI inhiben no sólo la desgranulación y la subsiguiente liberación rápida de histamina, triptasa y otros contenidos de gránulos, sino también inhiben las rutas de activación proinflamatorias que provocan la liberación de TNFα, IL-4, IL-13 y los mediadores lipídicos tales como LTC4. De este modo, los compuestos que inhiben específicamente tal desgranulación temprana mediada por FcεRI y/o FcγRI bloquean o inhiben no sólo reacciones agudas de hipersensibilidad atópica o de tipo I, sino también las respuestas tardías que implican múltiples mediadores inflamatorios.

Los compuestos de la invención que inhiben específicamente la desgranulación temprana mediada por FcεRI y/o FcγRI son aquellos compuestos que inhiben la desgranulación mediada por FcεRI y/o FcγRI (por ejemplo, tienen una IC<sub>50</sub> menor que alrededor de 20 μM con respecto a la liberación de un mediador o componente específico de gránulos según se mide en un ensayo *in vitro* con células estimuladas con un agente de unión a IgE o IgG) pero que no inhiben apreciablemente la desgranulación inducida por ionóforos. En una realización, se considera que los compuestos no inhiben apreciablemente la desgranulación inducida por ionóforos si muestran una IC<sub>50</sub> de la desgranulación inducida por ionóforos mayor que alrededor de 20 μM, según se mide en un ensayo *in vitro*. Por supuesto, los compuestos activos que muestran IC<sub>50</sub> incluso mayores de la desgranulación inducida por ionóforos, o que no inhiben en absoluto la desgranulación inducida por ionóforos, son particularmente útiles. En otra realización, se considera que los compuestos no inhiben apreciablemente la desgranulación inducida por ionóforos si muestran una diferencia mayor de 10 veces en sus IC<sub>50</sub> de la desgranulación mediada por FcεRI y/o FcγRI y la desgranulación inducida por ionóforos, según se mide en un ensayo *in vitro*. Los ensayos adecuados para determinar la IC<sub>50</sub> de la desgranulación inducida por ionóforos incluyen cualquiera de los ensayos de desgranulación descritos previamente, con la modificación de que las células son estimuladas o activadas con un ionóforo del calcio inductor de la desgranulación, tal como ionomicina o A23187 (A.G. Scientific, San Diego, CA) en lugar de anticuerpos anti-IgE o un alérgeno específico de IgE. En la sección de Ejemplos se proporcionan ensayos específicos para evaluar la capacidad de un compuesto de 2,4-pirimidindiamina particular de la invención para inhibir la desgranulación inducida por ionóforos.

Como reconocerán los expertos, los compuestos que muestran un grado elevado de selectividad por la desgranulación mediada por FcεRI encuentran uso particular, puesto que tales compuestos se dirigen selectivamente hacia la cascada de FcεRI y no interfieren con otros mecanismos de la desgranulación. De forma similar, los compuestos que muestran un grado elevado de selectividad por la desgranulación mediada por FcγRI encuentran uso particular, puesto que tales compuestos seleccionan selectivamente la cascada de FcγRI y no interfieren con otros mecanismos de la desgranulación. Los compuestos que muestran un grado elevado de selectividad son generalmente 10 veces o más selectivos para la desgranulación mediada por FcεRI o FcγRI con respecto a la desgranulación inducida por ionóforos, tal como la desgranulación inducida por ionomicina.

Los datos bioquímicos y otros datos confirman que los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos aquí son potentes inhibidores de la actividad de Syk cinasa. Por ejemplo, en experimentos con una Syk cinasa aislada, de veinticuatro compuestos de 2,4-pirimidindiamina ensayados, todos menos dos inhibieron la fosforilación, catalizada por Syk cinasa, de un sustrato peptídico, con IC<sub>50</sub> en el intervalo submicromolar. Los compuestos restantes inhibieron la fosforilación en el intervalo micromolar. Además, de dieciséis compuestos ensayados en un ensayo *in vitro* con mastocitos, todos inhibieron la fosforilación de sustratos de Syk cinasa (*por ejemplo*, PLC-gamma1, LAT) y proteínas aguas abajo de Syk cinasa (*por ejemplo*, JNK, p38, Erk1/2 y PKB, cuando se ensayaron), pero no proteínas aguas arriba de Syk cinasa en la cascada (*por ejemplo*, Lyn). La fosforilación de los sustratos de Lyn no se inhibió por los compuestos de 2,4-pirimidindiamina ensayados. Además, para los siguientes compuestos, se observó

una elevada correlación entre su inhibición de la actividad de Syk cinasa en ensayos bioquímicos (IC<sub>50</sub> en el intervalo de 3 a 1850 nM) y su inhibición de la desgranulación mediada por FcεRI en mastocitos (IC<sub>50</sub> en el intervalo de 30 a 1650 nM): R945371, R945370, R945369, R945365, R945144, R940358, R940353, R940352, R940351, R940350, R921303, R940338, R940323, R935393, R935372, R935366, R935310, R935309, R935307, R935304, R935302, R935293, R935237, R935198, R935194, R935193, R935191, R935190, R927050, R926968, R926956, R926931, R926816, R926813, R926791, R926745, R926502, R926501, R926500, R921147, R909268, R921219, R908712, R908702.

En consecuencia, la actividad de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención también se puede confirmar en ensayos bioquímicos o celulares de la actividad de Syk cinasa. Haciendo referencia nuevamente a la FIG.2, en la cascada de señalización de FcεRI en mastocitos y/o basófilos, Syk cinasa fosforila LAT y PLC-gamma1, lo que conduce, entre otros, a la desgranulación. Cualquiera de estas actividades se puede usar para confirmar la actividad de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención. En una realización, la actividad se confirma poniendo en contacto una Syk cinasa aislada, o un fragmento activo de la misma, con un compuesto de 2,4 pirimidindiamina en presencia de un sustrato de Syk cinasa (*por ejemplo*, un péptido sintético o una proteína que se sabe que es fosforilada por Syk en una cascada de señalización) y evaluando si la Syk cinasa fosforiló el sustrato. Como alternativa, el ensayo se puede llevar a cabo con células que expresan una Syk cinasa. Las células pueden expresar endógenamente la Syk cinasa, o se pueden manipular mediante ingeniería genética para que expresen una Syk cinasa recombinante. Las células pueden opcionalmente expresar también el sustrato de Syk cinasa. Las células adecuadas para llevar a cabo tales ensayos de confirmación, así como los métodos de manipulación mediante ingeniería genética de células adecuadas, serán manifiestos para los expertos en la técnica. En la sección de Ejemplos se proporcionan ejemplos específicos de ensayos bioquímicos y celulares adecuados para confirmar la actividad de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina.

Generalmente, los compuestos que son inhibidores de Syk cinasa mostrarán una IC<sub>50</sub> con respecto a una actividad de Syk cinasa, tal como la capacidad de Syk cinasa para fosforilar un sustrato sintético o endógeno, en un ensayo *in vitro* o celular en el intervalo de alrededor de 20 μM o menos. Los expertos apreciarán que los compuestos que muestran IC50s menores, tales como en el intervalo de 10 μM, 1 μM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso menores, son particularmente útiles.

## 6.5 Usos y Composiciones

Como se ha explicado previamente, los compuestos activos de la invención inhiben las cascadas de señalización de los receptores Fc, especialmente aquellos receptores Fc que incluyen un homodímero gamma, tales como las cascadas de señalización de FcεRI y/o FcγRI, que conducen, entre otros, a la liberación y/o síntesis de mediadores químicos desde las células, ya sea *vía* desgranulación u otros procesos. Como también se ha explicado, los compuestos activos también son inhibidores potentes de Syk cinasa. Como consecuencia de estas actividades, los compuestos activos de la invención pueden ser para uso en una variedad de contextos *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* para regular o inhibir Syk cinasa, cascadas de señalización en las que Syk cinasa desempeña un papel, cascadas de señalización de receptores Fc, y las respuestas biológicas provocadas por tales cascadas de señalización. Por ejemplo, en una realización, los compuestos pueden ser para uso para inhibir Syk cinasa, *in vitro* o *in vivo*, en virtualmente cualquier tipo celular que exprese Syk cinasa. También pueden ser para uso para regular cascadas de transducción de señales en las que Syk cinasa desempeña un papel. Tales cascadas de transducción de señales dependientes de Syk incluyen, pero no se limitan a, las cascadas de transducción de señales de FcεRI, FcγRI, FcγRIII, BCR e integrina. Los compuestos también pueden ser para uso *in vitro* o *in vivo* para regular, y en particular inhibir, respuestas celulares o biológicas provocadas por tales cascadas de transducción de señales dependientes de Syk. Tales respuestas celulares o biológicas incluyen, pero no se limitan a, estallido respiratorio, adhesión celular, desgranulación celular, diseminación celular, migración celular, agregación celular, fagocitosis, síntesis y liberación de citocinas, maduración celular y flujo de Ca<sup>2+</sup>. De forma importante, los compuestos pueden ser para uso para inhibir *in vivo* Syk cinasa como un enfoque terapéutico para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas, ya sea totalmente o en parte, por una actividad de Syk cinasa. Los ejemplos no limitantes de enfermedades mediadas por Syk cinasa que se pueden tratar o prevenir con los compuestos son aquellas explicadas con más detalle a continuación.

En otra realización, los compuestos activos puede ser para uso para regular o inhibir las cascadas de señalización de los receptores Fc y/o la desgranulación mediada por FcεRI y/o FcγRI como un enfoque terapéutico para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizada por, provocadas por y/o asociadas con la liberación o síntesis de mediadores químicos de tales cascadas de señalización de receptores Fc o de tal desgranulación. Tales tratamientos pueden ser para la administración a animales en contextos veterinarios, o a seres humanos. Las enfermedades que se caracterizan por, que están provocadas por o que están asociadas con tal liberación, síntesis o desgranulación de mediadores, y que por lo tanto los compuestos de la invención pueden ser para uso para tratar o prevenir, incluyen, a título de ejemplo y no de limitación, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad anafiláctica o atópicas, alergias (*por ejemplo*, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma atópica, dermatitis atópica y alergias a alimentos), cicatrización de bajo grado (*por ejemplo*, de esclerodermia, fibrosis incrementada, queloides, cicatrices

post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión por reperfusión y post-infarto de miocardio), enfermedades asociadas con destrucción de tejido (*por ejemplo*, COPD, cardiobronquitis y post-infarto de miocardio), enfermedades asociadas con inflamación tisular (*por ejemplo*, síndrome irritable del intestino, colon espástico y enfermedad inflamatoria del intestino), inflamación y cicatrización.

- 5 Cuando para uso en el tratamiento o prevención de tales enfermedades, los compuestos activos pueden ser para administración de forma individual, como mezclas de uno o más compuestos activos, o en mezcla o combinación con otros agentes útiles para tratar tales enfermedades y/o los síntomas asociados con tales enfermedades. Los compuestos activos también pueden ser para administración mezcla o en combinación con agentes útiles para tratar otros trastornos o enfermedades, tales como esteroides, estabilizadores de la membrana, inhibidores de 5LO, inhibidores de la síntesis y de receptores de leucotrienos, inhibidores del cambio del isotipo de IgE o de la síntesis de IgE, del cambio del isotipo de IgG o de la síntesis de IgG,  $\beta$ -agonistas, inhibidores de triptasa, aspirina, inhibidores de COX, metotrexato, fármacos anti-TNF, retuxina, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4, y antihistaminas, por nombrar unos pocos. Los compuestos activos pueden ser para administración de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto activo.
- 10
- 15 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de la invención se pueden fabricar por medio de procesos convencionales de mezclamiento, disolución, granulación, levigación obteniendo una gragea, emulsionamiento, encapsulamiento, atrapamiento o liofilización. Las composiciones se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se puedan usar farmacéuticamente.
- 20 El compuesto activo se puede formular en la composición farmacéutica *per se*, o en forma de un hidrato, solvato, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable, como se describe previamente. Típicamente, tales sales son más solubles en disoluciones acuosas que los ácidos y bases libres correspondientes, pero también se pueden formar sales que tienen una solubilidad menor que los ácidos y bases libres correspondientes.
- 25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar una forma adecuada para virtualmente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, transdérmica, rectal, vaginal, etc., o una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflamiento.
- Para administración tópica, el (o los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) se puede(n) formular como disoluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones, etc., como es bien conocido en la técnica.
- 30 Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para la administración mediante inyección, *por ejemplo* inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para la administración transdérmica, transmucosal, oral o pulmonar.
- Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, disoluciones o emulsiones estériles del compuesto o compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como un agente de suspensión, un agente estabilizante y/o un agente dispersante. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, *por ejemplo* en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, y pueden contener conservantes añadidos.
- 35 Como alternativa, la formulación inyectable se puede proporcionar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo, pero sin limitarse a, agua estéril libre de pirógenos, tampón, disolución de dextrosa, etc., antes del uso. Para este fin, el compuesto o compuestos activos se pueden secar mediante cualquier técnica conocida en la técnica, tal como liofilización, y se pueden reconstituir antes del uso.
- 40 Para la administración transmucosal, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a permear. Tales penetrantes son conocidos en la técnica.
- Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden revestir mediante métodos bien conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares, películas o revestimientos entéricos. Los compuestos que son particularmente adecuados para administración oral incluyen compuestos R940350, R935372, R935193, R927050 y R935391.
- 45
- 50 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, elixires, disoluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de
- 55

- celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico, cremophore<sup>TM</sup> o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener tampones, sales, conservantes, saborizantes, colorantes y agentes edulcorantes, según sea apropiado.
- 5 Las preparaciones para administración oral se pueden formular de forma adecuada para dar una liberación controlada del compuesto activo o profármaco, como es bien conocido.
- Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o tabletas formulados de manera convencional.
- 10 Para las rutas de administración rectal y vaginal, el compuesto o compuestos activos se pueden formular como disoluciones (para enemas de retención), supositorios o ungüentos que contienen bases convencionales para supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.
- Para la administración nasal o la administración mediante inhalación o insuflamiento, el (o los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) se puede(n) suministrar convenientemente en forma de una pulverización en aerosol a partir de envases a presión o un nebulizador con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la dosis unitaria se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos de gelatina) que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- 15 20 Un ejemplo específico de una formulación de suspensión acuosa adecuada para la administración nasal que usa dispositivos de pulverización nasal comercialmente disponibles incluye los siguientes ingredientes: compuesto activo (0,5-20 mg/ml); cloruro de benzalconio (0,1-0,2 mg/ml); Polisorbato 80 (TWEEN® 80; 0,5-5 mg/ml); carboximetilcelulosa sódica o celulosa microcristalina (1-15 mg/ml); feniletanol (1-4 mg/ml); y dextrosa (20-50 mg/ml). El pH de la suspensión final se puede ajustar a un intervalo de alrededor de pH 5 a pH 7, siendo típico un pH de alrededor de pH 5,5.
- 25 Otro ejemplo específico de una suspensión acuosa adecuada para la administración de los compuestos vía inhalación contiene 1-20 mg/ml de Compuesto, 0,1-1% (v/v) de Polisorbato 80 (TWEEN® 80), 50 mM de citrato y/o 0,9% de cloruro de sodio.
- 30 Para la administración ocular, el (o los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) se puede(n) formular como una disolución, emulsión, suspensión, etc., adecuada para la administración al ojo. En la técnica se conoce una variedad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo. Los ejemplos no limitantes específicos se describen en la patente U.S. n° 6.261.547; la patente U.S. n° 6.197.934; la patente U.S. n° 6.056.950; la patente U.S. n° 5.800.807; la patente U.S. n° 5.776.445; la patente U.S. n° 5.698.219; la patente U.S. n° 5.521.222; la patente U.S. n° 5.403.841; la patente U.S. n° 5.077.033; la patente U.S. n° 4.882.150; y la patente U.S. n° 4.738.851.
- 35 Para el suministro prolongado, el compuesto activo se puede formular como una preparación de depósito para la administración mediante implante o inyección intramuscular. El ingrediente activo se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados apenas solubles, por ejemplo como una sal apenas soluble. Como alternativa, se pueden usar sistemas de suministro transdérmico fabricados como un disco o parche adhesivo que libera lentamente el (o los) compuesto(s) activo(s) para absorción percutánea. Para esto, se pueden usar potenciadores de la permeación, para facilitar la penetración transdérmica del (o de los) compuesto(s) activo(s). Los parches transdérmicos adecuados se describen, por ejemplo, en la patente U.S. n° 5.407.713; la patente U.S. n° 5.352.456; la patente U.S. n° 5.332.213; la patente U.S. n° 5.336.168; la patente U.S. n° 5.290.561; la patente U.S. n° 5.254.346; la patente U.S. n° 5.164.189; la patente U.S. n° 5.163.899; la patente U.S. n° 5.088.977; la patente U.S. n° 5.087.240; la patente U.S. n° 5.008.110; y la patente U.S. n° 4.921.475.
- 40 45 Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de suministro farmacéutico. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro que se pueden usar para suministrar compuesto(s) activo(s) o profármaco(s). También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), aunque habitualmente al coste de una mayor toxicidad.
- 50 Si se desea, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en un envase o un dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el (o los) compuesto(s) activo(s). El envase puede comprender, por ejemplo, una hoja de papel metálico o plástica, tal como un envase de blíster. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para la administración.

## 6.6 Dosis Eficaces

El (o los) compuesto(s) activo(s) de la invención, o sus composiciones, generalmente se usarán en una cantidad eficaz para lograr el resultado pretendido, por ejemplo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que se esté tratando. El (o los) compuesto(s) se puede(n) administrar terapéuticamente para lograr un beneficio terapéutico, o profilácticamente para lograr un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se quiere decir la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando, y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente, de forma que el paciente informa de una mejora de la sensación o estado, a pesar de que el paciente todavía puede estar padeciendo el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que sufre una alergia proporciona beneficio terapéutico no sólo cuando se erradica o se mejora la respuesta alérgica subyacente, sino también cuando el paciente informa de una disminución de la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia tras la exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto de asma incluye una mejora de la respiración tras el comienzo de un ataque asmático, o una reducción en la frecuencia o gravedad de los episodios asmáticos. El beneficio terapéutico también incluye generalmente detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se obtiene una mejora.

Para la administración profiláctica, el compuesto se puede administrar a un paciente con riesgo de desarrollar una de las enfermedades descritas previamente. Por ejemplo, si se desconoce si un paciente es alérgico a un fármaco particular, el compuesto se puede administrar antes de la administración del fármaco, para evitar o mejorar una respuesta alérgica al fármaco. Como alternativa, se puede aplicar la administración profiláctica, para evitar el comienzo de síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar a un sujeto que padece alergia antes de la exposición esperada al alérgeno. Los compuestos también se pueden administrar profilácticamente a individuos sanos que están expuestos de forma repetida a agentes conocidos de una de las enfermedades descritas anteriormente, para prevenir el comienzo del trastorno. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto a un individuo sano que está expuesto repetidamente a un alérgeno que se sabe que induce alergias, tal como látex, en un esfuerzo para prevenir que el individuo desarrolle una alergia. Como alternativa, se puede administrar un compuesto a un paciente que sufre asma antes de llevar a cabo actividades que provocan ataques de asma, para reducir la gravedad de, o evitar del todo, un episodio asmático.

La cantidad de compuesto administrado dependerá de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, la indicación particular tratada, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación tratada, y la edad y peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular, etc. La determinación de una dosis eficaz está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Las dosis eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se podría formular una dosis inicial para uso en animales para lograr una concentración circulante en sangre o en suero del compuesto activo que sea o que esté por encima de una IC<sub>50</sub> del compuesto particular según se mide en un ensayo *in vitro*, tal como los ensayos de CHMC o BMMC *in vitro* y otros ensayos *in vitro* descritos en la sección de Ejemplos. El cálculo de las dosis para lograr tales concentraciones sanguíneas o séricas circulantes, teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular, está dentro de las capacidades del experto. Para una guía, refiérase el lector a Fingl y Woodbury, "Principios Generales" en: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, p. 1-46, última edición, Pergamon Press, y las referencias citadas allí.

Las dosis iniciales también se pueden estimar a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales. Los modelos animales útiles para ensayar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente son bien conocidos en la técnica. Los modelos animales adecuados de reacciones de hipersensibilidad o alérgicas se describen en Foster, 1995, *Allergy* 50(21 Supl):6-9, discusión 34-38 y Tumas et al., 2001, *J. Allergy Clin. Immunol.* 107(6):1025-1033. Los modelos animales adecuados de rinitis alérgica se describen en Szelenyi et al., 2000, *Arzneimittelforschung* 50(11): 1037-42; Kawaguchi et al., 1994, *Clin. Exp. Allergy* 24(3):238-244 y Sugimoto et al., 2000, *Immunopharmacology* 48(1):1-7. Los modelos animales adecuados de conjuntivitis alérgica se describen en Carreras et al., 1993, *Br. J. Ophthalmol.* 77(8):509-514; Saiga et al, 1992, *Ophthalmic Res.* 24(1):45-50; y Kunert et al., 2001, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42(11):2483-2489. Los modelos animales adecuados de mastocitosis sistémica se describen en O'Keefe et al., 1987, *J. Vest. Intern. Med.* 1(2):75-80 y Bean Knudsen et al., 1989, *Vet Pathol.* 26(1):90-92. Los modelos animales adecuados de síndrome hiper-IgE se describen en Claman et al., 1990, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 56(1):46-53. Los modelos animales adecuados de linfoma de células B se describen en Hough et al., 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:13853-13858 y Hakim et al., 1996, *J. Immunol.* 157(12):5503-5511. Los modelos animales adecuados de trastornos atópicos tales como dermatitis atópica, eccema atópico y asma atópica se describen en Chan et al., 2001, *J. Invest. Dermatol.* 117(4):977-983 y Suto et al., 1999, *Int Arch. Allergy Immunol.* 120(Supl:1): 70-75. Los expertos normales pueden adaptar de forma habitual tal información para determinar las dosis adecuadas para la administración a seres humanos. En la Sección de Ejemplos se describen modelos animales adecuados adicionales.

Las cantidades de las dosis estarán típicamente en el intervalo de alrededor de 0,0001 ó 0,001 ó 0,01 mg/kg/día a

alrededor de 100 mg/kg/día, pero pueden ser mayores o menores, dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto, de su biodisponibilidad, del modo de administración y otros diversos factores explicados anteriormente. La cantidad e intervalo de la dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del (o de los) compuesto(s) que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar una vez por semana, varias veces por semana (por ejemplo, en días alternos), una vez por día o múltiples veces por día, dependiendo, entre otros, del modo de administración, de la indicación específica tratada y de la valoración del médico. En casos de administración local o absorción selectiva, tal como administración tópica local, la concentración local eficaz de (de los) compuesto(s) activo(s) puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Los expertos serán capaces de optimizar las dosis locales eficaces sin experimentación excesiva.

Preferiblemente, el (los) compuesto(s) proporcionará(n) beneficio terapéutico o profiláctico son provocar toxicidad sustancial. La toxicidad del (de los) compuesto(s) se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar. La relación de la dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefiere(n) compuesto(s) que muestre(n) índices terapéuticos elevados.

Habiéndose descrito la invención, se ofrecen los siguientes ejemplos a título ilustrativo y no limitativo.

## 7. EJEMPLOS

### 7.1. Síntesis de Materiales de Partida e Intermedios Útiles para Sintetizar los Compuestos de 2,4-Pirimidindiamina según los Esquemas (I)-(V)

Se preparó como se describe a continuación una variedad de materiales de partida y N4-monosustituida-2-pirimidinaminas y N2-monosustituida-4-pirimidindiaminas [productos de reacción de mono-sustitución nucleófila aromática (SNAR)] útiles para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención según los Esquemas (I)-(V). Las condiciones adecuadas para sintetizar los productos mono-SNAR se ejemplifican con la 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (**R926087**).

#### 7.1.1 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina

En un matraz de reacción seco, equipado con una barra agitadora y un condensador de reflujo, se colocó 5-fluorouracilo (0,65 g, 5 mmoles) seguido de oxiclورو de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) (1,53 g, 10 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 110°C durante 8 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió pentacloruro de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) (3,12 g, 15 mmoles) y se calentó hasta 110°C durante un período de 12 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua con hielo, se saturó con cloruro de sodio y se dejó durante 1 hora a 0°C para completar la descomposición de  $\text{POCl}_3$  y  $\text{PCl}_5$ . El sólido de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina se recogió mediante filtración rápida, se secó usando papel secante y se almacenó a baja temperatura. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,47 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155,42, 151,87, 147,43 y 147,13; RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): -38149.

#### 7.1.2 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (Aldrich D6, 930-0)

Una suspensión de 5-nitrouracilo (10 g, 63 mmoles) en  $\text{POCl}_3$  (100 ml) se puso a reflujo durante 5 h en presencia de N,N-dimetilanilina (10 ml), se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre hielo machacado, con agitación vigorosa. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo; 1/1; v/v) para dar la 2,4-dicloro-5-nitropirimidina deseada. LCMS: tiempo de ret.: 23,26 min.; pureza: 95%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,16 (1H, s).

#### 7.1.3 2,4-dicloro-5-cianopirimidina

De la misma manera que para la preparación de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina, la reacción de 5-cianouracilo con  $\text{POCl}_3$  y N,N-dimetilanilina dio 2,4-dicloro-5-cianopirimidina. LCMS: tiempo de ret.: 13,75 min.; pureza: 95%.

#### 7.1.4 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina

De la misma manera que para la preparación de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina, la reacción de 5-cianouracilo con  $\text{POCl}_3$  y N,N-dimetilanilina dio 2,4-dicloro-5-cianopirimidina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,07; LCMS: tiempo de ret.: 16,98 min. (método rápido); pureza: 70%.

#### 7.1.5 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (**R926087**)

El matraz de reacción equipado con una barra magnética agitadora y un tabique de caucho (para evitar la pérdida de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina) y una entrada de  $\text{N}_2$  se cargó con 3,4-etilendioxfenilamina (34 g, 225 mmoles), MeOH (100 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (25 g, 150 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 litro), se acidificó con HCl 2N (200 ml) y se sometió a



ultrasonidos. El sólido obtenido se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para obtener 33 g (78%) del producto deseado, 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926087). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (1H, d, J = 3 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,1 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,27 (m, 4H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 44570; LCMS: tiempo de ret.: 26,70 min.; pureza 100%; MS (m/e): 283 (MH<sup>+</sup>).

#### 5 7.1.6 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-nitro-4-pirimidinamina (R940094)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y 3,4-etilendioxianilina para preparar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-nitro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 28,79 min.; pureza: 90%; MS (m/e): 308 (M<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,07 (1H, s), 9,15 (1H, s), 7,02-6,88 (3H, m), 4,29 (4H, s).

#### 10 7.1.7 2-cloro-N4-(3-hidroxifenil)-5-nitro-4-pirimidinamina (R940097)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y 3-hidroxianilina para preparar 2-cloro-N4-(3-hidroxifenil)-5-nitro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 24,21 min.; pureza: 93%; MS (m/e): 267 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,20 (1H, s), 9,19 (1H, s), 7,32 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,8 y 1,8 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,4 y 2,4 Hz), 5,20 (1H, s).

#### 15 7.1.8 2-cloro-N4-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926111)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-hidroxianilina para preparar el producto 2-cloro-N4-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,06 (bd, 1H), 7,26 (bd, 1H), 7,20-7,00 (m, 2H), 6,57 (d, 1H, J = 7,2 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD): - 44374; LCMS: tiempo de ret.: 22,02; pureza: 100%, MS (m/e): 240 (M<sup>+</sup>).

#### 20 7.1.9 2-cloro-N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926073)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3,4-dimetoxianilina para preparar 2-cloro-N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 2,4 y 9,0 Hz), 6,89 (bs, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 44593; LCMS: tiempo de ret.: 24,95 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 285 (MH<sup>+</sup>).

#### 25 7.1.10 2-cloro-N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926066)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 4-etoxianilina para preparar 2-cloro-N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,49 (bdd, 2H, J = 8,7 Hz), 6,92 (bdd, 2H, J = 9,6 Hz), 4,03 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,42 (t, 3H, J = 7,2 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 44627; LCMS: tiempo de ret.: 29,50 min.; pureza: 99%, MS (m/e): 268 (MH<sup>+</sup>).

#### 30 7.1.11 2-cloro-N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926207)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 4-cloroanilina para preparar 2-cloro-N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,1 (bs, 1H), 8,60 (bdd, 2H), 8,36 (bdd, 2H), 6,90 (bs, 1H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 44407; LCMS: tiempo de ret.: 31,63 min.; pureza: 85%; MS (m/e): 258 (MH<sup>+</sup>).

#### 35 7.1.12 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metoxicarbonilmetilenoifenil)-4-pirimidinamina (R926393)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-hidroxi-4-metoxicarbonilmetilenoifenil para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-4-metoxicarbonilmetilenoifenil)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,03 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 2,4 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,86 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

#### 40 7.1.13 N4-(4-terc-butoxicarbonilmetilenoifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926573)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 4-aminofenoxiacetato de terc-butilo para preparar el producto N4-(4-terc-butoxicarbonilmetilenoifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,52 (s, 2H), 1,49 (s, 9H); LCMS: tiempo de ret.: 29,50 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 354 (MH<sup>+</sup>).

#### 45 7.1.14 2-cloro-5-fluoro-N4-(indol-5-il)-4-pirimidinamina (R926581)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 5-aminoindol para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-(indol-5-il)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 9,45 (bs, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,82 (bd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38-7,10 (m, 3H), 6,40 (bs, 1H); LCMS: tiempo de ret.: 23,85 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 263 (MH<sup>+</sup>).

5 **7.1.15 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metoximetil-cumarin-7-il)-4-pirimidinamina (R926618)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 4-metoximetil-7-aminocumarina para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metoximetil-cumarin-7-il)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,05 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,42 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,49 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 26,38 min.; pureza: 87%; MS (m/e): 336 (MH<sup>+</sup>).

10

**7.1.16 2-cloro-N4-(2,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926619)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 2,5-dimetil-4-hidroxianilina para preparar 2-cloro-N4-(2,5-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 23,31 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 268 (MH<sup>+</sup>).

15 **7.1.17 2-cloro-N4-(5-cloropirid-2-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926061)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 5-cloro-2-aminopiridina para preparar 2-cloro-N4-(5-cloropirid-2-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,40 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 2,1 y 9 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 28,58 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 259 (MH<sup>+</sup>).

20 **7.1.18 2-cloro-5-fluoro-N4-(5-metilpirid-2-il)-4-pirimidinamina (R926062)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 5-metil-2-aminopiridina para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-(5-metilpirid-2-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,20 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 1,8 y 9,3 Hz), 2,43 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 21,29 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 239 (MH<sup>+</sup>).

25 **7.1.19 N4-[6-(1,4-benzoxazinil)]-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina**

De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar (en metanol o metanol:agua) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-1,4-benzoxazina para producir N4-[6-(1,4-benzoxazinil)]-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H); LCMS: tiempo de ret.: 20,8 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 295 (MH<sup>+</sup>).

30 **7.1.20 N2-cloro-N4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 5-amino-2,3-dihidrobenzofurano para producir N2-cloro-N4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,09 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,15 (m, 2H); LCMS: tiempo de ret.: 20,35 min.; pureza: 90%; MS (m/e): 266 (MH<sup>+</sup>).

35 **7.1.21 2-cloro-N4-(2-carboxi-4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940050)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 2-carboxi-4-cloroanilina para preparar 2-cloro-N4-(2-carboxi-4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 20,83 min.; pureza: 98%; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,64 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,7 y 2,7 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7 y J = 0,9 Hz).

40 **7.1.22 Éster metílico de la N-(2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-L-tirosina (R940108)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y éster metílico de la L-tirosina para preparar éster metílico de la N-(2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-L-tirosina. LCMS: tiempo de ret.: 23,32 min.; pureza: 83%; MS (m/e): 325 (M<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,95 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,05 (1H, dt, J = 7,5 y 5,3 Hz), 3,77 (3H, s), 3,16 (2H, m).

45

**7.1.23 2-cloro-N4-[3-(5-ciano-2-metil-4-tiometil-6-pirimidinil)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940141)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-(5-ciano-2-metil-4-tiometil-6-pirimidinil)anilina para preparar 2-cloro-N4-[3-(5-ciano-2-metil-4-tiometil-6-pirimidinil)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 18,23 min.;

pureza: 84%; MS (m/e): 386 (M<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,19 (1H, t, J = 1,9 Hz), 8,11 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,1 y J = 2,4 Hz), 7,82 (1H, dd, J=7,8 y 1,8 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,11 (1H, s), 2,79 (3H, s), 2,69 (3H, s).

#### 7.1.24 N4-[4-(N-Bencilpiperazino)fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (R945154)

5 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, 4-(N-bencilpiperazino)anilina y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina dieron N4-[4-(N-bencilpiperazino)fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,81 (m, 4 H), 3,37 (m, 6 H), 6,85 (br, 1 H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,40 (m, 5 H), 7,50 (d, J = 9,3 Hz, 2 H), 8,02 (d, J = 2,7 Hz, 1 H); LCMS: tiempo de ret.: 20,56 min, pureza: 97,75%; MS (m/e): 398,00 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.25 2-cloro-N4-(4-cianometilenoifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R945069)

10 De manera análoga a la preparación de N2,N4-bis(4-cianometilenoifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, N4-(4-aminocarbonilmetilenoifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (178 mg, 0,6 mmoles), anhídrido trifluoroacético (0,17 ml, 1,2 mmoles) y piridina (0,15 ml, 1,84 mmoles) dieron 2-cloro-N4-(4-cianometilenoifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (110 mg, 66%). RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>): δ 5,22 (s, 2 H), 7,24 (d, J = 9,3 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 8,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup>F (acetona-d<sub>6</sub>): -137,60; LCMS: tiempo de ret.: 26,19 min.; pureza: 89,93%; MS (m/e): 279,06 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.26 N4-(4-Acetoxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940210)

20 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 4-acetoxianilina para preparar N4-(4-acetoxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 25,97 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 281 (M<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9 Hz), 7,00 (1H, s), 2,31 (3H, s).

#### 7.1.27 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-4-pirimidinamina (R940211)

25 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 4-hidroxianilina para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 20,10 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 240 (MR<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 6,85 (1H, s), 4,94 (1H, s).

#### 7.1.28 2-cloro-N4-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940213)

30 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 2,3-dimetil-4-hidroxianilina para preparar 2-cloro-N4-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 23,29 min.; pureza: 93%; MS (m/e): 268 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,61 (1H, s), 4,87 (1H, s), 2,21 (3H, s), 2,16 (3H, s).

#### 7.1.29 2-cloro-N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940230)

35 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil para preparar 2-cloro-N4-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 26,26 min.; pureza: 90%; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,94 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,37 (1H, d, 3,6 Hz), 7,68 (1H, s), 7,41 (1H, s), 2,30 (3H, s).

#### 7.1.30 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[3-(N-morfolino)propil]oxifenil]-4-pirimidinamina (R940247)

40 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 4-[3-(N-morfolino)propil]oxianilina para preparar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[3-(N-morfolino)propil]oxifenil]-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 17,15 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 367 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9 Hz), 6,85 (1H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,73 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,53 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,47 (4H, m), 1,98 (2H, m).

#### 7.1.31 N4-[2-[4-(N-Bencilpiperazino)etil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940259)

45 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 2-[4-(N-bencilpiperazino)etil]amina para preparar N4-[2-[4-(N-bencilpiperazino)etil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 21,11 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 349 (M<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,31-7,17 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,10 (1H, s), 3,76 (2H, m), 3,24 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,34 (2H, m), 1,76 (4H, m).

#### 7.1.32 N4-(3-terc-butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940268)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-*terc*-butilanilina para preparar N4-(3-*terc*-butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 33,96 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 279 (M<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (1H, d, J = 3 Hz), 7,62 (1H, t, J = 1,3 Hz), 7,50 (1H, m), 7,34 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,22 (1H, m), 6,96 (1H, sl), 1,34 (9H, s).

#### 7.1.33 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(hidroximetil)fenil]-4-pirimidinamina (R925756)

De manera similar a la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y alcohol 3-aminobencílico para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(hidroximetil)fenil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,45 (bs, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,31 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,2), 4,52 (s, 2H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -44394 (s, 1F); LCMS: tiempo de ret.: 20,29 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 254 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.34 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(hidroximetilfenil)-4-pirimidinamina (R925759)

De manera similar a la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y alcohol 4-aminobencílico para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(hidroximetil)fenil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08 (d, 1H J = 2,7 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,99 (bs, 1H), 4,70 (s, 2H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -44570 (s, 1F); LCMS: tiempo de ret.: 19,57 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 254 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.35 2-cloro-N4-(3,3-dihidroisobenzofuranil-1-on-6-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina R940279

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-3,3-dihidroisobenzofuran-1-ona para dar 2-cloro-N4-(3,3-dihidroisobenzofuranil-1-on-6-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 21,15 min.; pureza: 94,7 %; MS (m/e): 280 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.36 2-cloro-5-fluoro-N4-((2R)-hidroxi-(1S)-metil-2-feniletil)-4-pirimidinamina (R925762)

De manera similar a la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y (1R,2S)-(-)-norefedrina para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-(2R-hidroxi-1S-metil-2-feniletil)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,38 (m, 5H), 5,56 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,00 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 4,54 (m, 1H), 2,87 (bs, 1H), 1,10 (d, 1H, J = 6,9 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 44408.

#### 7.1.37 Éster etílico de la N-(2-cloro-6-etoxicarbonil-5-nitro-4-pirimidinil)glicina (R925850)

De manera similar a la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-6-etoxicarbonil-5-nitropirimidina y sal de hidrocloreuro del éster etílico de la glicina para producir éster etílico de la N-(2-cloro-6-etoxicarbonil-5-nitro-4-pirimidinil)glicina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,87 (bs, 1H), 4,48 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,39 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 1,40 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 28,27 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 332 (M<sup>+</sup>).

#### 7.1.38 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-pirimidinamina (R925763)

De manera similar a la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 2-amino-1-feniletanol para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,41-7,32 (m, 5H), 5,71 (bs, 1H), 4,97 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,98 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,57 (s, 1H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 45149; LCMS: tiempo de ret.: 22,27 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 263 (M<sup>+</sup>).

#### 7.1.39 2-cloro-5-fluoro-N4-(furfuril)-4-pirimidinamina (R925764)

De manera similar a la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y furfurilamina para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-(furfuril)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,35 (m, 2H), 5,50 (bs, 1H), 4,69 (d, 2H, J = 5,1 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 45163; LCMS: tiempo de ret.: 24,52 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 228 (M<sup>+</sup>).

#### 7.1.40 R935010: (±)-2-cloro-5-fluoro-N4-[1-(4-hidroxifenil)etil]-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 1-(4-hidroxifenil)etilamina para proporcionar (±)-2-cloro-5-fluoro-N4-[1-(4-hidroxifenil)etil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,50-7,47 (dd, 2H, J = 1,7 y 8,7 Hz), 7,26-7,23 (dd, J = 8,7 y 1,7 Hz), 5,35-5,28 (m, 2H), 1,59 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

**7.1.41 R935011: (±)-N4-[1-(4-Bromofenil)etil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 1-(4-bromofenil)etilamina para proporcionar (±)-N4-[1-(4-bromofenil)etil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,45-5,26 (m, 2H), 1,59 (d, 3H, J=7,0 Hz).

**7.1.42 R935007: 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1S)-fenil]etil]-4-pirimidinamina**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 1-(1S)-feniletilamina para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1S)-fenil]etil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,37 (d, 4H, J = 4,7 Hz), 7,34-7,30 (m, 1H), 5,40-5,32 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J = 6,4 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 29,5 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 252 (MH<sup>+</sup>).

**7.1.43 R935008: 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1R)-fenil]etil]-4-pirimidinamina**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 1-(1R)-feniletilamina para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1R)-fenil]etil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,37 (d, 4H, J = 4,1 Hz), 7,34-7,30 (m, 1H), 5,38-5,31 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

**7.1.44 R935012: 2-cloro-N4-[[di(3,5-di(trifluorometil)fenil)]metil]-5-fluoro-4-pirimidinamina**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con di[3,5-di(trifluorometil)fenil]metilamina para proporcionar 2-cloro-N4-[[di(3,5-di(trifluorometil)fenil)]metil]-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,92 (s, 2H), 7,74 (s, 4H), 6,75 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,80 (d, 1H, J = 7,0 Hz).

**7.1.45 R935014: 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1R)-4-metoxifenil]etil]-4-pirimidinamina**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con (R)-(+)-1-(4-metoxifenil)etilamina para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1R)-4-metoxifenil]etil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,39-5,26 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

**7.1.46 R935015: 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1S)-4-metoxifenil]etil]-4-pirimidinamina**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-4-pirimidinamina, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con (S)-(-)-1-(4-metoxifenil)etilamina para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[1-[(1S)-4-metoxifenil]etil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,38-5,29 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, J = 7,7 Hz).

**7.1.47 R935013: 2-cloro-N-(fluoren-9-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar hidrocloreuro de 9-aminofluoreno y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con diisopropiletilamina añadida para producir 2-cloro-N-(fluoren-9-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,59(d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,44 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,32 (t ap., 2H, J = 7,6 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

**7.1.48 R935210: 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-4-pirimidinamina**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 4-(metoxicarbonilmetileno)anilina para producir 2-cloro-5-fluoro-N-[4-(metoxicarbonilmetileno)fenil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,31 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

**7.1.49 R935200: 2-cloro-5-fluoro-N-(1-metil-indazolin-5-il)-4-pirimidinamina:**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 5-amino-1-metil-indazolina para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N-(1-metil-indazolin-5-il)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,01 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 4,02 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 21,72 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 278 (MH<sup>+</sup>).

**7.1.50 R935017: N-(5-Bromo-2-cloropirimidinil)-4-fluorofenil-etilamina**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 4-fluoro- $\alpha$ -metilbencilamina y 5-bromo-2,4-dicloropirimidina para producir N-(5-bromo-2-cloropirimidinil)-4-fluorofeniletilamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,35-7,25 (dd, 2H, J = 3,5 y 8,7 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 5,63 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 5,36 (dq, 1H, 1H, J = 6,4 y 7,0 Hz), 1,60 (d, 3H, J = 7,0 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 30,73 min.; pureza: 94%; MS ( $m/e$ ): 331 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.51 R935009: ( $\pm$ )-N-(2-cloro-5-fluoropirimidinil)-1-(4-fluorofenil)etilamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 4-fluoro- $\alpha$ -metilbencilamina y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina para producir ( $\pm$ )-N-(2-cloro-5-fluoropirimidinil)-1-(4-fluorofenil)etilamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,87 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,37-7,33 (dd, 2H, J = 5,4 y 8,4 Hz), 7,04 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 5,35-5,31 (m, 2H), 1,60 (d, 3H, J = 6,4 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 32,90 min.; pureza: 98%; MS ( $m/e$ ): 270 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.52 R935022: 5-Bromo-2-cloro-N4-[4-(N-metil-2-metoxicarbonil)pirrolil]-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 5-bromo-2,4-dicloropirimidina e hidrocloreuro de N-metil-2-carbometoxi-4-aminopirrol con diisopropiletilamina añadida para producir el producto deseado 5-bromo-2-cloro-N-(N-metil-2-carbometoxipirrol-4-il)-4-pirimidinamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,21 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,13 (br s, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 26,96 min.; pureza: 91%; MS ( $m/e$ ): 346 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.53 R935234: 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 5-(4-aminofenoximetil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-4-pirimidinamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,92 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 5H), 7,11 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,58 (s, 2H); LCMS: tiempo de ret.: 32,09 min.; pureza: 96%; MS ( $m/e$ ): 398 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.54 R935235: 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 5-(4-aminofenoximetil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-4-pirimidinamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,91 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 25,05 min.; pureza: 98%; MS ( $m/e$ ): 336 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.55 R935236: 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[(1-etoxicarbonil-1-metil)etil]fenil]-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilenoifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 4-[1-etoxicarbonil-1-metil)etil]anilina para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[(1-etoxicarbonil-1-metil)etil]fenil]-4-pirimidinamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,99 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,04 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 1,47 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 31,07 min.; pureza: 97%; MS ( $m/e$ ): 338 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.56 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina

Un matraz de reacción seco, equipado con una barra agitadora y un condensador de reflujo, se cargó con 5-etoxicarboniluracilo (1,84 g, 10 mmoles),  $\text{POCl}_3$  (10 ml) y N,N-dimetilanilina (1 ml), y se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 h. El  $\text{POCl}_3$  en exceso se eliminó a presión reducida y se paralizó con agua con hielo (100 g). La disolución acuosa se extrajo con éter etílico (3 x 100 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y con agua (100 ml, cada uno). Después de secar sobre sulfato de sodio, el éter etílico se eliminó y el residuo se secó a alto vacío para dar 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina, RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,00 (s, 1H), 4,45 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 1,42 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

#### 7.1.57 Éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina (R926518) y éster etílico de la N-(4-cloro-5-etoxicarbonil-2-pirimidinil)-L-fenilalanina (R926519)

Una mezcla de hidrocloreuro de éster etílico de la L-fenilalanina (0,137 g, 0,6 mmoles), 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina (0,112 g, 0,5 mmoles), trietilamina (0,7 ml, 0,6 mmoles) en THF (4 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 3 h. La reacción se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml), se lavó con HCl 2N (10 ml), con agua (10 ml) y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante TLC preparativa usando 15% de EtOAc en hexanos para obtener principalmente dos productos, éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina (R926518). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,72 (d, 1H, J = 6,92 Hz), 8,66 (s, 1H), 7,32-7,17 (m, 5H), 5,05 (dq, 1H, J = 1,2 y 5,7 Hz), 4,34 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 4,20 (q, 2H, J = 5,1 Hz),

3,24 (dd, 1H, J = 5,4 Hz), 3,16 (dd, 1H, J = 7,5 Hz), 1,35 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 37,15 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 378 (MH<sup>+</sup>), y éster etílico de la N-(4-cloro-5-etoxicarbonil-2-pirimidinil)-L-fenilalanina (R926519). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,83 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 6,00 (bt, 1H), 4,99 (bdq, 1H), 4,36 (q, 2H, J = 7,8 Hz), 4,19 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 3,20 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 1,38 (t, 3H, J = 4,5 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 6 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 34,80 min.; pureza: 88%; MS (m/e): 378 (M<sup>+</sup>).

**7.1.58 Éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil-L-valina (R926520) y éster etílico de la N-(4-cloro-5-etoxicarbonil-2-pirimidinil-L-valina (R926521)**

De la misma manera que para la preparación de éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina y éster etílico de la L-valina para preparar éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-valina (R926520). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,80 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,68 (s, 1H), 4,77 (dd, 1H, J = 4,8 Hz), 4,36 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,24 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 2,38 (m, 1H), 1,39 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,03 (d, 3H, J = 3 Hz), 1,00 (d, 3H, J = 2,7 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 36,54 min.; pureza: 89%; MS (m/e): 330 (MH<sup>+</sup>) y éster etílico de la N-(4-cloro-5-etoxicarbonil-2-pirimidinil)-L-valina (R926521). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,82 (s, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,69 (dd, 1H, J = 4,8 y 4,5 Hz), 4,33 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 4,23 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 2,28 (sept, 1H), 1,34 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,28 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,00 (d, 6H, J = 7,2 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 33,53 min.; pureza: 91%; MS (m/e): 330 (M<sup>+</sup>).

**7.1.59 Éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-leucina (R926522)**

De la misma manera que para la preparación de éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina y éster etílico de la L-leucina para preparar éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-leucina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,69 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, 7,8 Hz), 4,84 (s, 1H), 4,38 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,75 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 0,95 (d, 3H, J = 4,8 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 36,09 min.; pureza: 92%; MS (m/e): 330 (MH<sup>+</sup>).

**7.1.60 Éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-alanina (R926523) y éster etílico de la N-(4-cloro-5-etoxicarbonil-2-pirimidinil)-L-alanina (R926524)**

De la misma manera que para la preparación de éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina y éster etílico de la L-valina para preparar éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-alanina (R926523). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,80 (bd, 1H), 8,68 (s, 1H), 4,79 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 4,35 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,24 (m, 2H), 1,53 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,38 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 31,89 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 303 (MH<sup>+</sup>), y éster etílico de la N-(4-cloro-5-etoxicarbonil-2-pirimidinil)-L-alanina (R926524). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,80 (s, 1H), 6,01 (bs, 1H), 4,65 (bq, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 1,55, t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,25 (t, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 28,78 min.; pureza: 84%; MS (m/e): 302 (M<sup>+</sup>).

**7.1.61 2-cloro-N4-(4-n-butiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina**

A una disolución de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,5 g, 3,0 mmoles) y 4-n-butoxianilina (0,49 g, 3 mmoles) en acetona/H<sub>2</sub>O (1:9 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl concentrado (0,1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se puso básica con NaOH 2 N (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron a vacío. El sólido oscuro bruto se purificó mediante cromatografía (4:1 hexanos/EtOAc) para dar 2-cloro-N4-(4-n-butiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (0,71 g, 80%) como un aceite marrón: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,83 (bs, 1H), 3,99-3,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,82-1,57 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**7.1.62 2-cloro-N4-(4-n-hexiloxifenil)-5-fluoro-4-piridinamina**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(4-n-butiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 4-n-hexiloxianilina dio 2-cloro-N4-(4-n-hexiloxifenil)-5-fluoro-4-piridinamina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (4:1 CHCl<sub>3</sub>/EtOAc) para dar (14) (0,74 g, 76%) como un aceite marrón rojizo que solidificó al dejar reposar: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,84 (bs, 1H), 3,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 4H), 0,93-0,89 (m, 3H).

**7.1.63 N4-(3-Benciloxifenil)-2-cloro-4-pirimidinamina**

Una mezcla de 2,6-dicloropirimidina (2,00 g, 13,4 mmoles), 3-benciloxianilina (2,07 g, 13,4 mmoles) y trietilamina (2,72 g, 26,8 mmoles) en 1-butanol (20 ml) se agitó at 50°C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayoría del 1-butanol, el producto bruto se preabsorbió sobre gel de sílice usando cloroformo, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (95:5 cloroformo/metanol) para dar N4-(3-benciloxifenil)-2-cloro-4-pirimidinamina (1,70 g, 40%) como un aceite incoloro: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,2 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,0

Hz, 1H), 7,48-7,24 (m, 7H), 7,12 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,11 (s, 2H); ESI MS  $m/z$  312 [ $C_{17}H_{14}ClN_3O + H$ ]<sup>+</sup>.

#### 7.1.64 N4-[4-(terc-butoxicarbonilmetileno)fenil]-3-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinamina (R926578)

De la misma manera que para la preparación de éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, se hicieron reaccionar 5-carboxietoxi-2,4-dicloropirimidina y 4-aminofenoxiacetato de terc-butilo para preparar N4-[4-(terc-butoxicarbonilmetileno)fenil]-2-cloro-5-etoxicarbonil-2-cloro-4-pirimidinamina. LCMS: MS (m/e): 407 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.65 N4-(4-Etoxifenil)-5-etoxicarbonil-2-trifluorometil-4-pirimidinamina (R926059)

De la misma manera que para la preparación de éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, se hicieron reaccionar 4-cloro-5-etoxicarbonil-2-trifluorometilpirimidina y 4-etoxianilina para preparar N4-(4-etoxifenil)-5-etoxicarbonil-2-trifluorometil-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,39 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,59 (dd, 2H,  $J = 2,1$  y 7,2 Hz), 6,91 (dd, 2H,  $J = 1,8$  y 6,6 Hz), 4,44 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 4,06 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 1,44 (m, 6H); LCMS: tiempo de ret.: 38,49 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 356 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.66 N2-(4-Etoxifenil)-5-metoxicarbonil-4-trifluorometil-2-pirimidinamina (R926060)

De la misma manera que para la preparación de éster etílico de la N-(2-cloro-5-etoxicarbonil-4-pirimidinil)-L-fenilalanina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-metoxicarbonil-4-trifluorometilpirimidina y 4-etoxianilina para preparar N2-(2-etoxifenil)-5-metoxicarbonil-4-trifluorometil-2-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,98 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 6,91 (dd, 2H,  $J = 2,1$  y 6,9 Hz), 4,05 (q, 2H, 6,9 Hz), 1,42 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -19105; LCMS: tiempo de ret.: 33,87 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 342 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.67 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina (R926853)

Una mezcla de reacción que contiene 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1,2 equivalentes) y 3-(tetrazol-5-il)anilina (1 equivalente) en metanol:agua (1:1; v/v) se calentó a 60°C durante 24 h. Al diluir con agua y acidificar, el sólido formado se filtró, se lavó con agua, se secó y se analizó para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina (R926853). Como alternativa, esta reacción se puede lograr tratando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1 equivalente) con 3-(tetrazol-5-il)anilina (3 equivalentes) en metanol:agua (1:1; v/v) a 60°C durante 2-3 horas o a temperatura ambiente durante 24 h para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10,25 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz), 7,90 (dd, 1H,  $J = 0,9$  y 9 Hz), 7,75 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,61 (t, 1H,  $J = 7,8$  Hz); LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 292 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.68 2-cloro-N4-(2,5-dimetoxi-4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926858)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 2,5-dimetoxi-4-cloroanilina dio 2-cloro-N4-(2,5-dimetoxi-4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 316 (M-2H) y 320 (M+2H).

#### 7.1.69 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metoxicarbonil-5-trifluorometilfenil)-4-pirimidinamina (R926861)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 3-metoxicarbonil-5-trifluorometilfenil dio 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metoxicarbonil-5-trifluorometilfenil)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (d, 1H,  $J = 3$  Hz), 7,99 (s, 1H), 3,96 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD): -18332, -18374; y -44259; LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 350 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.70 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina (R926869)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)anilina dio 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, 1H,  $J = 3,3$  Hz), 8,11 (m, 2H), 7,98 (bd, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 7,88 (bd, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,65 (m, 4H); LCMS: pureza: 76%; MS (m/e): 76%.

#### 7.1.71 2-cloro-N4-[3-(2-etoxicarbonilmetilen-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926873)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 3-(2-etoxicarbonilmetilen-1,3,4-oxadiazol-5-il)anilina dio 2-cloro-N4-[3-(2-etoxicarbonilmetilen-1,3,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,42 (t, 1H,  $J = 1,8$  Hz), 8,19 (d, 1H,  $J = 3,3$  Hz), 7,99 (dt, 1H,  $J = 1,2$  y 8,1 Hz), 7,82 (dt, 1H,  $J = 1,2$  y 8,1 Hz), 7,58 (t, 1H,  $J = 9$  Hz), 4,24 (q, 2H,  $J = 3,9$  Hz), 4,17 (s, 2H), 1,28 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz); LCMS: pureza: 85%; MS (m/e): 379 (MH<sup>+</sup>).



**7.1.72 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinamina (R926875)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 4-trifluorometoxianilina dio 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,68 (dd, 2H, J = 2,4 y 7,6 Hz), 7,26 (dd, 2H, J = 3 y 8,7 Hz), 7,0 (bs, 1H); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD): δ -16517 y -44523; LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 308 (MH<sup>+</sup>).

**7.1.73 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-4-pirimidinamina (R926876)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 4-trifluorometilanilina dio 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 (d, 2,1 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,10 (bs, 1H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -17682 y -44362; LCMS: pureza: 91% y MS (m/z): 292 (MH<sup>+</sup>).

**7.1.74 2-cloro-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926877)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 4-cloro-3-trifluorometilanilina dio 2-cloro-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 2,7 Hz y 8,7 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,06 (bs, 1H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -17892 y -44402; LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 326 (M<sup>+</sup>).

**7.1.75 2-cloro-5-fluoro-N4-(6-metoxipiridin-3-il)-4-pirimidinamina (R926878)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 3-amino-6-metoxipiridina dio 2-cloro-5-fluoro-N4-(6-metoxipiridin-3-il)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,39 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 2,4 y 9 Hz), 8,30 (d, it, J = 9 Hz), 3,91 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD): -44737; LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 255 (M<sup>+</sup>).

**7.1.76 2-cloro-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926882)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 3,4-difluoroanilina dio 2-cloro-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,95 (bs, 1H); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 260 (M<sup>+</sup>).

**7.1.77 2-cloro-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926884)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 3,4-dicloroanilina dio 2-cloro-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 294 (M+ 2H).

**7.1.78 2-cloro-5-fluoro-N4-6-metilpiridin-2-il)-4-pirimidinamina (R926888)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 2-amino-6-metilpiridina dio 2-cloro-5-fluoro-N4-(6-metilpiridin-2-il)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,55 (bs, 1H), 7,69 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 9,35 (d, 1H, J = 7,5 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -44073; LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 239 (M<sup>+</sup>).

**7.1.79 2-cloro-N4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926889)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 3-amino-2,6-dimetoxipiridina dio 2-cloro-N4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,57 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -44640; LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 285 (M<sup>+</sup>).

**7.1.80 2-cloro-N4-(6-cloropiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R920400)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 3-amino-6-cloropiridina dio 2-cloro-N4-(6-cloropiridin-3-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,53 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 3 y 9 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,00 (bs, 1H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 259 (M<sup>+</sup>).

**7.1.81 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metilpiridin-2-il)-4-pirimidinamina (R920401)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 2-amino-4-metilpiridina dio 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metilpiridin-2-il)-4-

pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 2,42 (s, 3H); LCMS: pureza: 87%; MS (m/e): 239 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.82 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinamina (R920402)

5 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 3-trifluorometoxianilina dio 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,12 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,68 (bs, 1H), 7,53 (dd, 1H, J = 1,2 y 8,4 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,04 (bd, 2H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -16430 y -44463; LCMS: pureza: 89%; MS (m/e): 308 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.83 2-cloro-N4-(3,4-difluorometilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R920403)

10 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 3,4-difluorometilendioxianilina dio 2-cloro-N4-(3,4-difluorometilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,09 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,97 (bs, 1H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -14175 y -44562; LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 304 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.84 2-cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-4-pirimidinamina (R920409)

15 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 6-aminoquinolina dio 2-cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (dd, 1H, J = 2,7 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 2,4 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 10,5 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 9,3 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -44344; LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 292 (M<sup>+</sup>).

#### 20 7.1.85 2-cloro-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 3-cloro-4-trifluorometoxianilina dio 2-cloro-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,7 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 1,2 y 8,7 Hz), 6,98 (bs, 1H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 342 (M+2H).

#### 7.1.86 2-cloro-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 4-cloro-3-metoxianilina dio 2-cloro-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-4-aminopirimidina. LCMS: pureza: 88%; MS (m/e): 288 (MH<sup>+</sup>).

#### 30 7.1.87 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(2-hidroxi-etileno)piridin-5-il]-4-pirimidindiamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 5-amino-2-(2-hidroxi-etileno)piridina dio 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(2-hidroxi-etileno)piridin-5-il]-4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,28 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,08 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,00 (bs, 1H), 6,87 (bd, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,97 (m, 2H).

#### 35 7.1.88 2-cloro-N4-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926910)

40 De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para dar 2-cloro-N4-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,04 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 5,7 Hz); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -42555, -44573; LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 410(MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.89 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-4-pirimidinamina (R926911)

45 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 7-amino-2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-4-pirimidinamina. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (s, 1H), 7,50-7,26 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,80 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 1,48 (s, 9H); LCMS: pureza: 89%; MS (m/e): 379(M<sup>+</sup>).

#### 7.1.90 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-pirimidinamina (R926912)

Una disolución de 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(*t*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-4-pirimidinamina en 40% de ácido trifluoroacético/diclorometano se agitó a rt durante 30 min. La eliminación del disolvente dejó un residuo oleoso que se suspendió en agua, se puso básico con NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,92 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,15 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 6,0 Hz); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -44648; LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 279(MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.91 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-4-pirimidinamina (R926920)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 4-metil-3-trifluorometilanilina para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,96 (bs, 1H), 2,48 (d, 3H, J = 1,2 Hz); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -17641, -44541; LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 306(MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.92 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-pirimidinamina (R926921)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 4-fluoro-3-metilfenilamina para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H, J = 2,7 y 6,3 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 6,84 (bs, 1H), 2,30 (d, 1H, J = 1,8 Hz); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -34285, -44676; LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 257(MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.93 N4-[3-[(N-t-butoxicarbonil)aminoetil]-4-metilfenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (R926924)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-[(N-t-butoxicarbonil)aminoetil]-4-metilfenilamina para proporcionar N4-[3-[(N-t-butoxicarbonil)aminoetil]-4-metilfenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,96-6,89 (m, 1H), 4,80 (bs, 1H), 2,31 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 311 (M - (*t*-butilo)<sup>+</sup>).

#### 7.1.94 2-cloro-N4-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]metil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 1-(3-aminobencil)piperidin-4-carboxilato de etilo para proporcionar 2-cloro-N4-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]metil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 394(MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.95 2-cloro-N4-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidinocarbonil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]carbonil]anilina para proporcionar 2-cloro-N4-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]carbonil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 407(M<sup>+</sup>).

#### 7.1.96 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxinaftalen-7-il)-4-pirimidinamina

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, se redujo 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxonaftalen-7-il)-4-pirimidinamina con Dibal-H para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxinaftalen-7-il)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,93 (bs, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,08-1,74 (m, 5H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -44661; LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 294(MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.97 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxonaftalen-7-il)-4-pirimidinamina.

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 7-amino-1-tetralona para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-oxonaftalen-7-il)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,08 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,91 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,59 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,07-1,98 (m, 2H); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 294(MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.98 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(trifluorometiltio)fenil]-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-(trifluorometiltio)anilina para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(trifluorometiltio)fenil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13 (bs, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,48-7,45

(m, 2H), 7,04 (bs, 1H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 325(MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.99 2-cloro-5-fluoro-N4-[(3-dihidroxiboril)fenil]-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y ácido 3-aminobencenoborónico para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[(3-dihidroxiboril)fenil]-4-pirimidinamina.

#### 7.1.100 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-aminoindol para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinamina. LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 263(MH<sup>+</sup>).

#### 10 7.1.101 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilfenil)-4-pirimidinamina

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-hidroxi-4-metilfenil para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilfenil)-4-pirimidinamina. LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 255(MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.102 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinamina

15 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinamina, que se usó sin purificación adicional. LCMS: pureza: 65%; MS (m/e): 322(MH<sup>+</sup>).

#### 20 7.1.103 N4-[3-(4-(2-cloro-5-fluoropirimidina)-N-aminometil)-fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940298)

El matraz de reacción equipado con una barra magnética agitadora y un tabique de caucho (para evitar la pérdida de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina) y una entrada de N<sub>2</sub> se cargó con 3-aminobencilamina (0,22 g, 1,79 mmoles), MeOH (1 ml), H<sub>2</sub>O (3 ml) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,3 g, 1,79 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 min., se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 ml). Al saturar con cloruro de sodio se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente. El residuo resultante se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (malla 200-400) usando 1 a 3% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener N4-[3-(4-(2-cloro-5-fluoropirimidina)-N-metilaminometil)-fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina R940298. RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,09 (1H, s), 8,88 (1H, t, J = 5,85 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,74 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,44 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,69 (2H, d, J = 5,7 Hz; pureza 92%).

#### 7.1.104 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina (R940302)

El matraz de reacción equipado con una barra magnética agitadora y un tabique de caucho (para evitar la pérdida de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina) y una entrada de N<sub>2</sub> se cargó con 3-metiloxicarbonil-4-metoxianilina (0,88 g, 4,86 mmoles), MeOH (3 ml), H<sub>2</sub>O (7 ml) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,81 g, 4,86 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 30 min., se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 ml), se acidificó con HCl 2N (6 ml) y se sometió a ultrasonidos. El sólido obtenido se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina R940302. RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,10 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,98-7,93 (1H, m), 7,30 (1H, d, J = 9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,89 (3H, m); pureza 96%; MS (m/e): 312 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.105 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-ftalimida)-4-pirimidinamina (R940303)

40 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 4-aminofthalimida para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-ftalimida)-4-pirimidinamina R940303. RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,38 (1H, s), 10,60 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 2,1 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,1 Hz); pureza 90%; MS (m/e): 293 (MH<sup>+</sup>).

#### 45 7.1.106 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metilaminocarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina (R940305)

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-metilaminocarbonil-4-metoxianilina para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metilaminocarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina R940305. RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,91 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 2,7 Hz), 7,59 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 9 Hz), 3,90 (3H, s), 2,96 (3H, d, J = 4,5 Hz); pureza 93%.

**7.1.107 N2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(N-morfolinometilen)-4-metoxifenil]-4-pirimidinamina (R940313)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-(N-morfolinometilen)-4-metoxianilina para producir 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(N-morfolinometilen)-4-metoxifenil]-4-pirimidinamina R940313, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,00 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,72 (1H, d, J = 3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,89 (3H, s), 3,8-3,5 (6H, m), 2,58 (4H, m); pureza 96% ; MS (m/e): 352 (M).

**7.1.108 N4-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilaminometilen)-fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940315)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilaminometilen)-anilina para producir N4-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilaminometilen)-fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina R940315. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,13 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,69 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,45 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,48 (2H, s), 2,90 (3H, s), 1,49 (9H, m); pureza 92% ; MS (m/e): 367 (MH+).

**7.1.109 N4-(3-(N-terc-butoxicarbonil-N-iso-propilaminometilen)-4-metoxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940320)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-(N-terc-butoxicarbonil-N-iso-propilaminometilen)-4-metoxi-anilina para producir N4-(3-(N-terc-butoxicarbonil-N-iso-propilaminometilen)-4-metoxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina R940320. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,01 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,52 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,33 (3H, m), 3,90 (3H, s), 1,50-1,30 (9H, m), 1,18 (6H, d, J = 6,9 Hz); pureza 95%.

**7.1.110 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940322)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona para producir 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina R940322. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,89 (1H, s), 10,04 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,35 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 1,50 (6H, s); pureza 91,4%; MS (m/e): 322 (M).

**7.1.111 2-cloro-N4-[3-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-(piridil-1-óxido)-benzo[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940328)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 1-óxido de 2-(6-amino-3-dihidro-2,2-dimetil-benzo[1,4]oxazin-4-il)piridina para producir 2-cloro-N4-[3-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-(piridil-1-óxido)-benzo[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina R940328. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,82 (1H, s), 8,39 (1H, dd, J = 6,3 Hz, J = 1,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz), 7,47 (1H, td, J = 7,5 Hz, J = 1,8 Hz), 7,34 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,64 (2H, s), 1,41 (6H, s); pureza 95,8%; MS (m/e): 402 (MH+).

**7.1.112 2-cloro-N4-[3-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940336)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-3-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazina para producir 2-cloro-N4-[3-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina R940336. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,95 (1H, s), 8,38 (1H, dd, J = 4,8 Hz, J = 1,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,79 (1H, ddd, J = 15,6 Hz, J = 7,2 Hz, J = 2,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz), 7,01-6,95 (2H, m), 3,96 (2H, s), 1,32 (6H, s); pureza 99,3%; MS (m/e): 386 (MH+).

**7.1.113 2-cloro-N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina (R940342)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona para producir 2-cloro-N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina R940342. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 12,24 (1H, s), 10,23 (1H, s), 8,45 (1H, dd, J = 3,3 Hz, J = 0,9 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 4,2 Hz, J = 2,4 Hz), 7,55 (1H, dt, J = 9 Hz, J = 2,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 9 Hz+); RMN <sup>19</sup>F (DMSO-d6): δ -21582, -43415; pureza 96,2%; MS (m/e): 331 (MH+).

**7.1.114 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-on)-7-il]-5-fluoro-4-piridinamina (R940344)**

De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-metiloxicarbonil-4-metoxifenil)-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 7-amino-2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-ona para dar 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-on)-7-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina R940344. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,32 (1H, s), 10,20 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,1 Hz), 1,54 (6H, s); pureza 90,8% ; MS (m/e): 324 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.115 N4-(4-Aminocarbonilmetilenoifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (R945028)

De manera similar a la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (250 mg, 1,50 mmoles) y 4-aminocarbonilmetilenoanilina (540 mg, 3,25 mmoles) para dar N4-(4-aminocarbonilmetilenoifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: tiempo de ret.: 18,34 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 298,47 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.116 2-cloro-5-fluoro-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on-6-il]-4-pirimidinamina (R945298)

De manera similar a la preparación de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-[2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on-6-il]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,63 (s, 2H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H, NH), 11,19 (s, 1H, NH); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ - 152,35; LCMS: tiempo de ret.: 26,74 min.; pureza: 85,90%; MS (m/e): 296,13 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.117 N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoropirimidinamina

De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-1,4-benzoxazina para dar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoropirimidinamina, <sup>1</sup>H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H) pureza 95% MS (m/e): 281(MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.118 N4-(1,4-benzoxazin-7-il)]-N2-cloro-5-fluoropirimidinamina

De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 7-amino-1,4-benzoxazina para dar N4-(1,4-benzoxazin-7-il)]-N2-cloro-5-fluoropirimidinamina, <sup>1</sup>H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H) pureza 94% MS (m/e): 281(MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.119 N4-(1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-N2-cloro-5-fluoropirimidinamina

De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-1,4-benzoxazina-3-ona para dar N4-(1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-N2-cloro-5-fluoropirimidinamina, <sup>1</sup>H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,73 (s, 2H) pureza 96% MS (m/e): 295 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.120 N4-(1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-N2-cloro-5-fluoropirimidinamina

De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 7-amino-1,4-benzoxazina-3-ona para dar N4-(1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-N2-cloro-5-fluoropirimidinamina, <sup>1</sup>H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,6 (m, 1H), 4,68 (s, 2H) pureza 93% MS (m/e): 295 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.121 N2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)-pirimidinamina

De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-4-N-metil-1,4-benzoxazina para dar N2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)-pirimidinamina, <sup>1</sup>H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H) 2,8 (s, 3H) pureza 95% MS (m/e): 295 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.122 N2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-pirimidinamina

De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 7-amino-4-N-metil-1,4-benzoxazina para dar N2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-pirimidinamina, <sup>1</sup>H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H) 2,8 (s, 3H) pureza 94% MS (m/e): 295 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.123 N2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-pirimidinamina

De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-4-N-metil-1,4-benzoxazina-3-ona para dar N2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-

benzoxazin-3-on-6-il)-pirimidinamina,  $^1\text{H}$  DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,73 (s, 2H) 2,8 (s, 3H) pureza 96% MS (m/e): 309 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.124 N2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-pirimidinamina

5 De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 7-amino-4-N-metil-1,4-benzoxazina-3-ona para dar N2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-pirimidinamina,  $^1\text{H}$  DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,68 (s, 2H) 2,8 (s, 3H) pureza 93% MS (m/e): 309 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.125 N2-cloro-N4-(3-etilcarboxi-4H-imidazo[5,1-c]-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoropirimidindiamina (R909258):

10 De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y etil 6-amino-3-carboxi-4H-imidazo[5,1-c]-1,4-benzoxazina para dar N2-cloro-N4-(3-etilcarboxi-4H-imidazo[5,1-c]-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoropirimidindiamina,  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,42 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,25 (q, 2H J = 6,5 Hz), 1,28 (t, 2H, J = 6,5 Hz), pureza 90% MS (m/e): 390 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.126 N2-cloro-N4-(3,3-dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-pirimidinamina

15 De la misma manera que para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-3,3-dimetil-1,4-benzoxazina para dar N2-cloro-N4-(3,3-dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-pirimidinamina,  $^1\text{H}$  DMSO 8,18 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,67 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,05 (s, 6H) pureza 99% MS (m/e): 309 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.127 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-4-pirimidinamina (R935241)

20 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 5-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina para dar 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-4-pirimidinamina. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,04 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, J = 1,2 y 4,1 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

#### 25 7.1.128 2-cloro-5-fluoro-N-[4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-8-il]-4-pirimidinamina (R935257)

30 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 8-amino-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazina para dar 2-cloro-5-fluoro-N-[4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-8-il]-4-pirimidinamina. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,08 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 5,29 (s, 2H). LCMS: tiempo de ret.: 18,74 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 318 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.129 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolin-6-il)-4-pirimidinamina (R935260)

35 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 6-aminoindazol para dar 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolin-6-il)-4-pirimidinamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,03 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 18,52 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 263 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.130 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolin-5-il)-4-pirimidinamina (R935265)

40 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 5-aminoindazolina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,99 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,53 (dd, 2H, J = 1,7 y 8,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 18,03 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 264 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.131 2-cloro-5-fluoro-N-(1H-pirrol-1-il)-4-pirimidinamina (R935275)

45 De la misma manera que para la preparación de 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, se hizo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 1-aminopirrol para dar 2-cloro-5-fluoro-N-(1H-pirrol-1-il)-4-pirimidinamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,39 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,83 (t, 2H, J = 2,3 Hz), 6,07 (t, 2H, J = 2,3 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 18,95 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 213 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7.1.132 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina (R926853)

Una mezcla de reacción que contiene 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1,2 equivalentes) y 3-(tetrazol-5-il)anilina (1 equivalente) en metanol:agua (1:1; v/v) se calentó a 60°C durante 24 h. Al diluir con agua y acidificar, el sólido

formado se filtró, se lavó con agua, se secó y se analizó para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina (R926853). Como alternativa, esta reacción se puede lograr tratando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1 equivalente) con 3-(tetrazol-5-il)anilina (3 equivalentes) en metanol:agua (1:1; v/v) a 60°C durante 2-3 horas o a temperatura ambiente durante 24 h para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,25 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 0,9 y 9 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 7,8 Hz); LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 292 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.133 2-cloro-N4-(4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina (R950297)

Una disolución de 3,4-dihidro-4-hidroxi-6-amino-2H-1-benzopirano y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina en MeOH se agitó durante 2 horas a 70°C. La mezcla se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró para dar 2-cloro-N4-(4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina como un sólido marrón pálido. LCMS: pureza: 99,3%; MS (m/e): 296,1 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.134 2-cloro-N4-(4-metoxicarboniletelenoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina (R950375)

Una disolución de ácido 3-(p-aminofenil)-propiónico y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina en MeOH se agitó durante 2 horas a 70°C. La mezcla se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró para dar 2-cloro-N4-(4-metoxicarboniletelenoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina como un sólido marrón pálido. LCMS: pureza: 93,3%; MS (m/e): 311,98 (M<sup>+</sup>).

#### 7.1.135 2-cloro-N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina (R950298)

Una disolución de 3-carboxi-4-hidroxianilina y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina en MeOH se agitó durante 2 horas a 70°C. La mezcla se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró para dar 2-cloro-N4-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina como un sólido marrón pálido. LCMS: pureza: 87,4%; MS (m/e): 284,1 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.136 2-cloro-N4-(4-trifluorometil-3-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina (R950390)

Una disolución de 4-trifluorometil-3-metoxicarbonilanilina y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina en MeOH se agitó durante 2 horas a 70°C. La mezcla se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró para dar 2-cloro-N4-(4-trifluorometil-3-metoxicarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina como un sólido marrón pálido. LCMS: pureza: 96,4%; MS (m/e): 366,34 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.137 2-cloro-N4-(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina (R950369)

Una disolución de 3-metilcarbonilanilina y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina en MeOH se agitó durante 2 horas a 70°C. La mezcla se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró para dar 2-cloro-N4-(3-metilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina como un sólido marrón pálido. LCMS: pureza: 99,1%; MS (m/e): 266,12 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.138 2-cloro-N4-(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina (R950370)

Una disolución de 3-fenilcarbonilanilina y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina en MeOH se agitó durante 2 horas a 70°C. La mezcla se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró para dar 2-cloro-N4-(3-fenilcarbonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina como un sólido marrón pálido. LCMS: pureza: 78,5%; MS (m/e): 328,16 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.139 2-cloro-N4-(3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina

Una disolución de 3-nitroanilina y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina en MeOH se agitó durante 2 horas a 70°C. La mezcla se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró para dar 2-cloro-N4-(3-nitrofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina como un sólido marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 10,34 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,66-8,29 (m, 4H).

#### 7.1.140 2-cloro-N4-(3-hidroximetilen-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina (R950384)

Una disolución de 3-hidroximetilen-4-metoxianilina y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina en MeOH se agitó durante 2 horas a 70°C. La mezcla se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró para dar 2-cloro-N4-(3-hidroximetilen-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina como un sólido marrón pálido. LCMS: pureza: 91,8%; MS (m/e): 266,03 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.1.141 2-cloro-N4-(3-amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina (R950387)

Una disolución de 3-amino-4-etoxianilina y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina en MeOH se agitó durante 2 horas a 70°C. La mezcla se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró para dar 2-cloro-N4-(3-amino-4-etoxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina como un sólido marrón pálido. LCMS: pureza: 93,2%; MS (m/e): 252,06 (MH<sup>+</sup>).

## 7.2 Síntesis de aminas y precursores de aminas



**7.2.1 5-Amino-2-(2-hidroxi-etileno)piridina**

Una disolución metanólica (50 ml) de 2-(2-hidroxi-etileno)-5-nitropiridina (0,5 g) se hidrogenó en presencia de Pd/C (10%; 0,05 g) usando un balón lleno de hidrógeno durante 2 h. Después de filtrar a través de una almohadilla de celite y lavar con metanol, la disolución se concentró para dar la 5-amino-2-(2-hidroxi-etileno)piridina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 2,7 y 8,1 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,36 (m, 2H), 3,89 (m, 2H).

**7.2.2 4-cloro-3-metoxianilina**

De la misma manera que para la preparación de 5-amino-2-(2-hidroxi-etileno)piridina, la hidrogenación de 4-cloro-3-metoxinitrobenzoceno dio 4-cloro-3-metoxianilina. LCMS: pureza: 98%; MS: 199 (M+ acetonitrilo).

**7.2.3 2-[5-Amino-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetamida**

De la misma manera que para la preparación de 5-amino-2-(2-hidroxi-etileno)piridina, la hidrogenación de 2-[1,3-benzoxazol-2-oxo-5-nitro-3(2H)-il]acetamida dio 2-[5-amino-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetamida. LCMS: pureza: 96%; MS: 208 (MH<sup>+</sup>).

**7.2.4 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

La 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se preparó mediante nitración de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina según la siguiente referencia: Grunewald, Gary L.; Dahanukar, Vilas H.; Caldwell, Timothy M.; Criscione, Kevin R.; Journal of Medicinal Chemistry (1997), 40(25), 3997-4005.

**7.2.5 2-(t-Butoxicarbonil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

Una mezcla de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,55g, 3,1 mmoles), bicarbonato de di-t-butilo (0,70 g, 3,2 mmoles), trietilamina (1,0 ml, 7,7 mmoles) en diclorometano (8 ml) se agitó a rt durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se agitó durante 1 h. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. La concentración de la fase orgánica dio 2-(t-butoxicarbonil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03-7,95 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,66 (s, 2H), 3,68 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,92 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,49 (s, 9H).

**7.2.6 2,3-Dihidro-6-nitro-4-bencipiranona**

Se disolvió ácido 3-(p-nitrofenil)-propiónico en ácido sulfúrico concentrado y se trató con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. La filtración dio 2,3-dihidro-6-nitro-4-bencipiranona como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 8,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

**7.2.7 3,4-Dihidro-4-hidroxi-6-amino-2H-1-benzopirano**

Una mezcla de 2,3-dihidro-6-nitro-4-bencipiranona y Pd/C (10%) en MeOH se hidrogenó a 22°C durante 3 horas (40 psi). La mezcla se filtró y se concentró hasta sequedad para dar 3,4-dihidro-4-hidroxi-6-amino-2H-1-benzopirano como un aceite marrón. RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 6,40-6,56 (m, 3H), 5,05 (bs, 1H), 4,45 (bs, 1H), 3,94-4,09 (m, 2H), 1,76-1,98 (m, 2H).

**7.2.8 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina (R950287)**

Una disolución de 2-cloro-5-etoxicarbonil-N4-(3,4-etilendioxifenil)-2,4-pirimidinamina en EtOH se trató con una disolución acuosa al 25% de NH<sub>3</sub>. La mezcla se agitó durante 30 min a 100°C y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina como un sólido blanco. LCMS: pureza: 92,3%; MS (m/e): 317,28 (MH<sup>+</sup>, 100).

**7.2.9 3-(N-morfolinocarbonil)anilina**

A una disolución a 0°C de cloruro de 3-nitrobenzoilo (0,50 g, 2,7 mmoles) y piridina (0,27 ml, 3,2 mmoles) en diclorometano anhidro (15 ml) se añadió morfolina (0,28 ml, 3,2 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 20 h. Los disolventes se eliminaron a vacío, y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1N. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La eliminación de los disolventes a vacío proporcionó 1-(N-morfolinocarbonil)-3-nitrobenzoceno, que se usó sin purificación adicional.

Una mezcla de 1-(N-morfolinocarbonil)-3-nitrobenzoceno (0,64 g) y Pd al 10% sobre carbón activado (60 mg) en metanol desgasificado (65 ml) se agitó en un balón de H<sub>2</sub> durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un auxiliar de la filtración de Celite® y después se concentró a presión reducida para dar 3-(N-morfolinocarbonil)anilina con rendimiento cuantitativo. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,19-7,14 (m, 1H), 6,75-6,69 (m, 3H), 3,58-3,7 (m, 10H).

**7.2.10 3-(N-propilcarbonil)anilina**

De la misma manera que para la preparación de 3-(N-morfolinocarbonil)anilina, se hicieron reaccionar cloruro de 3-nitrobenzoilo y n-propilamina para preparar 1-[(N-propilamino)carbonil]-3-nitrobenzoceno, que sufrió hidrogenación para dar 3-(N-propilcarbonil)anilina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,78 (ddd, 1H, J = 1,2, 2,4, y 7,5 Hz), 6,10 (bs, 1H), 3,58-3,53 (bs, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

**7.2.11 3-[4-(Etoxicarbonil)-piperidinocarbonil]anilina**

De la misma manera que para la preparación de 3-(N-morfolinocarbonil)anilina, se hicieron reaccionar cloruro de 3-nitrobenzoilo e isonipeotato de etilo para preparar 1-[4-(etoxicarbonil)piperidinocarbonil]-3-nitrobenzoceno, que sufrió hidrogenación para dar 3-[4-(etoxicarbonil)piperidinocarbonil]anilina.

**7.2.12 3-(N-metilcarbonil)anilina**

De la misma manera que para la preparación de 3-(N-morfolinocarbonil)anilina, se hicieron reaccionar cloruro de 3-nitrobenzoilo e hidrocloreto de metilamina para preparar 1-[(N-metilamino)carbonil]-3-nitrobenzoceno, que sufrió hidrogenación para dar 3-(N-metilcarbonil)anilina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,05 (bs, 1H), 3,84 (bs, 2H), 2,99 (d, 3H, J = 4,8 Hz).

**7.2.13 7-Amino-1-tetralona**

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de 7-nitro-1-tetralona para preparar 7-amino-1-tetralona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,1 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,61 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,14-2,04 (m, 2H).

**7.2.14 7-Amino-2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de 2-(t-butoxicarbonil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para preparar 7-amino-2-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 6,44 (bs, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,63-3,48 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 1,45 (s, 9H).

**7.2.15 7-Amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para preparar 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,35 (bs, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,05 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,78 (t, 2H, J = 6,6 Hz).

**7.2.16 2-(3-aminofenoxi)-N,2-dimetilpropanamida**

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de N,2-dimetil-2-(3-nitrofenoxi)propanamida para preparar 2-(3-aminofenoxi)-N,2-dimetilpropanamida. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,03 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,71 (bs, 1H), 6,39 (dd, 1H, J = 1,2 y 6,9 Hz), 6,29 (dd, 1H, J = 2,4 y 9,6 Hz), 6,25-6,22 (m, 1H), 2,86 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 2,86 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 1,50 (s, 6H).

**7.2.17 2-(3-aminofenoxi)-2-metilpropanato de etilo**

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanato de etilo para preparar 2-(3-aminofenoxi)-2-metilpropanato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,99 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 6,32 (dt, 1H, J = 1,2 y 7,2 Hz), 6,24-6,18 (m, 2H), 4,23 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,58 (s, 6H), 1,24 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

**7.2.18 N-metil-2-(5-amino-2-metilfenoxi)acetamida**

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de N-metil-2-(2-metil-5-nitrofenoxi)acetamida para preparar N-metil-2-(5-amino-2-metilfenoxi)acetamida. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 6,86 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,32-6,25 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

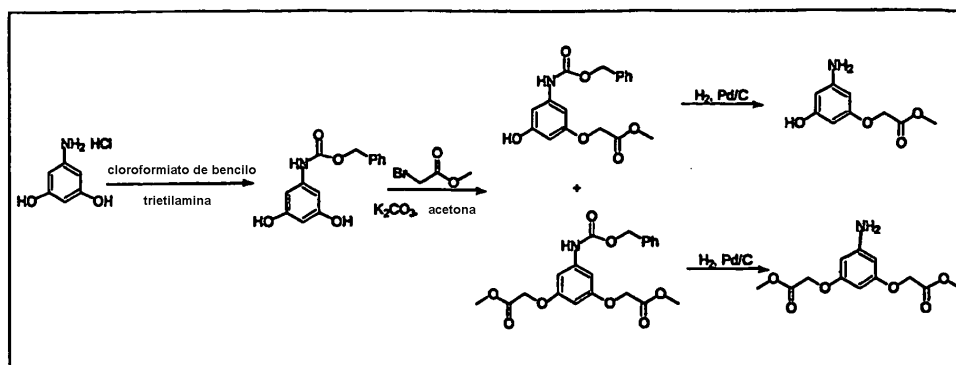
**7.2.19 6-Amino-2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol**

El 6-amino-2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol se preparó según la siguiente referencias:

1. Adams, Richard E.; Press, Jeffery B.; Deegan, Edward G.; Synthetic Communications (1991), 12 (5), 675-681.

2. Boger, Dale L.; Yun, Weiya; Han, Nianhe; Johnson, Douglas S.; *Biorganic & Medicinal Chemistry* (1995), 3(6), 611-621

### 7.2.20 Preparación de 3-hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno)anilina y 3,5-bis(metoxicarbonilmetileno)anilina



5

#### N-(3,5-dihidroxifenil)carbamato de bencilo

A una mezcla de 5-aminobenceno-1,3-diol (0,60 g, 3,7 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (1,4 g, 16 mmoles) en THF/agua (15 ml, 1:1 v/v) se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (1,6 ml, 11 mmoles). Después de 3 h a rt, el THF se eliminó a vacío y la capa acuosa que queda se extrajo con acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó N-(3,5-dihidroxifenil)carbamato de bencilo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,42-7,25 (m, 5H), 6,46 (d, 2H,  $J = 2,4$  Hz), 5,97-5,94 (m, 1H), 5,14 (s, 2H).

10

#### N-[3-hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno)fenil]carbamato de bencilo y N-[3,5-bis(metoxicarbonilmetileno)fenil]carbamato de bencilo.

De la misma manera que para la preparación de 4-nitrofenoxiacetato de etilo, se hicieron reaccionar N-(3,5-dihidroxifenil)carbamato de bencilo y bromoacetato de metilo para dar una mezcla de N-[3-hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno)fenil]carbamato de bencilo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,62 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (t, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 5,93 (t, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 5,10 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), y N-[3,5-bis(metoxicarbonilmetileno)fenil]carbamato de bencilo, RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38-7,32 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (d, 2H,  $J = 1,8$  Hz), 6,19 (t, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 5,16 (s, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,78 (s, 6H), que se separaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

15

20

#### 3-Hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno)anilina

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de N-[3-hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno)fenil]carbamato de bencilo para preparar 3-hidroxi-5-(metoxicarbonilmetileno)anilina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5,87-5,80 (m, 2H), 5,78-5,72 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

25

#### 3,5-Bis(metoxicarbonilmetileno)anilina

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de N-[3,5-bis(metoxicarbonilmetileno)fenil]carbamato de bencilo para preparar 3,5-bis(metoxicarbonilmetileno)anilina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5,92 (d, 2H,  $J = 2,4$  Hz), 5,83 (t, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 4,58 (s, 4H), 3,78 (s, 6H).

30

#### 7.2.21 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina (R950287)

Una disolución de 2-cloro-5-etoxicarbonil-N4-(3,4-etilendioxifenil)-2,4-pirimidinamina en EtOH se trató con una disolución acuosa al 25% de  $\text{NH}_3$ . La mezcla se agitó durante 30 min a  $100^\circ\text{C}$ , y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina como un sólido blanco. LCMS: pureza: 92,3%; MS (m/e): 317,28 ( $\text{MH}^+$ , 100).

35

#### 7.2.22 Etil 6-Nitro-3-carboxi-4H-imidazo[5,1-c]-1,4-benzoxazina

Se preparó según *J. of Heterocyclic Chemistry*, 26, 205, (1989)

#### 7.2.23 Etil 6-Amino-3-carboxi-4H-imidazo[5,1-c]-1,4-benzoxazina

Etil 6-Nitro-3-carboxi-4*H*-imidazo[5,1-*c*]-1,4-benzoxazina se redujo mediante agitación en MeOH a 40 p.s.i. de H<sub>2</sub> con 20 por ciento en peso de Pd al 10%/C (Degussa) durante 1 h, después se filtró y el disolvente se evaporó. El compuesto se purificó directamente mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para dar Etil 6-Amino-3-carboxi-4*H*-imidazo[5,1-*c*]-1,4-benzoxazina. <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,41 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,28 ((s, 2H), 4,23 (q, 2H, J=6,2 Hz), 1,27 (t, 2H, J=6,2 Hz) pureza 92% MS (m/e): 232 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.2.24 6-Amino-3,3-dimetil-1,4-benzoxazina

Una mezcla de 15 g de 2-amino-4-nitrofenol y 40 g de Boc<sub>2</sub>O en 300 ml de CHCl<sub>3</sub> se puso a reflujo toda la noche, se filtró, y el filtrado se evaporó hasta casi sequedad. El residuo se trituró con hexanos, se recogió mediante filtración por succión, y se secó para dar 2-N-Boc-amino-4-nitrofenol. El 2-N-Boc-amino-4-nitrofenol se puso a reflujo en acetona con 15,6 ml de 1-cloro-2-metilpropeno y 25 g de carbonato de potasio toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo derretido, el sólido se recogió mediante filtración por succión y se lavó con agua. El sólido se disolvió en EtOAc, y la parte orgánica se lavó con disolución al 10% de NaOH, con agua, después con salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El orgánico se filtró para eliminar el agente secante y se evaporó para dar 18 g de 1-(2-N-Boc-amino-4-nitrofenoxi)-2-metil-2-propeno. Se agitaron 7,8 g de 1-(2-N-Boc-amino-4-nitrofenoxi)-2-metil-2-propeno toda la noche en HCl metanólico en un matraz de fondo redondo con un tabique, y después se calentaron a 80°C con un condensador de reflujo adyacente, durante 10 minutos. La reacción se enfrió, y el metanol se eliminó mediante evaporación giratoria. El residuo se disolvió en 30 ml de HCl 4N, se transfirió a una nueva vasija para dejar atrás cualquier sólido no disuelto y se enfrió se enfrió hasta 0°C. Se añadieron gota a gota 1,83 g de NaNO<sub>2</sub> en 5 ml de agua, y la disolución se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. Se añadió lentamente, gota a gota, una disolución de 1,64 g de NaN<sub>3</sub> en 17 ml de agua, y la reacción se agitó 30 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración por succión, se lavó bien con agua y se secó en el embudo para dar 5,7 g de 1-(2-azido-4-nitrofenoxi)-2-metil-2-propeno. Se pusieron a reflujo 7 g de 1-(2-azido-4-nitrofenoxi)-2-metil-2-propeno en 300 ml de benceno toda la noche, se enfriaron y después se evaporaron. El producto bruto se recristalizó en EtOAc/Hexanos para dar 3-metil-6-nitro-azirino[2,1-*c*]-1,4-benzoxazina en dos cosechas con una masa combinada de 5,1. Se disolvió 1 g de 3-metil-6-nitro-azirino[2,1-*c*]-1,4-benzoxazina en 500 ml de MeOH/5% de THF, se añadieron 200 mg de Pd al 10%/C (Degussa), y la mezcla resultante se agitó a una atmósfera de 30 p.s.i. de H<sub>2</sub> durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de DCM/THF/MeOH y se cargó sobre una columna de SiO<sub>2</sub> de 5 cm por 20 cm con 3% de MeOH/DCM, y el compuesto se eluyó isocráticamente con una pequeña cantidad de presión positiva. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 590 mg de 6-amino-3,3-dimetil-1,4-benzoxazina. <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 6,30 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,08 (s, 6H) pureza 99% MS (m/e): 179 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.2.25 4-aminofenoxiacetato de etilo

##### 4-Nitrofenoxiacetato de etilo

Un matraz de reacción seco, equipado con un condensador de reflujo, una entrada de N<sub>2</sub> y una barra magnética agitadora, se cargó con 3-nitrofenol (76,45 g, 550 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (76,45 g, 550 mmoles) y acetona seca (500 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. A esto se añadió a temperatura ambiente bromoacetato de etilo (55,44 ml, 500 mmoles) a lo largo de un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 16 h, se enfrió y se vertió sobre agua con hielo (4 Kg). La disolución acuosa resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 500 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el disolvente se eliminó para obtener 103 g (92%) del 4-nitrofenoxiacetato de etilo deseado. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,72 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,23 (t, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 27,07 min.; pureza: 100%; MS: 267 (M+ acetonitrilo).

##### 4-Aminofenoxiacetato de etilo.

Una disolución de 4-nitrofenoxiacetato de etilo (15 g) en EtOH (400 ml) se hidrogenó a 40 PSI durante 40 minutos en presencia de Pd al 10%/C (1,5 g, 10% en peso). Después de filtrar a través de celite, el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 4-aminofenoxiacetato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,77 (d, 2H, 8,1 Hz), 6,60 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,50 (s, 2H), 4,24 (q, 2H), 1,24 (t, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 12,00 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 196 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.2.26 4-Aminofenoxiacetato de *terc*-butilo

##### 4-Nitrofenoxiacetato de *terc*-butilo.

De la misma manera que para la preparación de 4-nitrofenoxiacetato de etilo, se hicieron reaccionar 4-nitrofenol y bromoacetato de *terc*-butilo para preparar 4-nitrofenoxiacetato de *terc*-butilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,2 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,60 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

##### 4-aminofenoxiacetato de *terc*-butilo.

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de

4-nitrofenoxiacetato de terc-butilo para preparar 4-aminofenoxiacetato de terc-butilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,74 (d, 2H, J = 9 Hz), 6,62 (d, 2H, J = 9 Hz), 4,42 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); LCMS: tiempo de ret.: 16,35 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 224 (MH<sup>+</sup>).

### 7.2.27 3-Aminofenoxiacetato de etilo

#### 5 3-Nitrofenoxiacetato de etilo

De la misma manera que para la preparación de 4-nitrofenoxiacetato de etilo, se hicieron reaccionar 3-nitrofenol y bromoacetato de etilo para preparar 3-nitrofenoxiacetato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (dt, 1H, J = 1,2 y 8,7 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,27 (dt, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 4,70 (s, 2H), 4,29 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 1,30 (t, 3H, J = 6,9 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 27,28 min.; pureza: 96%.

#### 10 3-Aminofenoxiacetato de etilo

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de 3-nitrofenoxiacetato de etilo para preparar 3-aminofenoxiacetato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,05 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,30 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,29 (t, 3H, J = 6,9 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 10,69 min.; pureza: 96%, MS (m/e): 196 (MH<sup>+</sup>).

#### 15 7.2.28 2-(4-Aminofenoxi)propionato de (±)-etilo

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de (±)-2-(4-nitrofenoxi)propionato de etilo para preparar (±)-2-(4-aminofenoxi)propionato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,70 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,2 (bs, 2H), 1,45 (d, 3H), 1,22 (t, 3H).

### 7.2.29 3-Aminofenoxiacetamida de N-metilo

#### 20 3-Nitrofenoxiacetamida de N-metilo

Una mezcla de 3-nitrofenoxiacetato de etilo (9,12 g, 40 mmoles), hidrocloreto de metilamina (26,8 g, 400 mmoles) y diisopropiletilamina (35,5 ml, 200 ml) en MeOH (100 ml) se agitó en un vial de presión a 90°C durante 6 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (1 litro), el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener la N-metil-3-nitrofenoxiacetamida deseada (8 g, 95%). RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,1 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,4 Hz), 6,50 (bs, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,95 y 2,93 (2s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 17,54 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 211 (MH<sup>+</sup>).

#### N-metil-3-aminofenoxiacetamida

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, se llevó a cabo la hidrogenación de N-metil-3-nitrofenoxiacetamida (8 g, 39 mmoles) para dar la N-metil-3-aminofenoxiacetamida deseada (6 g, 86%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 6,99 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,37-6,25 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 19,80 min.; pureza: 100%.

### 7.2.30 2-Metoxicarbonil-5-aminobenzofurano (R926610)

#### 2-Metoxicarbonil-5-nitrobenzofurano (R926609)

A una suspensión de ácido 5-nitro-2-benzofurancarboxílico (5 g, 24,15 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) a 0°C se añadió DMF (0,100 ml) seguido de (COCl)<sub>2</sub> (2M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 36,23 ml, 72,46 ml) a lo largo de un período de 10 min. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h, y después a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente de la reacción se eliminó a presión reducida, se secó a alto vacío y se suspendió nuevamente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C, se añadió piridina (4,8 ml, 48,03 mmoles) seguido de MeOH (10 ml, exceso) y se agitó toda la noche. El tratamiento de extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el 2-metoxicarbonil-5-nitrobenzofurano esperado (R926609). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,66 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 2,4 y 9,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,65 (s, 1H), 4,01 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 26,94 min.

#### 2-Metoxicarbonil-5-aminobenzofurano (R926610)

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, la hidrogenación de 2-metoxicarbonil-5-nitrobenzofurano (2 g) en MeOH dio 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38 (bt, 2H), 6,90 (bd, 1H), 6,85 (bdd, 1H), 3,98 (s, 3H).

### 7.2.31 2-(2-Metil-5-nitrofenoxi)acetato de metilo

De la misma manera que para la preparación de 4-nitrofenoxiacetato de etilo, se hicieron reaccionar 2-metil-5-nitrofenol y bromoacetato de metilo para preparar 2-(2-metil-5-nitrofenoxi)acetato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ

7,80 (dd, 1H,  $J = 2,4$  y  $8,1$  Hz), 7,65 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 7,38 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 4,90 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

### 7.2.32 2-Metil-2-(3-nitrofenoxi)propanato de etilo

5 Una mezcla de 3-nitrofenol (0,50 g, 3,6 mmoles), bromodimacetato de etilo de etilo (0,64 g, 3,3 mmoles),  $K_2CO_3$  (1,3 g, 9,4 mmoles), yoduro de potasio (catalítico) en etanol absoluto (8 ml) se calentó a  $70^\circ C$  durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una disolución saturada de  $NaHCO_3$ , y se extrajo con diclorometano. El producto, 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanato de etilo, se obtuvo después de la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,85 (dt, 1H,  $J = 12$  y  $8,1$  Hz), 7,68 (t, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 7,40 (t, 1K,  $J = 8,4$  Hz), 7,19-7,13 (m, 1H), 4,26 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 1,64 (s, 6H), 1,26 (t, 3H,  $J = 7,21$ ),

### 10 7.2.33 N-Metil-2-(2-metil-5-nitrofenoxi)acetamida

De la misma manera que para la preparación de N-metil-3-nitrofenoxiacetamida, se hicieron reaccionar 2-metil-5-nitrofenoxiacetato de metilo e hidrocloreto de metilamina para preparar N-metil-2-(2-metil-5-nitrofenoxi)acetamida. RMN  $^1H$  ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,82 (dd, 1H,  $J = 2,4$  y  $8,1$  Hz), 7,69 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 7,40 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 4,66 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

### 15 7.2.34 N,2-Dimetil-2-(3-nitrofenoxi)propanamida

De la misma manera que para la preparación de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanato de etilo, se hicieron reaccionar 3-nitrofenol y N,2-dimetil-2-bromopropanamida (preparada según la siguiente referencia: Guziec, Frank S., Jr.; Torres, Felix F. Journal of Organic Chemistry (1993), 58(6), 1604-6) para preparar N,2-dimetil-2-(3-nitrofenoxi)propanamida. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,94 (dt, 1H,  $J = 1,2$  y  $8,1$  Hz), 7,78 (t, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 7,45 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,22 (ddd, 1H,  $J = 1,2, 2,4$ , y  $8,1$  Hz), 6,61 (bs, 1H), 2,89 (d, 3H,  $J = 5,1$  Hz), 1,55 (s, 6H).

### 20 7.2.35 4-Amino-[(1H,1,2,3,4-tetrazolil)metilenoxi]benceno

#### 4-Nitro-[(1H,1,2,3,4-tetrazol-5-il)metilenoxil]benceno

25 Una mezcla de 2-cianometoxi-4-nitrofenilo (5,8 g, 32,6 mmoles), azida sódica (6,3 g, 98,0 mmoles) y cloruro de amonio (8,5 g, 163,3 mmoles) se suspendió en DMF (100 ml) que contiene ácido acético (1 ml), y la mezcla se calentó a  $70^\circ C$ . Después de 17 h, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N (100 ml). El sólido, que precipitó de la mezcla de reacción, se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 x 20 ml) y después con hexano (30 ml), dando el compuesto 4-nitro-[(1H,1,2,3,4-tetrazol-5-il)metilenoxi]benceno (6,7 g, 99%) como un sólido naranja: RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,25 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 7,29 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 5,68 (s, 2H); ESI MS  $m/z$  220 [ $C_8H_7N_5O_3 - H$ ].

### 30 4-Amino-[(1H,1,2,3,4-tetrazolil)metilenoxi]benceno

Una mezcla de 4-nitro-[(1,2,3,4-tetrazol-5-il)metilenoxi]benceno (6,7 g, 30,4 mmoles) y 5% en peso de paladio sobre carbón (700 mg) suspendido en etanol/ácido clorhídrico concentrado (14:1, 150 ml) se hidrogenó en una vasija cerrada herméticamente, a 50 psi. La mezcla se agitó hasta que no se observó más captación de hidrógeno, después de lo cual la reacción se filtró a través de tierra de diatomeas con cloroformo, y el filtrado se concentró para dar producto bruto. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (7:2,5:0,5  $CHCl_3/CH_3OH/NH_4OH$ ) dio 4-amino-[(1H,1,2,3,4-tetrazolil)metilenoxi]benceno como un sólido marrón: RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  6,76 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,52 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 5,07 (s, 2H); ESI MS  $m/z$  190 [ $C_8H_9N_5O - H$ ].

### 35 7.2.36 4-Amino-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metilenoxi]-benceno

40 **4-Nitro-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metilenoxi]-benceno** y **4-Nitro-[(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metilenoxi]benceno**

Una mezcla de 4-nitro-[(1H,1,2,3,4-tetrazolil)metilenoxi]benceno (10,00 g, 45,2 mmoles), carbonato de cesio (22,09 g, 67,8 mmoles) y yoduro de metilo (7,70 g, 54,3 mmoles) en DMF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayoría de la DMF, y el residuo bruto se repartió entre cloroformo (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró para dar producto bruto como un sólido naranja. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (cloroformo) dio 4-nitro-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metilenoxi]-benceno: RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,26 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 7,31 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,15 (s, 3H); y 4-nitro-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metilenoxi]-benceno: RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,24 (d,  $J = 9,3$  Hz, 2H), 7,29 (d,  $J = 9,3$  Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,41 (s, 3H).

#### 4-Amino-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metilenoxi]-benceno

50 Una mezcla de 4-nitro-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metilenoxi]-benceno (3,60 g, 15,3 mmoles) y Pd al 5%/C (0,40 g)

en 14:1 etanol/ácido clorhídrico concentrado (75 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a 50 psi. Después de 4 h, no se observó captación adicional de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, los sólidos se lavaron con una disolución 6:3:1 de cloroformo/metanol/hidróxido de amonio concentrado, y el filtrado se concentró para dar 4-amino-[(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno]benceno bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (95:5 cloroformo/metanol): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,48 (br s, 2H), 6,79 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,55 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,10 (s, 3H).

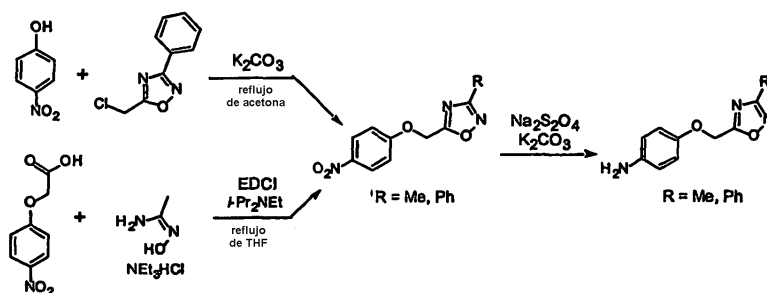
### 7.2.37 4-Amino-[(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno]benceno

Una mezcla de 4-nitro-[(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno]benceno (3,60 g, 15,3 mmoles) y Pd al 5%/C (0,40 g) en 14:1 etanol/ácido clorhídrico concentrado (75 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a 50 psi. Después de 3 h no se observó captación adicional de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, los sólidos se lavaron con 6:3:1 de cloroformo/metanol/disolución de hidróxido de amonio concentrado, y el filtrado se concentró para dar 4-amino-[(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metileno]benceno bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (95:5 cloroformo/metanol): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,80 (br s, 2H), 6,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,37 (s, 3H).

### 7.2.38 2-Etoxicarbonil-5-aminoindol (R926611)

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, la hidrogenación de 2-etoxicarbonil-5-nitroindol dio el 2-etoxicarbonil-5-aminoindol. LCMS: tiempo de ret.: 13,44 min.; pureza: 93%; MS (*m/e*): 205 (MH<sup>+</sup>).

### 7.2.39 5-[(4-Aminofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol



### Preparación de 5-[(4-(nitrofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

Se disolvieron 4-nitrofenol (0,36 g, 2,56 mmoles), 5-(clorometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (0,5 g, 2,56 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,39 g, 2,82 mmoles) en acetona anhidra (20 ml), y se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió, y el disolvente se eliminó a vacío. El sólido bruto formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 5-[(4-(nitrofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (0,70 g, 92%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,25 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 8,08 (dd, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 5,45 (s, 2H).

### Preparación de 5-[(4-aminofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

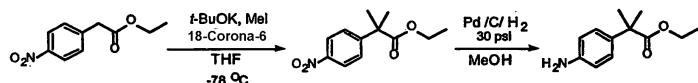
El 5-[(4-(nitrofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (0,5 g, 1,68 mmoles) se disolvió en metanol:cloruro de metileno (1:1) (120 ml). Se añadió gota a gota disolución acuosa de (15 ml) hidrosulfito de sodio (0,88 g, 5,05 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,70 g, 5,06 mmole) en nitrógeno durante 10 min. Se dejó agitar los contenidos a temperatura ambiente. Después de consumir el material de partida, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua hasta que se formó la capa homogénea. La capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo y cloruro de metileno. Las capas orgánicas turbias se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. La purificación del concentrado sólido mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó 5-[(4-aminofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (0,23g, 51%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 3H), 6,87 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,64 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 5,26 (s, 2H), 3,49 (br s, 2H).

### Preparación de 5-[(4-Nitrofenoxi)metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol

Una mezcla de ácido 4-nitrofenoxiacético (2,25 g, 11,4 mmoles), oxima de la acetamida, hidrocloreto de trietilamina (3,85 g, 27,62 mmoles), EDCI.HCl (4,37 g, 22,79 mmoles) y diisopropiletilamina (7,42 g, 57,40 mmoles) en THF anhidro (250 ml) se puso a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción no homogénea de color marrón se paralizó con agua, y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La eliminación del disolvente y la purificación mediante purificación cromatográfica proporcionó 5-[(4-(nitrofenoxi)metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol (1,62 g, 60%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,24 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,08 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 5,36 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

**Preparación de 5-[(4-aminofenoxi)metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol**

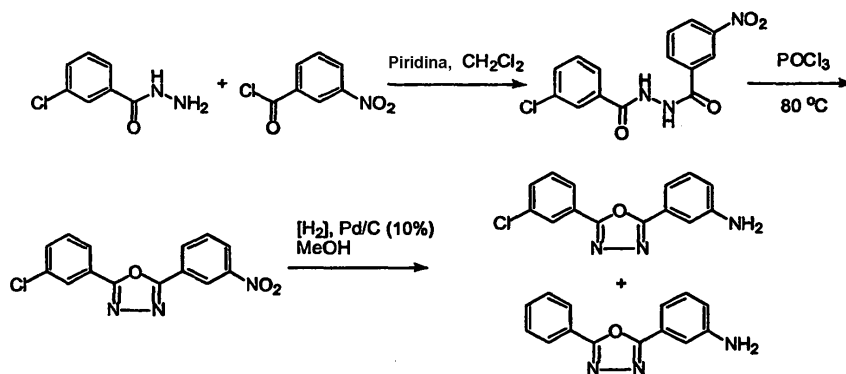
De la misma manera que para la preparación de 5-[(4-aminofenoxi)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol, se hizo reaccionar 5-[(4-nitrofenoxi)metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol con disolución acuosa de hidrosulfito de sodio y  $K_2CO_3$  para preparar 5-[(4-aminofenoxi)metil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,63 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,15 (s, 2H), 3,38 (br s, 2H), 2,41 (s, 3H).

**7.2.40. 2-(4-Aminofenil)-2-metilpropionato de etilo****2-Metil-2-(4-nitrofenil)propionato de etilo**

Un matraz de reacción seco cargado con 4-nitrofenilacetato de etilo (5,0 g, 23,89 mmoles), yodometano (8,48 g, 3,72 ml, 59,74 mmoles), 18-corona-6 (1,57 g, 5,93 mmoles) en THF seco (200 ml) se enfrió hasta  $-78^\circ C$  en atmósfera de nitrógeno. Mientras se agita los contenidos, se añadió *t*-BuOK (5,90 g, 52,57 mmoles) en porciones. El precipitado violeta resultante se agitó a  $-78^\circ C$  durante 2 h, y se permitió que los contenidos se calentasen hasta la temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. En este tiempo, nuevamente los contenidos se enfriaron hasta  $-78^\circ C$ , se añadió sucesivamente otra porción de yodometano, *t*-BuOK, y 18-corona-6, y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. La reacción se paralizó con  $NH_4Cl$  saturado ac. (75 ml), la mezcla homogénea resultante se extrajo con éter (4 x 200 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con 1% de EtOAc/hexanos para dar 2-metil-2-(4-nitrofenil)propionato de etilo como un aceite amarillo pálido (2,38, 42%). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,17 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,12 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 1,60 (s, 6H), 1,17 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

**2-(4-aminofenil)-2-metilpropionato de etilo**

De la misma manera que para la preparación de 4-aminofenoxiacetato de etilo, la hidrogenación de 2-metil-2-(4-nitrofenil)propionato de etilo proporcionó 2-(4-aminofenil)-2-metilpropionato de etilo. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,16 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,63 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,09 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,62 (br s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,17 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

**7.2.41 Anilinas sustituidas con restos de 1,3,4-oxadiazol****N'1-(3-Clorobenzoil)-3-nitrobenceno-1-carbohidrazida**

A una disolución de 3-clorobenzohidrazida (1 equivalente) y piridina (2 equivalentes) en  $CH_2Cl_2$  a  $0^\circ C$  se añadió a disolución en  $CH_2Cl_2$  de cloruro de 3-nitrobenzoilo (1 equivalente), y se agitó a  $0^\circ C$  durante 1 h, y después a temperatura ambiente toda la noche. La disolución resultante se concentró y se diluyó con agua, se basificó con  $NaHCO_3$ , el sólido se filtró, se lavó con agua, se secó y se analizó para obtener N'1-(3-clorobenzoil)-3-nitrobenceno-1-carbohidrazida. RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,99 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,73 (bs, 1H), 8,43 (bdd, 1H, J = 12 y 8,1 Hz), 8,33 (bdd, 1H, J = 8,4 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,67 (bdd, 1H, J = 1,2 y 8,1 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 7,8 Hz); LCMS: pureza: 85%; MS (m/e): 320 ( $MH^+$ ).

**[2-(3-Clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno**

Una suspensión de N'1-(3-clorobenzoil)-3-nitrobenceno-1-carbohidrazida (0,321 g) en  $POCl_3$  (3 ml) se agitó a  $90^\circ C$  durante 24 h. La disolución transparente resultante se paralizó con agua con hielo, el sólido obtenido se filtró, se lavó



con agua, se secó y se analizó para dar [2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,86 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 8,59 (dt, 1H, J = 1,8 y 8,4 Hz), 8,48 (m, 1H), 8,25 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 8,16 (dt, 1H, J = 1,2 y 7,5 Hz), 7,93 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,75 (m, 1H), 7,66 (t, 1H, J = 7,5 Hz), LCMS: pureza: 86%; MS (m/e): 302 (MH<sup>+</sup>).

#### Reducción de [2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno

5 La hidrogenación de [2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno (0,2 g) usando Pd al 10%/C (0,04 g) en MeOH (200 ml) a 15 PSI durante 1 h dio una mezcla de dos productos, a saber, 3-amino-[2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]benceno y 3-amino-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)benceno, que se separaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando n-hexanos y después n-hexanos: 5-10% de EtOAc como sistema disolvente. 3-Amino-[2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]benceno: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,08 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,10 (m, 1H); LCMS: pureza: 82%; MS (m/e): 272 (MH<sup>+</sup>). 3-Amino-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-il)benceno: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,13 (m, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H, J = 1,5 y 8,1 Hz); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 238 (MH<sup>+</sup>).

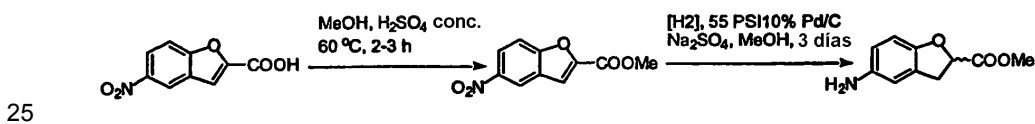
#### N<sup>1</sup>-(Etoxicarbonilmetilencabonil)-3-nitrobenceno-1-carbohidrazida

15 De la misma manera que para la preparación de N<sup>1</sup>-(3-clorobenzoil)-3-nitrobenceno-1-carbohidrazida, la reacción de cloruro de 3-nitrobenzoilo con etoxicarbonilmetilencarbohidrazida dio N<sup>1</sup>-(etoxicarbonilmetilencabonil)-3-nitrobenceno-1-carbohidrazida. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,74 (m, 1H), 8,44 (dd, 1H, 1,8 y 8,1 Hz), 8,25 (bd, 1H, J = 8,4 Hz), 7,76 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 4,22 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 3,44 (bs, 2H), 1,29 (t, 3H, J = 6,8 Hz); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 296 (MH<sup>+</sup>).

#### [2-(Etoxicarbonilmetilen)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno

20 De la misma manera que para la preparación de [2-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno, la reacción de POCl<sub>3</sub> con N<sup>1</sup>-(etoxicarbonilmetilencabonil)-3-nitrobenceno-1-carbohidrazida dio [2-(etoxicarbonilmetilen)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 8,42 (m, 2H), 7,74 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,27 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,08 (s, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 278 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.2.42 Síntesis de (±)-5-Amino-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonil)benzofurano



#### 2-Metoxicarbonil-5-nitrobenzofurano

30 Una mezcla de 2-carboxi-5-nitrobenzofurano (2,0 g), MeOH (10 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (2,1 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 60°C durante 3 h. Al enfriar hasta la temperatura ambiente, se paralizó con agua con hielo y se basificó con cuidado con adición de NaHCO<sub>3</sub>. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua, se secó y se analizó para dar 2-metoxicarbonil-5-nitrobenzofurano. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,66 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 2,4 y 9,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,65 (s, 1H), 4,01 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 222 (MH<sup>+</sup>).

#### (±)-5-Amino-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonil)benzofurano

35 Una suspensión de 2-metoxicarbonil-5-nitrobenzofurano (2,0 g), Pd al 10%/C (2,0 g), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,0 g) en MeOH (500 ml) se hidrogenó a 55 PSI durante 3 días. La disolución resultante se filtró a través de una almohadilla de celite, se concentró y se cromatografió usando n-hexanos y después 10%, 20% de EtOAc/n-hexanos para dar (±)-5-amino-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonil)benzofurano. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,69 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 1,8 y 7,5 Hz), 5,14 (dd, 1H, J = 6,6 y 7,2 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H, J = 10,5 y 10,8 Hz), 3,26 (dd, 1H, J = 7,2 y 6,6 Hz); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 194 (MH<sup>+</sup>).

#### 7.2.43 3-[1-Bis(etoxicarbonil)etoxi]anilina

40 Preparación de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo

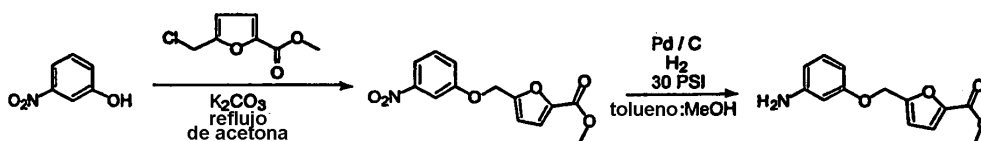
45 Se añadió 2-bromo-2-metilmalonato de dietilo (1,0 g, 3,95 mmoles) a una suspensión agitada de fluoruro de potasio (0,57 g, 9,8 mmoles) en DMF seca (5 ml). Después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente, se añadió 3-nitrofenol (0,55 g, 3,95 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH 1N ac. (2 X 75 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a vacío para dar 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo (0,89 g, 80%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 7,82 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 4,28 (qt, 4H, J = 7,0 Hz), 1,81 (s, 3H), 1,26 (t, 6H, J = 7,0

Hz).

#### Preparación de 3-[1-Bis(etoxicarbonil)etoxi]anilina

Se disolvió 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo (0,75 g, 2,40 mmoles) en tolueno:etanol (1:1, 100 ml), se transfirió a una botella de agitación Parr que contiene Pd/C (0,15 g) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (5,0 g) en presencia de atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se trató con hidrógeno (30 PSI) hasta la desaparición del 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo (2 h). La mezcla se filtró a través de celite, se cubrió con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, seguido del lavado de la almohadilla de celite con EtOAc. El filtrado se concentró y se secó a vacío para dar 3-[1-bis(etoxicarbonil)etoxi]anilina con rendimiento cuantitativo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,98 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,37-6,28 (m, 3H), 4,26 (qt, 4H, J = 7,0 Hz), 3,65 (br s, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,24 (t, 6H, J = 7,0 Hz).

#### 7.2.44 Preparación de 4-(4-aminofenoximetil)-2-metoxicarbonil-furano



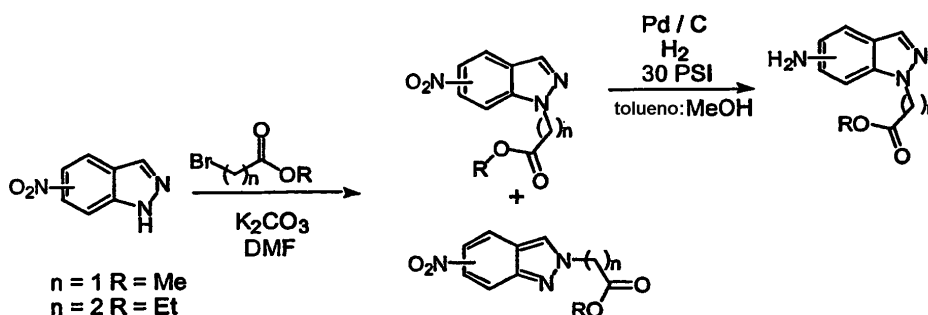
#### Preparación de 4-(4-nitrofenoximetil)-2-metoxicarbonil-furano

Se puso a refluxo 3-nitrofenol (1,0 g, 7,19 mmoles), 5-(clorometil)-2-furoato de metilo (1,38 g, 7,90 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (1,19 g, 8,60 mmoles) en acetona (30 ml) durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire toda la noche para dar 1,81 g (90%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,13 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

#### Preparación de 4-(4-aminofenoximetil)-2-metoxicarbonil-furano

De la misma manera que para la reducción de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo, se redujo 4-(4-nitrofenoximetil)-2-metoxicarbonil-furano para proporcionar 4-(4-aminofenoximetil)-2-metoxicarbonil-furano. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,37-6,27 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

#### 7.2.45 Preparación de 6-amino-1-(metoxicarbonil)metilindazolina



#### 25 Preparación de 1-(metoxicarbonil)metil-6-nitroindazolina

A una disolución de 6-nitroindazolina (2,0 g, 12,25 mmoles) en DMF seca se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (1,84 g, 13,31 mmoles) y 2-bromoacetato de metilo (2,04 g, 13,33 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se paralizó con agua, y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua en exceso, y se secó al aire. El sólido amarillo recogido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de disolventes en gradiente para producir dos productos. Se recogió el producto deseado (1,12 g, 41%) con un valor de R<sub>f</sub> elevado en la TLC en 30% de EtOAc : hexanos.

De la misma manera que para la reducción de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo, se redujo 1-(metoxicarbonil)metil-6-nitro-indazolina para dar 6-amino-1-(metoxicarbonil)metilindazolina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,73 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,49 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,8 Hz), 6,39 (s, 1H), 5,34 (br s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

**Preparación de 1-(metoxicarbonil)metil-5-nitroindazolina**

De la misma manera que para la preparación de 1-(metoxicarbonil)metil-6-nitroindazolina, se preparó 1-(metoxicarbonil)metil-5-nitroindazolina mediante alquilación de 5-nitroindazolina con 2-bromoacetato de metilo en presencia de  $K_2CO_3$ . El producto deseado (1,34 g, 46%) con valor de  $R_f$  elevado en la TLC en 30% de EtOAc : hexanos se recogió mediante purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,75 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 8,26 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,22 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

**Preparación de 5-amino-1-(metoxicarbonil)metilindazolina**

De la misma manera que para la reducción de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo, se redujo 1-(metoxicarbonil)metil-5-nitroindazolina para proporcionar 5-amino-1-(metoxicarbonil)metilindazolina. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,84 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 5,09 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

**Preparación de 1-(2-etoxicarboniletil)-6-nitroindazolina**

De la misma manera que para la preparación de 1-(metoxicarbonil)metil-6-nitroindazolina, se preparó 1-(etoxicarbonil)etil-6-nitroindazolina mediante alquilación de 6-nitroindazolina con 3-bromopropionato de etilo en presencia de  $K_2CO_3$ . El producto deseado (58%) con valor de  $R_f$  elevado en la TLC en 30% de EtOAc : Hexanos se recogió mediante purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,49 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,74 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,09 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,18 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

**Preparación de 6-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina**

De la misma manera que para la reducción de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo, se redujo 1-(2-etoxicarboniletil)-6-nitroindazolina para proporcionar 6-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,81 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,60 (app s, 1H), 6,55 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 4,51 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 4,11 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,52 (br s, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,18 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

**Preparación de 1-(2-etoxicarboniletil)-5-nitroindazolina**

De la misma manera que para la preparación de 1-(metoxicarbonil)metil-5-nitroindazolina, se preparó 1-(etoxicarbonil)etil-5-nitroindazolina mediante alquilación de 5-nitroindazolina con 3-bromopropionato de etilo en presencia de  $K_2CO_3$ . El producto deseado (43%) con valor de  $R_f$  elevado en la TLC en 30% de EtOAc : Hexanos se recogió mediante purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,70 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,27 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,70 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,07 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,01 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,16 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

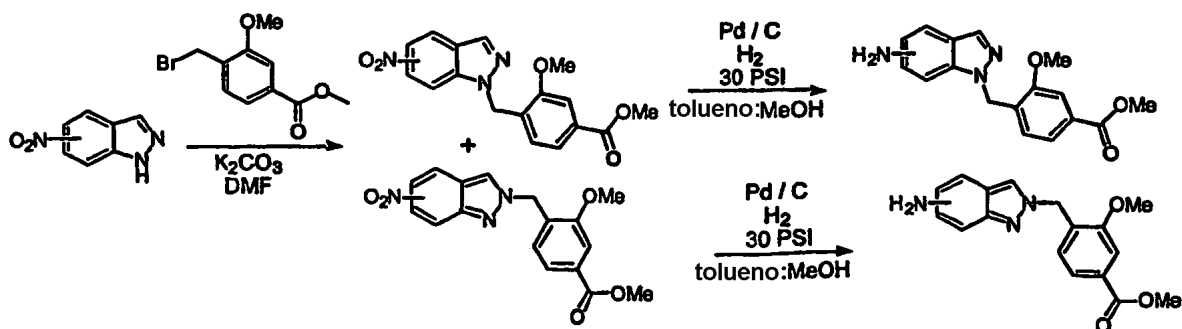
**Preparación de 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina**

De la misma manera que para la reducción de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo, se redujo 1-(2-etoxicarboniletil)-5-nitroindazolina para proporcionar 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 4,59 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,08 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,02 (br s, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,16 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

**Preparación de 5-amino-2-metilindazolina**

De la misma manera que para la reducción de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo, se redujo 2-metil-5-nitroindazolina comercialmente disponible para proporcionar 5-amino-2-metilindazolina. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,13 (s, 3H), 3,85 (br s, 2H).

**40 7.2.46 Preparación de 3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-1-il)metil]benzoato de metilo**



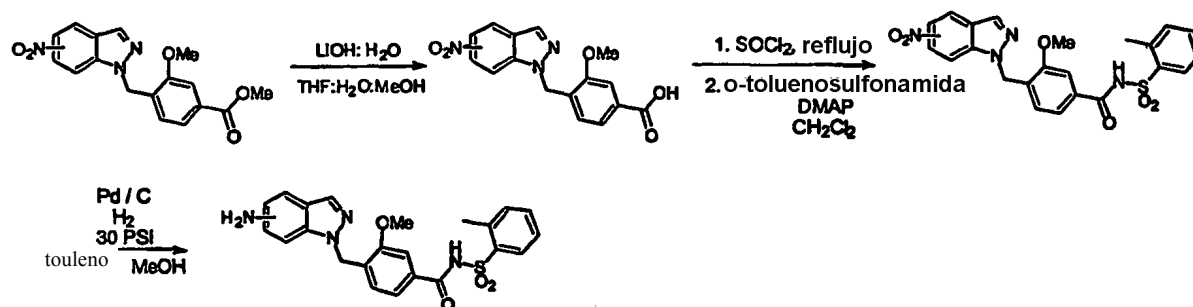
#### Preparación de 4-[(6-aminoindazol-1-il)metil]benzoato de metilo

De la misma manera que para la reducción de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo, se redujo 3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-1-il)metil]benzoato de metilo para proporcionar 4-[(6-aminoindazol-1-il)metil]benzoato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 5,50 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (br s, 2H).

#### Preparación de 4-[(6-aminoindazol-2-il)metil]benzoato de metilo

De la misma manera que para la reducción de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo, se redujo 3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-2-il)metil]benzoato de metilo para proporcionar 4-[(6-aminoindazol-2-il)metil]benzoato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,81 (app s, 1H), 6,58 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,8 Hz), 5,53 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

#### 7.2.47 Preparación de 6-amino-1-[2-metoxi-4-(o-toluil sulfonamidocarboxi)-bencil]indazolina



De la misma manera que para la preparación de 1-(metoxicarbonil)metil-6-nitro-indazolina, se preparó 3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-1-il)metil]benzoato de metilo mediante alquilación de 6-nitroindazolina con (4-bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El producto deseado (48%) con valor de R<sub>f</sub> elevado en la TLC en 30% de EtOAc : hexanos se recogió mediante purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,50 (d, 1H, J=1,7 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,70 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). R<sub>f</sub> bajo: **3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-2-il)metil]benzoato de metilo**: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,68 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H, J=1,8 y 9,0 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 5,69 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

#### Preparación de 6-nitro-1-[2-metoxi-4-(o-toluil sulfonamidocarboxi)-bencil]indazolina

La hidrólisis del éster de 3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-1-il)metil]benzoato de metilo en presencia de LiOH:H<sub>2</sub>O produjo el ácido correspondiente. El ácido (1,65 g, 5,04 mmoles) así formado se convirtió en el cloruro de ácido haciéndolo reaccionar con SOCl<sub>2</sub> (3,68 ml, 50,45 mmoles) a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. Al concentrado de cloruro de ácido disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (75 ml), se añadieron sucesivamente o-toluilbencenosulfonamida (0,95 g, 5,54 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (0,67 g, 5,54 mmoles) a temperatura ambiente, y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc (700 ml) y se trató sucesivamente con HCl 2 N (2 X 100 ml), agua (150 ml) y salmuera (100 ml). El tratamiento habitual y la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el producto (1,57 g, 64%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,95-7,91 (m, 2H),

7,50 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,46-7,27 (m, 4H), 6,92 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,76 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

#### Preparación de 6-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)-bencil]indazolina

De la misma manera que para la reducción de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)malonato de dietilo, se redujo 6-nitro-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)bencil]indazolina para proporcionar 6-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)bencil]indazolina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (dd, 1H, J = 1,2 y 8,2 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,37 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,51-6,47 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

#### Preparación de 3-metoxi-4-[(5-nitroindazol-1-il)metil]benzoato de metilo

De la misma manera que para la preparación de 3-metoxi-4-[(6-nitroindazol-1-il)metil]benzoato de metilo, se preparó 3-metoxi-4-[(5-nitroindazol-1-il)metil]benzoato de metilo mediante alquilación de 5-nitroindazolina con (4-bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El producto deseado (47%) con valor de R<sub>f</sub> elevado en la TLC en 30% de EtOAc : Hexanos como eluyente se recogió mediante purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,73 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,26-8,22 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,2 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,66 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H). R<sub>f</sub> bajo: 3-metoxi-4-[(5-nitroindazol-2-il)metil]benzoato de metilo.

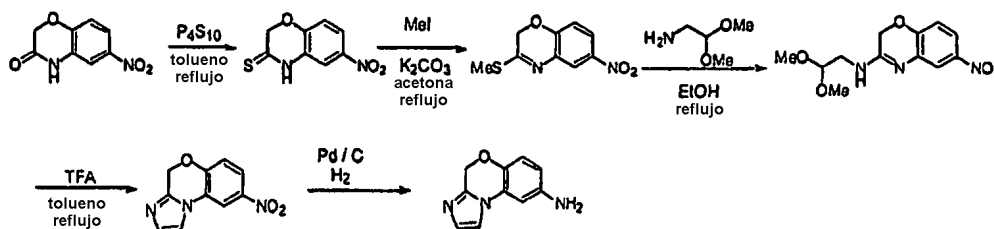
#### Preparación de 5-nitro-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)-bencil]indazolina

De la misma manera que para la preparación de 6-nitro-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)bencil]indazolina, se preparó 5-nitro-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)bencil]indazolina a partir de 3-metoxi-4-[(5-nitroindazol-1-il)metil]benzoato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,81 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,39 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,8 Hz), 7,87 (dd, 2H, J = 3,6 y 8,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 1,2 y 8,2 Hz), 7,33-7,15 (m, 3H), 6,85 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,65 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

#### Preparación de 5-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)-bencil]indazolina

De la misma manera que para la preparación de 6-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)bencil]indazolina, se preparó 5-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)bencil]indazolina mediante reducción de 5-nitro-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)bencil]indazolina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,87 (dd, 1H, J = 1,2 y 7,7 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35-7,14 (m, 5H), 6,78 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,44 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

#### 7.2.48 Preparación de 8-amino-4*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]-benzoxazina



### 7.3

#### Síntesis de 2,4-pirimidindiaminas

Se sintetizó una variedad de 2,4-pirimidindiaminas de la invención a partir de los materiales de partida e intermedios anteriores y otros reactivos comercialmente disponibles. Las condiciones adecuadas para sintetizar compuestos de N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-bis-sustituida-2,4-pirimidindiamina (condiciones de reacción "SNAr general"; Reacción de Sustitución Nucleófila Aromática) se ejemplifican con N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-bis(4-etoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (**R926069**) y N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (**R921218**). Las condiciones adecuadas para sintetizar N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-disustituidas-2,4-pirimidindiaminas asimétricas se ejemplifican mediante N<sub>4</sub>-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-N<sub>2</sub>-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (**R926210**).

#### 7.3.2 N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-Bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (**R921218**)

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,0167 g, 0,1 mmoles) y 3-aminofenol (0,033 g, 0,3 mmoles) en MeOH: H<sub>2</sub>O (1,8:0,2 ml; v/v) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 24h (u 80°C durante 3 días), se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml), se acidificó con HCl 2N (pH >2). Al saturar con cloruro de sodio

**7.3.413 N2,N4-Bis(dihidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R909237)**

De la misma manera que N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 5-amino-2,3-dihidrobenzofurano para dar N2,N4-bis(dihidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,99 (d, 1H J = 4 Hz), 7,22 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 4,55 (m, 4H), 3,22 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 23,80 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 438 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.16 N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926109)**

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3,4-etilendioxianilina para dar N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 3 y 8,1 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 3 y 8 Hz), 6,83 (d, 1H, J=8,7 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,7 17 Hz), 6,7(s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,23 (m, 4H), 4,24(m, 4H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ - 47445; LCMS: tiempo de ret.: 21,81 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 397 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.40 N2,N4-Bis(indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926582)**

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 5-aminoindol para dar N2,N4-bis(indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 20,26 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 359 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.42 N2,N4-Bis(3-indazol-6-il)-6-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina (R926320)**

De la misma manera que para N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina y 6-aminoindazol para dar N2,N4-bis(6-indazolil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 7,73(d, 2H J = 8,8), 7,54 (m, 4H), 7,36 (d, 2H, J = 9,5 Hz), 4,3 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,34 (3H, J = 7 Hz); LCMS: tiempo de ret. 27,59 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 415 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.43 N2,N4-Bis(3-indazol-7-il)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina (R926321)**

De la misma manera que para N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina y 7-aminoindazol para dar N2,N4-bis(7-indazolil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,70 (s, 1H), 7,54 (d, 2H J = 8,4 Hz), 7,37 (m, 6H), 4,3 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, J = 7 Hz); LCMS: tiempo de ret. 23,61 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 415 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.44 N2,N4-Bis[6-(1,4-benzoxazina-3-onil)]-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina (R926325)**

De la misma manera que para N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina y 6-amino-1,4-benzoxazina-3-ona para dar N2,N4-bis[6-(1,4-benzoxazina-3-onil)]-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,66 (s, 1H), 7,21 (dd, 2H J = 8,8 y J = 2,2 Hz), 6,89 (d, 2H J = 8,4 Hz), 4,54 (s, 2H) 4,49 (s, 2H) 4,3 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, J = 7 Hz); LCMS: tiempo de ret. 23,08 min.; pureza: 88%; MS (m/e): 477 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.49 N2,N4-Bis-(3,4-etilendioxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina (R926242)**

De manera análoga a la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina con 3,4-etilendioxianilina dio N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,75 (bs, 1H), 7,06 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,96 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 6,94 (d, 1H, J=2,1 Hz), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, J= 9 Hz), 4,23 (s, 4H), 4,19 (s, 4H), 2,09 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 22,01 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 393 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.60 N2,N4-Bis-(3,4-etilendioxifenil)-5-nitro-2,4-pirimidindiamina (R940095)**

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina con 3,4-etilendioxianilina dio N2,N4-bis-(3,4-etilendioxifenil)-5-nitro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 30,78 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 424 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,21 (1H, s), 9,10 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,11-6,71 (6H, m), 4,29 (4H, s), 4,25 (4H, s).

**7.3.71 N2,N4-Bis(indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926594)**

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-aminoindol para dar N2,N4-bis(indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 22,39 min.; pureza: 85%; MS (m/e): 359 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.72 N2,N4-Bis(2-metoxicarbonil benzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926604)**

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano para dar N2,N4-bis(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,3 (bs, 1H), 10,05 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77-7,49 (m, 5H), 7,36 (bs, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

5 **7.3.74 N2,N4-Bis(2-etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926616)**

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 2-etoxicarbonil-5-indolamina para dar N2,N4-bis(2-etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 11,83 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,49-7,22 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,29 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 1,32 (m, 6H); LCMS: tiempo de ret.: 24,74 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 503 (MH<sup>+</sup>).

10 **7.3.75 N2,N4-Bis(cumarin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926617)**

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-aminocumarina para dar N2,N4-bis(cumarin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,17 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 7,97-7,74 (m, 5H), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 9,3 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 19,05 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 417 (MH<sup>+</sup>).

15 **7.3.83 N2,N4-Bis(3,4-metilendioxfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R925776)**

De manera similar a la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3,4-metilendioxi-anilina para dar N2,N4-bis(3,4-metilendioxfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (bs, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,89 (dd, 2H, J = 2,1 y 8,1 Hz), 6,80 (dd, 2H, J = 1,8 y 8,1 Hz), 6,73 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 5,97 (s, 2H), 5,92 (s, 2H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 47591; LCMS: tiempo de ret.: 21,74 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 369 (MH<sup>+</sup>).

20 **7.3.101 N2,N4-Bis(3,4-etilendioxfenil)-5-ciano-2,4-pirimidindiamina (R925773)**

De manera similar a la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-cianopirimidina y 3,4-etilendioxi-anilina para dar N2,N4-bis(3,4-etilendioxfenil)-5-ciano-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,69 (bs, 1H), 9,28 (bs, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,16-6,89 (m, 4H), 6,79 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,65 (bs, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,16 (s, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 24,42 min.; pureza: 93%; MS (m/e): 404 (MH<sup>+</sup>).

25 **7.3.104 R935192: N2,N4-Bis(1-metil-indazolin-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina:**

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoropirimidina y 1-metil-5-aminoindazol para producir N2,N4-bis(1-metil-indazolin-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,65 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 7,69-7,54 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H, J = 1,7 y 9,4 Hz), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 16,86 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 389 (MH<sup>+</sup>).

30 **7.3.105 R935205: N2,N4-Bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina para producir N2,N4-bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,59 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,17 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,58 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 17,80 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 505 (MH<sup>+</sup>).

35 **7.3.106 R935211: N2,N4-Bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina para producir N2,N4-bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,46 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 17,06 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 505 (MH<sup>+</sup>).

40 **7.3.107 R935188: N2,N4-Bis(indazolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina:**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 6-aminoindazolina para producir N2,N4-bis(indazolin-6-il)-5-fluoro-2,4-

pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,80 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 15,17 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 361 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.108 R935189: N2,N4-Bis(indazolin-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina:**

5 De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 5-aminoindazol para producir N2,N4-bis(indazolin-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,05 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,52 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 14,33 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 361 (MH<sup>+</sup>).

10 **7.3.124 R935114: N2,N4-Bis(3-metoxicarbonilmetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 3-(metoxicarbonilmetil)anilina para producir la N2,N4-bis(3-metoxicarbonilmetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina deseada. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,23 (br s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,51 (br s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33 (br s, 1H), 7,29 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,63 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,56 (s, 2H); LCMS: tiempo de ret.: 21,74 min.; pureza: 92%; MS (m/e): 425 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.125 R935162: N2,N4-Bis(3,4-propilendioxfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina:**

20 De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y (3,4-propilendioxi)anilina para dar N2,N4-bis(3,4-propilendioxfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,18 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,11-3,98 (m, 8H), 2,09-2,01 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 21,40 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 425 (MH<sup>+</sup>).

25 **7.3.158 N2,N4-Bis[2-[2-(metilamino)etilenaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950170)**

Se disolvió N2,N4-Bis[2-(etoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (10 mg, 0,02 mmoles) en EtOH. A esto se añadió N-metil-1,2-aminoetano (0,1 ml : 0,1 ml), y la mezcla se puso a reflujo durante 3 días (temperatura del baño de aceite 70°C). La mezcla se enfrió hasta 22°C, se diluyó con agua y se filtró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>-Acetona, 2:1) para dar N2,N4-bis[2-[2-(metilamino)etilenaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6 + CD<sub>3</sub>OD): δ 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,35-7,68 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,35 (s, 3H); LCMS: pureza: 84,2%; MS (m/e): 561,08 (M<sup>+</sup>, 100).

**7.3.159 N2,N4-Bis[2-(2-hidroxi)etilenaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950167)**

35 De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis[2-[2-(metilamino)etilenaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2,N4-bis[2-(etoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y 2-aminoetanol para preparar N2,N4-bis[2-(2-hidroxi)etilenaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 14,22 min.; pureza: 95,7%; MS (m/e): 535,01 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.160 N2,N4-Bis[2-(2-amino)etilenaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950168)**

40 De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis[2-[2-(metilamino)etilenaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2,N4-bis[2-(etoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y 1,2-diaminoetano para preparar N2,N4-bis[2-(2-amino)etilenaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 13,15 min.; pureza: 95,8%; MS (m/e): 532,99 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.161 N2,N4-Bis[2-(2-(N-bencilamino)etilenaminocarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950169)**

45 De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis[2-[2-(metilamino)etilenaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2,N4-bis[2-(etoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y N-bencil-1,2-diaminoetano para preparar N2,N4-bis[2-(2-(N-bencilamino)etilenamino carbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 13,15 min.; pureza: 95,8%; MS (m/e): 713,10 (MH<sup>+</sup>).

50 **7.3.162 N2,N4-Bis[2-(N-morfolinocarbonil)benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950172)**

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis[2-[2-(metilamino)etilenaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-



5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2,N4-bis[2-(etoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y morfolina para dar N2,N4-bis[2-(N-morfolinocarbonil)benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6 + CD<sub>3</sub>OD): δ 8,13 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,09 (m, 4H), 3,65 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 18,04 min.; pureza: 83,2%; MS (m/e): 587,04 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.163 N2,N4-Bis[2-(2-N-morfolino etilenaminocarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950173)

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis[2-[2-(metilamino)etilenaminocarbonil]-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2,N4-bis[2-(etoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y N-(2-aminoetilenamino)morfolina para preparar N2,N4-bis[2-(2-N-morfolinoetilenaminocarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6 + CD<sub>3</sub>OD): δ 8,16 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,03-8,05 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H, J = 1,8, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,16 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,28 (t, 2H, J = 6,3 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 12,85 min.; pureza: 93,8%; MS (m/e): 673,35 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.208 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R926210)

A una disolución de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (0,028g, 0,1 mmoles) en MeOH: H<sub>2</sub>O (1,8: 0,2 ml) se añadió 3-hidroxianilina (0,033 g, 0,3 mmoles) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 24 h. La reacción resultante se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se acidificó con HCl 2N (pH >2), se saturó, y el sólido resultante se filtró para dar el producto deseado, N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R926210). La purificación se puede realizar mediante filtración a través de una almohadilla de gel de sílice, usando 1-5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, o mediante cristalización, usando un sistema apropiado de disolventes. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 7,76 (bs, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,10 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,89 (dd, 2H, J = 2,4 y 9 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,42 (dd, 1H, J = 2,4 y 9 Hz), 4,22 (m, 4H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD): -47196; LCMS: tiempo de ret.: 19,55 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 355 (MH<sup>+</sup>).

Nota: Cuando el sustrato tiene funciones de éster etílico, butílico, bencílico, etc., y la reacción se lleva a cabo en metanol como disolvente, se observó la esterificación cruzada para dar éster metílico.

### 7.3.209 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(hidroximetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R925758)

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(hidroximetil)fenil]-4-pirimidinamina y 3,4-etilendioxianilina para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(hidroximetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,78 (bs, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,94 (bs, 1H), 6,81-6,75 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,25 (s, 4H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -47438; LCMS: tiempo de ret.: 17,73 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 369 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.210 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(hidroximetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R925760)

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(hidroximetil)fenil]-4-pirimidinamina y 3,4-etilendioxianilina para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(hidroximetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (bs, 1H), 7,62 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 2,1), 6,87 (dd, 1H, J = 2,7 y 8,7 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,68 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 4H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -4,7466; LCMS: tiempo de ret.: 17,86 min.; pureza: 93%; MS (m/e): 369 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.215 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R925796)

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina y 3,4-etilendioxianilina para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,30 (s, 1H), 9,12 (bs, 1H), 8,91 (bs, 1R), 8,02 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,12 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, J = 9,0), 6,46 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,4 Hz), 4,18-4,12 (m, 4H); RMN δF (DMSO-d6): -46594; LCMS: tiempo de ret.: 18,43 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 355 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.217 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-N2-(4-etilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926237)

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 4-etilanilina para producir N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-(4-etilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87 (bs, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,13-7,08 (m, 3H), 6,95 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,60 (bs, 1H), 4,23 (s, 4H), 2,59 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 1,20 (t, 3H, J = 7,5 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): -47549; LCMS: tiempo de ret.: 25,31

min.; pureza: 99 %; MS (m/e): 367 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.218 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926690)**

5 De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,68 (bs, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,27 (bs, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,21 (s, 4H), 3,88 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 23,22 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 437 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.219 5-Fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R926704)**

10 De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(isopropoxi)fenil]-4-pirimidinamina y 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano para dar 5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 7,14 (bs, 1H), 6,90 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 6,70 (bs, 1H), 4,56 (2q, 1H, J = 5,7 Hz), 3,98 (s, 3H), 1,37 (d, 6H, J = 5,7 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 25,52 min.;  
15 pureza: 98%; MS (m/e): 437 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.222 N2-(1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R909238)**

20 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina y 6-amino-1,4-benzoxazin-3-ona para dar N2-(1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,18 (d, 1H J = 4 Hz), 7,17 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,58 (m, 1H) 4,52 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 17,18 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 368 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.223 N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R909241)**

25 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)pirimidinamina y 6-amino-1,4-benzoxazina para dar N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,82 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,15 (m, 3H), 6,68 (m, 2H), 6,52 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,37 (m, 2H); LCMS: tiempo de ret. 17,42 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 354 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.224 N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-[3-etoxiocarbonilmetilenoxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R909242)**

30 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-etoxiocarbonilmetilenoxianilina para dar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-etoxiocarbonilmetilenoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ (d, 1H, J = 4 Hz), 7,15 (m, 4H), 6,84 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7 Hz); LCMS: tiempo de ret. 22,6 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 439 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.225 N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R909243)**

35 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-aminofenol para dar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 7,83 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,18 (m, 3H), 6,68 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,31 (m, 2H); LCMS: tiempo de ret.: 17,24; pureza: 96%; MS (m/e): 354 (MH<sup>+</sup>).

**40 7.3.226 N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R909245)**

45 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3,5-dimetoxianilina para dar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,12 (d, 1H, J = 4 Hz), 6,80 (m, 4H), 6,60 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,31 (m, 2H); LCMS: tiempo de ret.: 22,38 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 398 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.227 N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R909246)**

50 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-terc-butilanilina para dar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,3 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 1,2 (s, 9H);

LCMS: tiempo de ret.: 26,64 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 508 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.228 N4-(1,4-Benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(2-hidroxietil)oxifenil]-2,4-pirimidindiamina (R909248)**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina y 4-(2-hidroxietil)oxianilina para dar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[4-(2-hidroxietil)oxifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 7,98 (d, 1H, J= 4 Hz), 7,52 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,31 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 26,67 min.; pureza: 93 %; MS (m/e): 399 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.229 N2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R909250)**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina y 5-amino-2,3-dihidrobenzofurano para dar N2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,09 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,15 (m, 2H); LCMS: tiempo de ret.: 19,39 min.; MS (m/e): 338 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.230 N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R909255)**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenilamina para dar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 7,89 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,20 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 17,05 min.; pureza: 99%; MS(m/e): 402 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.231 5-Fluoro-N2-(2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R926706)**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinamina y 5-amino-2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofurano para dar 5-fluoro-N2-(2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,12 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,21 (dd, 1H, J = 6,3 y 10,5 Hz), 4,53 (2q, 1H, J = 5,7 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J = 10,5 y 15,9 Hz), 3,35 (dd, 1H, J = 6,3 y 15,9 Hz), 1,34 (d, 6H, J = 5,7 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 47664; LCMS: tiempo de ret.: 23,78 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 439 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.233 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926709)**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 4-[2-(N-morfolino)etilenoxi]anilina para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,80 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,72 (bs, 1H), 7,62 (bs, 1H), 7,41 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,24, (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,05 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,7 Hz), 6,84 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 6,75 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 4,24 (bs, 4H), 4,11 (t, 2H, J= 5,4 Hz), 3,74-3,69 (m, 4H), 2,80 (t, 2H, J= 5,4 Hz), 2,62-2,58 (m, 4H); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD): - 47912; LCMS: tiempo de ret.: 15,16 min.; pureza: 91 %; MS (m/e): 468 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.235 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926711)**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-4-pirimidinamina y 3,4-etilendioxianilina para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,80 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 2,4 y 9,0 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,23-4,18 (m, 4H), 4,14 (t, 3H, J = 5,4 Hz), 3,74-3,70 (m, 4H), 2,82 (t, 3H, J = 5,4 Hz), 2,64-2,59 (m, 4H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 47914; LCMS: tiempo de ret.: 15,97 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 468 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.236 N4(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(tetrahidro-(1H)-pirrol-1-ilsulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926716).**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 4-(tetrahidro-(1H)-pirrol-1-ilsulfonil)anilina para producir N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(tetrahidro-(1H)-pirrol-1-ilsulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,11 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,19 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,82 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,62 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,27 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,08 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,7 Hz), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,23 (s,

4H), 3,10-3,06, (m, 4H), 1,64-1,58 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 22,68 min.; pureza: 93 %; MS (m/e): 472 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.238 N2-(4-*terc*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926719)**

5 De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(4-*terc*-butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina y 5-amino-2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofurano para dar N2-(4-*terc*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,16 (bs, 1H), 9,84 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,35 (dd, 1H, J = 6,6 y 10,5 Hz), 3,52 (dd, 1H, J = 10,5 y 16,5 Hz), 3,20 (dd, 1H, J = 6,6 y 16,5 Hz), 1,27 (s, 9H); LCMS: tiempo de ret.: 26,52 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 437 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.251 (R935172): N4-[4-[Etoxicarbonil(dimetil)metil]fenil]-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina**

15 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[4-[etoxicarbonil(dimetil)metil]fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3,4-etilendioxianilina para dar N4-[4-[etoxicarbonil(dimetil)metil]fenil]-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,8 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,19-4,15 (m, 4H), 4,07 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 1,48 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 24,51 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 453 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.252 (R935173): N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina**

20 De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-pirimidina-2,4-diamina, se redujo N4-[4-[etoxicarbonil(dimetil)metil]fenil]-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,23 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,31-7,27 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H, J = 2,9 y 8,8 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,65 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,17-4,16 (m, 4H), 3,39 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 1,20 (s, 6H). 8,9 Hz, LCMS: tiempo de ret.: 19,52 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 411 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.253 R935182: 5-Fluoro-N2-[4-(metoxicarbonilmetilenoxi)fenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina**

30 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-propilendioxifenil)-4-pirimidinamina y 4-(metoxicarbonilmetilenoxi)anilina para producir 5-fluoro-N2-[4-(metoxicarbonilmetilenoxi)fenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 2,9 y 8,8 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,70 (s, 2H), 4,12-4,05 (app qt, 4H, J = 5,3 Hz), 3,68 (s, 3H), 2,07 (q, 2H, J = 5,3 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 20,51 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 441 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.254 R935185: 5-Fluoro-N2-[3-(metoxicarbonilmetilenoxi)fenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina**

40 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-propilendioxifenil)-4-pirimidinamina y 3-(metoxicarbonilmetilenoxi)anilina para dar 5-fluoro-N2-[3-(metoxicarbonilmetilenoxi)fenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,22 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,43 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 4,65 (s, 2H), 4,11-4,04 (app q, 4H, J = 5,3 Hz), 3,67 (s, 3H), 2,06 (q, 2H, J = 5,3 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 20,57 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 441 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.256 R935190: N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina.**

50 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 6-aminoindazol para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,69 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33-7,31 (m 1H), 7,24 (dd, 2H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 6,79 (d, J = 8,8 Hz), 4,20 (s, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 17,66 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 379 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.257 R935191: 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina y 5-aminindazol para dar 5-fluoro N4-(3-hidroxifenil)-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,74 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,52 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 15,27 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 337 (MH<sup>+</sup>)

**7.3.258 R935193: N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-imidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3,4-etilendioxifenil)-4-pirimidinamina y 1-metil-5-aminindazol para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,42 (s, 2H), 8,25 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,86 (app s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 2,3 y 9,3 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,20 (s, 4H), 4,02 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 19,09 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 393 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.259 R935194: 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina con 1-metil-5-aminindazol para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,56 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,10 (br m, 3H), 6,66 (td, 1H, J = 1,7 y 7,0 Hz), 4,01 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 16,62 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 351 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.260 R935197: 5-Fluoro-N2-(indazolin-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina:**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinamina con 5-aminindazol para dar 5-fluoro-N2-(indazolin-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,96 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J = 9,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 1,7 y 9,8 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 9,8 Hz), 4,55 (q, 1H, J = 5,8 Hz), 1,24 (d, 6H, J = 5,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 18,96 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 379 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.261 R935198: N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3,4-etilendioxifenil)-4-pirimidinamina y 5-aminindazol para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,91 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 7,94 (app s, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,20 (s, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 16,17 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 379 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.262 R935199: 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina y 5-aminindazol para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,78 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,49 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H, J = 1,1 y 8,2 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 13,79 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 337 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.263 R935203: 5-Fluoro-N2-(4-isopropoxifenil)-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(1-metil-indazolin-5-il)-4-pirimidinamina y 4-isopropoxianilina para producir 5-fluoro-N2-(4-isopropoxifenil)-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,57 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,53 (q, 1H, J = 6,4 Hz), 4,02 (s, 3H), 1,22 (d, 6H, J = 6,4 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 20,56 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 393 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.264 R935204: 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(1-metil-indazolin-5-il)-4-pirimidinamina y 3-aminofenol

para producir 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 15,55 min.; pureza: 98%; MS (*m/e*): 351 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.266 R935208: N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina**

5 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3,4-etilendioxifenil)-4-pirimidinamina con 6-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,39 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 2,9 y 8,2 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,06 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,61 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 19,39 min.; pureza: 93%; MS (*m/e*): 451 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.267 R935209: 5-Fluoro-N2-[4-(metoxicarbonilmetilenoxi)fenil]-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina**

15 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(1-metil-indazolin-5-il)-4-pirimidinamina y 4-(metoxicarbonilmetilenoxi)anilina para proporcionar 5-fluoro-N2-[4-(metoxicarbonilmetilenoxi)fenil]-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,31 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,50 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,73 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,69 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), LCMS: tiempo de ret.: 17,60 min.; pureza: 99%; MS (*m/e*): 423 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.268 R935214: 5-Fluoro-N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina**

20 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(1-metil-indazolin-5-il)-4-pirimidinamina y 3,5-dimetoxianilina para dar 5-fluoro-N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,34 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 6,89 (d, 2H, J = 1,7 Hz), 6,02 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 4,02 (s, 3H), 3,54 (s, 6H). LCMS: tiempo de ret.: 18,81 min.; pureza: 97%; MS (*m/e*): 395 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.269 R935215: 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina**

30 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina con 6-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 16,08 min.; pureza: 90%; MS (*m/e*): 408 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.270 R935218: 5-Fluoro-N2-(4-isopropoxifenil)-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina**

35 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-4-pirimidinamina con 4-isopropoxianilina para proporcionar 5-fluoro-N2-(4-isopropoxifenil)-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,47 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,50-7,46 (m, 3H), 6,74 (d, 2H, 8,8 Hz), 5,26 (s, 2H), 4,47 (q, 1H, J = 5,8 Hz), 3,62 (s, 3H), 1,21 (d, 6H, J = 5,8 Hz), LCMS: tiempo de ret.: 21,76 min.; pureza: 97%; MS (*m/e*): 451 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.271 R935219: N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina**

40 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-4-pirimidinamina con 3,4-etilendioxianilina para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,48 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 5,27 (s, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,62 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 18,99 min.; pureza: 93%; MS (*m/e*): 451 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.272 R935220: 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina**

50 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-4-pirimidinamina con 3-aminofenol para dar 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,51 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d,

1H, J = 8,8 Hz), 7,49-7,45 (m 1H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,95 (t ap., 1H, J = 7,6 y 8,2 Hz), 6,31 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 5,29 (s, 2H), 3,62 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 16,16 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 409 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.273 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-N2-(3-furanilmetilen)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950203)**

5 De la misma manera que para la preparación de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-aminometilenfurano para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-(3-furanilmetilen)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 19,99 min.; pureza: 88,4%; MS (m/e): 343,07 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.274 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[(4-metoxifeniloxi)etil]-2,4-pirimidindiamina (R950204)**

10 De la misma manera que para la preparación de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 2-(4-metoxifeniloxi)etilamina para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[(4-metoxifeniloxi)etil]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 22,74 min.; pureza: 91,9%; MS (m/e): 413,05 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.275 N2-[2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilmetil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950205)**

15 De la misma manera que para la preparación de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-N2-benzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilmetilamina para dar N2-[2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilmetil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 21,43 min.; pureza: 97,5%; MS (m/e): 395,05 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.276 N2-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950206)**

20 De la misma manera que para la preparación de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina para dar N2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 22,49 min.; pureza: 87,6%; MS (m/e): 411,01 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.279 N2-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R950214)**

30 De la misma manera que para la preparación de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina para dar N2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 19,26 min.; pureza: 96,2%; MS (m/e): 369,08 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.280 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(metiltio)-1,3-benzotiaz-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R950212)**

35 De la misma manera que para la preparación de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina y 2-(metiltio)-1,3-benzotiazol-6-amina para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(metiltio)-1,3-benzotiaz-6-il]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 19,83 min.; pureza: 98,9%; MS (m/e): 399,98 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.282 N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-(3-nitrofenil)-2,4-pirimidindiamina (R950253)**

40 De la misma manera que para la preparación de N4-(3-aminofenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-benzofurano-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina y 6-amino-1,4-benzoxazina para dar N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-(3-nitrofenil)-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 18,52 min.; pureza: 99,5%; MS (m/e): 382,93 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.287 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926748)**

45 De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 5-aminoindol para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 20,37 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 378 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.288 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926749)**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina y 5-aminoindol para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 17,31 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 366

(MH<sup>+</sup>).

**7.3.289 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R926750)**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 6-aminoindol para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 20,80 min.; pureza: 91%; MS (m/e): 378 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.290 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R926751)**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina y 6-aminoindol para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 18,13 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 336 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.297 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxycarbonilmetilenoifenil)-2,4-pirimidindiamina (R945124)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (80 mg, 0,28 mmoles) y 3-metoxycarbonilmetilenoifenil (154 mg, 0,85 mmoles) dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxycarbonilmetilenoifenil)-2,4-pirimidindiamina (90 mg, 74%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,80 (s, 3H), 4,27 (q, J = 0,9 Hz, 4H), 4,58 (s, 2H), 6,54 (ddd, J = 0,9, 2,7 y 8,1 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 6,98 (br, 1H), 7,09 (ddd, J = 1,2, 2,1 y 8,1 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3,3 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -167,52; LCMS: tiempo de ret.: 21,64 min.; pureza: 98,07%; MS (m/e): 426,99 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.302 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(metilenoifenil)-2,4-pirimidindiamina (R945128)**

De manera análoga a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (40 mg, 0,14 mmoles) y 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil (87 mg, 0,42 mmoles) dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (30 mg, 47%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,62 (s, 3H), 4,26 (q, J = 2,1 Hz, 4H), 5,09 (s, 2H), 6,63-6,67 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,09 (dt, J = 0,9 y 6,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3,0 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -167,47; LCMS: tiempo de ret.: 21,26 min.; pureza: 96,72%; MS (m/e): 451,01 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.304 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R945137)**

De manera análoga a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-4-pirimidinamina (40 mg, 0,12 mmoles) y 3,4-etilendioxianilina (55 mg, 0,36 mmoles) para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,60 (s, 3H), 4,24 (q, J = 2,7 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 6,74-6,78 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (br, 1H), 7,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,98 (br, 1H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -168,23; LCMS: tiempo de ret.: 21,20 min.; pureza: 91,09%; MS (m/e): 450,99 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.312 N4-[4-(N-Bencilpiperazino)fenil]-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R945155)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina, la reacción de N4-[4-(N-bencilpiperazino)fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (50 mg, 0,12 mmoles) y 3,4-etilendioxianilina (0,045 ml, 0,36 mmoles) dio N4-[4-(N-bencilpiperazino)fenil]-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (40 mg, 63%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,64 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,20 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,59 (s, 2H), 4,24 (m, 4H), 6,61 (d, 1H, NH), 6,68 (br, 1H, NH), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2,4 y 8,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -168,66; LCMS: tiempo de ret.: 18,05 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 513,10 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.314 N2-[4-(N-Bencilpiperazino)fenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R945163)**

De manera análoga a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (50 mg, 0,18 mmoles) y 4-(4-bencilpiperazino)anilina (142 mg, 0,53 mmoles) dio N2-[4-(N-bencilpiperazino)fenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (30 mg, 33%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,63 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,16 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,58 (s, 2H),



4,27 (m, 4H), 6,56 (d, 1H, NH), 6,70 (br, 1H, NH), 6,82 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,96 (dd, J= 2,7 y 8,7 Hz, 1H), 7,28, (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,39 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,88 (d, J= 3,3 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ - 168,94; LCMS: tiempo de ret.: 18,12 min.; pureza: 98,42%; MS (m/e): 512,95 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.319 N4-(3,5-dimetoxifenil)-N2-(2-etoxicarbonilindol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926803)

- 5 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 2-etoxicarbonil-7-aminoindol dio N4-(3,5-dimetoxifenil)-N2-(2-etoxicarbonilindol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 24,21 min.; pureza: 91%; MS (m/e): 452 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.322 N4-(4-Etoxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926213)

- 10 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 3,4-etilendioxianilina dio N4-(4-etoxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,47 (dd, 2H, J = 2,4 y 5,1 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,91-6,85 (m, 3H), 6,79-6,73 (m, 2H), 6,64 (bs, 1H), 4,25 (bs, 4H), 4,05 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 1,43 (t, 3H, J = 7,2 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 47467; LCMS: tiempo de ret.: 24,32 min.; pureza: 90%; MS (m/e): 383 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.328 N2-(4-Etoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926211)

- 20 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 4-etoxianilina para producir N2-(4-etoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (bs, 1H), 7,40 (bd, 2H, J= 8,7 Hz), 7,27 (bd, 2H, J= 6,3 Hz), 6,95 (dd, 1H, J= 3 y 9 Hz), 6,86-6,77 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,28 (bs, 4H), 4,01 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 1,40 (t, 3H, J= 6,9 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 24,46 min.; pureza: 90%; MS (m/e): 383 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.329 N2-(3,4-dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926212)

- 25 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3,4-dimetoxianilina para dar N2-(3,4-dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 20,98 min.; pureza: 74%; MS (m/e): 399 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.330 N2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926218)

- 30 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-cloro-4-fluoroanilina para dar N2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,75 (bd, 1H), 7,70 (bd, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,20 (bs, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 25,04 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 392 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.331 N2-(4-terc-Butilfenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926219)

- 35 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 4-terc butilanilina para producir N2-(4-terc-butilfenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,44 (bdd, 2H, J= 6,3 Hz), 7,35-7,31 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H, J= 2,7 y 8,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,80 (bs, 1H), 4,23 (s, 4H), 1,28 (s, 9H); LCMS: tiempo de ret.: 27,67 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 395 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.332 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-N2-(4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926220)

- 40 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 4-fluoroanilina para producir N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-(4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (bs, 1H), 7,80 (bs, 1H), 7,60 (bd, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,80 (bs, 1H), 6,65 (bs, 1H), 4,25 (s, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 22,87 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 357 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.333. N4-(3,4-Etilendioxifenil)-N2-(3-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926221)

- 50 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-fluoroanilina para producir N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-(3-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (d, 1H, J= 5,6 Hz), 7,39 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,94-6,85, (m, 3H), 6,75 (d, 1H, J= 9 Hz), 4,21 (s, 4H); LCMS:

tiempo de ret.: 22.60 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 357 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.337 N2-(2-Etoxicarbonilindol-5-il)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926476)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 2-etoxicarbonil-5-aminoindol para dar N2-(2-etoxicarbonilindol-5-il)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,03 (bd, 1H, J = 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,38 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,22 (s, 4H), 1,41 (t, 3H, J = 6,9 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 23,58 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 451 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.338 N2-(4-Cyanometilenoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926480)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 4-cyanometilenoxianilina para producir N2-(4-cyanometilenoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,87 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,38 (bs, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,96-6,86 (m, 3H), 6,65 (bd, 1H), 4,73, (s, 2H), 4,29 (m, 4H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ - 47416; LCMS: tiempo de ret.: 20,49 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 394 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.339 N2-(3-Etoxicarbonilmetilenoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926482)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y etil-3-aminofenoxiacetato para dar N2-(3-etoxicarbonilmetilenoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,53 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,67 (d, 1%, J = 4,8 Hz), 7,19-7,02 (m, 5H), 6,86 (d, 1H, 9 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 1,8 y 9 Hz), 4,51 (s, 2H), 4,25 (m, 6H), 1,29 (t, 3H, J = 7,5 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 45640; LCMS: tiempo de ret.: 22,71 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 441 (MH<sup>+</sup>).

**7.3340 N2-(3-Etoxicarbonilfenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R925745)**

De la misma manera que para preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-etoxicarbonilanilina dieron N2-(3-etoxicarbonilfenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,90 (bd, 1H), 7,69 (bd, 1H, J = 7,5 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,07 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H, J = 3 y 8,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,64 (bs, 1H), 4,36 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,26 9s, 4H), 1,35 (t, 3H, J = 7,5 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 47247; LCMS: tiempo de ret.: 15,88.; pureza: 100%; MS (m/e): 411 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.342 N2-(4-Etoxicarbonilmetilenoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R925747)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 4-aminofenoxiacetato de etilo dieron N2-(4-etoxicarbonilmetilenoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (bs, 1H), 7,42 (dd, 2H, J = 2,4 y 6,9 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,95-6,81 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 4,59 (s, 4H), 4,28 (q, 2H, J = 6,2 Hz), 1,30 (t, 3H, J = 6,1 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 47570; LCMS: tiempo de ret.: 22,74 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 441 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.349 5-Fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-(2-metoxycarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina y 5-fluoro-N2-(2-etoxicarbonilbenzofur-5-il)-N4-(3-isopropilfenil)-2,4-pirimidindiamina R940284**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-4-pirimidinamina y 3-aminofenoxiacetato de etilo para dar la mezcla de 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-(2-metoxycarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina y 5-fluoro-N2-(2-etoxicarbonilbenzofur-5-il)-N4-(3-isopropilfenil)-2,4-pirimidindiamina. (R = CO<sub>2</sub>Me). LCMS: tiempo de ret.: 25,41 min.; pureza: 60,61%; MS (m/e): 411 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,38 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,58 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,43-7,33 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 2,1 Hz), 4,72 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,95 (1H, quint, J = 7,2 Hz), 1,26 (6H, d, J = 7,2 Hz) (R = CO<sub>2</sub>Et) LCMS: tiempo de ret.: 26,99 min.; pureza: 39%; MS (m/e): 425 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,38 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,58 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,43-7,33 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 8,4 y 2,1 Hz), 4,71 (2H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,95 (1H, quint, J = 7,2 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 (6H, d, J = 7,2 Hz).

**7.3.350 N4-(3-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxycarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina R940281**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(3-terc-butilfenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina y 2-metoxycarbonil-5-

aminobenzofurano para dar N4-(3-*terc*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 26,76 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 435 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,41 (2H, s), 8,27 (1H, s), 8,21 (1H, d, J 3,9 Hz), 7,98 (1H, m), 7,77-7,60 (3H, m), 7,37 (1H, t, J 8,1 Hz), 7,22 (1H, d, J 8,1 Hz), 3,98 (3H, s), 1,34 (9H, s).

5 **7.3.351 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina R940283**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-4-pirimidinamina y 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano para dar 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 26,05 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 420 (MH<sup>+</sup>), 422 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,00 (1H, s), 9,95 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,11 (1H, s), 7,74 (3H, m), 7,35 (1H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,99 (3H, s), 2,83 (1H, sept, J = 6,9 Hz), 1,20 (6H, d, J = 6,9 Hz).

10 **7.3.354 N2-[4-(4,5-Dicloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926788)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 4,5-dicloro-1H-imidazolamina dio N2-[4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,10, (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,78, (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,36 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,25 (d, 1H, J= 3, Hz), 7,14 (dd, 1H, J= 2,1 y 9 Hz), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 23,59 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 474 (MH<sup>+</sup>).

20 **7.3.355 N2-(2,4-dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926789)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 2,4-dimetoxianilina dio N2-(2,4-dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,35 (s, 1H), 8,14 (bd, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,49 (dd, 1H, J = 2,4 y 9 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,77 (s, 6H); LCMS: tiempo de ret.: 20,93 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 399 (MH<sup>+</sup>).

25 **7.3.356. N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(4-isopropilfenil)-2,4-pirimidindiamina (R926790)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 4-isopropilanilina dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(4-isopropilfenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,30 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,37 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,26 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H, J= 3,3 y 8,7 Hz), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,23 (s, 4H), 2,85 (sept., 1H, J= 7,2 Hz), 1,17 (d, 6H, J= 6,9 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 24,91 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 381 (MH<sup>+</sup>).

30 **7.3.357 N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926791)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 3,4-dimetoxianilina dio N2-(3,5-dimetoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,08 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,14 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,7 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,72 (s, 1H), 6,20 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 4,21 (s, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 21,19 min.; pureza: 93%; MS (m/e): 399 (MH<sup>+</sup>).

40 **7.3.358 N2-(2,5-Dimetil-4-hidroxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926792)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 2,5-dimetil-4-hidroxianilina dio N2-(2,5-dimetil-4-hidroxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,69 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,66 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,19 (s, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 19,80 min.; pureza: 90%; MS (m/e): 383 (MH<sup>+</sup>).

45 **7.3.361 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetilenoifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina (R926797)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-dimetoxifenil)-5-etoxicarbonil-4-pirimidinamina con etil-3-aminofenoxiacetato dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetilenoifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-

pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 27,60 min.; pureza: 82%; MS (m/e): 495 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.363 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R926614)**

5 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina con 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano dio 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,59 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,53 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

**7.3.364 N2-(2-Etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R926615)**

10 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina con 2-etoxicarbonil-5-aminoindol dio N2-(2-etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,38 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 1,40 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

**7.3.370 5-Fluoro-N4-(3-isopropoxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R926487)**

15 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-isopropoxifenil)-4-pirimidindiamina con 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano dio 5-fluoro-N4-(3-isopropoxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,09 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 6,3 Hz), 7,24 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (bs, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 2,1 y 6,9 Hz), 4,49 (sept., 1H, J = 5,7 Hz), 3,98 (s, 3H), 1,30 (d, 6H, J = 5,7 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 25,86 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 437 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.371 N4-(4-terc-butilfenil)-N2-(2-etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926474)**

25 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(4-terc-butilcarbonilmetilenoifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina con 2-etoxicarbonil-5-aminolindol dio N4-(4-terc-butilfenil)-N2-(2-etoxicarbonilindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,36-7,10 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (bd, 1H), 6,84 (dd, 1H, J = 7,2 Hz), 4,36 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,40 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33 (s, 9H); LCMS: tiempo de ret.: 28,67 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 449 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.372 N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R926477)**

30 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(4-terc-butilcarbonilmetilenoifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina con 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano dio N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,6 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,54-7,36 (m, 6H), 6,90 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 47188; LCMS: tiempo de ret.: 29,69 min.; pureza: 84%; MS (m/e): 393 (M-41).

**7.3.373 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926485)**

40 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina con 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano dio N2-(3,4-etilendioxifenil)-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,18 (s, 4H), 3,95 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 26,63 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 437 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.374 N4-(3-Etoxicarbonilmetilenoifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926774)**

45 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3-etoxicarbonilmetilenoifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidinamina con 3,4-etilendioxianilina dio N4-(3-etoxicarbonilmetilenoifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,68 (bd, 1H, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,25 (m, 6H), 1,25 (t, 3H, J = 6,9 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 22,03 min.; pureza: 84%; MS (m/e): 441 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.376 N4-(4-Aminocarbonilmetilenoifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R945171)**

50 De manera análoga a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, 2-cloro-N4-(4-aminocarbonilmetilenoifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3,4-etilendioxianilina dieron N4-(4-

aminocarbonilmetilenoifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>): δ 4,24-4,31 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (dm, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,15 (m, 1H); LCMS: 15,23 min, 97,05%; MS (m/e): 412,01 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.392 R935143: N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxiifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-4-pirimidinamina y 5-(4-aminofenoximetil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol para proporcionar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina como escamas finas del sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,12 (br s, 1H), 9,04 (br s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,17 (td, 1H, J = 2,9 y 8,8 Hz), 6,88 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,38 (s, 2H), 4,24-4,20 (m, 4H), 2,34 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 21,34 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 451 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.394 R935145: N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxiifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-4-pirimidinamina y 3,4-etilendioxianilina para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,81 (br s, 1H), 9,67 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,63 (dd, 2H, J = 4,1 y 8,8 Hz), 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,46 (s, 2H), 4,22-4-18 (m, 4H), 2,34 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 21,54 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 451 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.395 R935146: 5-Fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofura-5-il)-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxiifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-4-pirimidinamina y 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano para dar 5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofura-5-il)-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,14 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 5H), 7,02 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 22,46 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 491 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.397 R935148: N2-(3,4-Etilendioxifenil)-N4-[4-[(1-etoxicarbonil-1-metil)etil]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxiifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-[4-[etoxicarbonil(dimetil)etil]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y 3,4-etilendioxianilina para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-N4-[4-[(1-etoxicarbonil-1-metil)etil]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,8 Hz), 6,66 (d, 1H, 8,2 Hz); 4,19-4,15 (m, 4H), 4,07 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 1,48 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 24,51 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 453 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.423 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina (R926805)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxiifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 3-trifluorometilanilina dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 25,88 min.; pureza: 89%; MS (m/e): 407 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.424 N2-(2-Etoxicarbonilindol-7-il)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinadiazina (R926808)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxiifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 2-etoxicarbonil-7-aminoindol dio N2-(2-etoxicarbonilindol-7-il)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinadiazina. LCMS: tiempo de ret.: 24,11 min.; pureza: 88%, MS (m/e): 450 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.426 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926813)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxiifenil)-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 3-(1,3-oxazol-5-il)anilina dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.:

20,25 min.; pureza: 81%, MS (m/e): 406 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.427 N2-(2-Etoxicarbonilindol-7-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-piridinadiazina (R926814)**

5 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiazina, la reacción de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina con 2-etoxicarbonil-7-aminoindol-5-ilo dio N2-(2-etoxicarbonilindol-7-il)-5-fluoro N4-(3-hidroxifenil)-2,4-piridinadiazina. LCMS: tiempo de ret.: 25,94 min.; pureza: 91%.

**7.3.428 N2-(3-Aminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina (R950207)**

10 Se disolvió N4-(3,4-Etilendioxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (50 mg, 0,18 mmoles) en MeOH seco (1 ml); se añadió 3-aminoanilina (163 mg, 1,2 mmoles) y la mezcla se puso a reflujo durante 4 días (temperatura del baño de aceite 70°C). La mezcla se enfrió hasta 22°C, se concentró hasta sequedad a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>-Acetona, 9:1) para dar N2-(3-aminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,66 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,80-6,90, (m, 1H), 6,69 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,57 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,10 (m, 4H); LCMS pureza: 90,7%; MS (m/e): 354,13 (M<sup>+</sup>, 100).

15 **7.3.429 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetilaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina (R950186)**

20 De la misma manera que para la preparación de N2-(3-aminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina, se hicieron reaccionar N4-(3,4-etilendioxifenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-etoxicarbonilmetilaminofenilaminilina para preparar N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-(3-etoxicarbonilmetilaminofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina. LCMS: tiempo de ret.: 23,29 min.; pureza: 95,7%; MS (m/e): 440,41 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.431 N4-(3-Aminofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofurano-5-il)-2,4-pirimidindiazina (R950162)**

25 Una mezcla de N4-(3-aminofenil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (10 mg, 0,06 mmoles) y 2-metoxicarbonil-5-aminobenzofurano (36 mg, 0,18 mmoles) en MeOH seco (0,5 ml) se puso a reflujo durante 2 días (temperatura del baño de aceite 100°C). La mezcla se enfrió hasta 22°C, se concentró hasta sequedad a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>-Acetona, 9:1) para dar N4-(3-aminofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofurano-5-il)-2,4-pirimidindiazina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,24 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, J = 1,7, 3,5 Hz), 7,46-7,59 (m, 3H), 6,93-6,99 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,35 (m, 1H), 3,84 (s, 3H); LCMS pureza: 97,8%; MS (ES) m/e 394,02 (M<sup>+</sup>, 70).

**7.3.438 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(hidroxietilamino)fenil]-2,4-pirimidindiazina (R950208)**

30 Se hicieron reaccionar juntos N2-(3-Aminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina y 2-bromoetanol para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-[3-(hidroxietilamino)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina. LCMS: tiempo de ret.: 15,44 min.; pureza: 98,6%; MS (m/e): 398,05 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.439 N2-[3-Bis(hidroxietil)aminofenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina (R950209)**

35 Se hicieron reaccionar juntos N2-(3-Aminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina y 2-bromoetanol para dar N2-[3-bis(hidroxietil)aminofenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina. LCMS: tiempo de ret.: 15,64 min.; pureza: 97,8%; MS (m/e): 442,06 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.466 N4-(4-Cianometilenoifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina (R945172)**

40 De manera análoga a la preparación de N2,N4-bis(4-cianometilenoifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina, N4-(4-aminocarbonilmetilenoifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina, trifluoroacético anhídrido y piridina en THF dieron N4-(4-cianometilenoifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiazina. RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ 4,27 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -135,58; LCMS: tiempo de ret.: 19,92 min.; pureza: 98,02%; MS (m/e): 393,98 (MH<sup>+</sup>).

45 **7.3.471 5-Fluoro-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiazina (R945131)**

De manera análoga a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiazina, la reacción de N4-(2-carboxibenzofuran-5-il)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (50 mg, 0,16 mmoles) y 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoanilina (100 mg, 0,49 mmoles) dio N4-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiazina.

50 De manera análoga a la preparación de N2,N4-bis[4-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metilenoifenil]-5-fluoro-2,4-

pirimidindiamina, la reacción de N4-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, carbonato de potasio (100 mg, 0,7 mmoles) y yodometano (0,03 ml, 0,5 mmoles) dio 5-fluoro-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (40 mg, 50%). RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>): δ 2,63 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,65 (ddd, J = 0,9, 2,4 y 7,8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 1,2, 1,8 y 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,1 y 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (br, 1H, NH), 8,71 (br, 1H, NH); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ - 167,73; LCMS: tiempo de ret.: 22,55 min.; pureza: 85,43%; MS (m/e): 490,97 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.472 N4-(2-Carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R945134)**

De manera análoga a la preparación de N2,N4-bis(3-carboxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 5-fluoro-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (20 mg, 0,04 mmoles) y NaOH (10 mg, 0,25 mmoles) dio N4-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>): δ 2,63 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,86 (dd, J = 1,8 y 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,48 (br, 1H, NH), 8,71 (br, 1H, NH); LCMS: tiempo de ret.: 18,00 min.; pureza: 75,13%; MS (m/e): 476,70 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.473 N4-(2-Aminocarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R945135)**

Una mezcla de 5-fluoro-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (20 mg, 0,04 mmoles) y NH<sub>4</sub>OH concentrado (5 ml) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó para dar N4-[2-(aminocarbonil)benzofuran-5-il]-5-fluoro-N2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>): δ 2,61 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,64 (ddd, J = 0,9, 2,4 y 8,1 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 0,9, 1,8 y 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,6 y 8,1 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,4 y 9,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (br, 1H, NH), 8,68 (br, 1H, NH); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ - 167,80; LCMS: tiempo de ret.: 17,43 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 475,62 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.475 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-metoxiimino(amino)etilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina (R945175)**

De manera análoga a la preparación de N2,N4-bis[4-(2-metoxiimino(amino)etilenoxifenil)]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, N4-(4-cianometilenoifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, sal de hidrocloreto de la metoxiamina y trietilamina dieron N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-metoxiimino(amino)etilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>): δ 3,70 (s, 3H), 4,21-4,28 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 5,46 (br, 2H), 6,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 2,4 y 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,22 (br, 1H, NH), 8,40 (br, 1H, NH); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ - 169,05; LCMS: tiempo de ret.: 16,49 min.; pureza: 96,47%; MS (m/e): 440,96 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.476 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926495)**

Una mezcla de N2-(3-etoxi- o metoxicarbonilmetilenoifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (19,8 g, 45 mmoles), hidrocloreto de metilamina (30,63 g, 450 mmoles) y diisopropiletilamina (78,07 ml, 450 mmoles) en MeOH (450 ml) se agitó en una botella de presión a 100°C durante 8 h (seguido de TLC). La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O (6 lit), el sólido obtenido se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para obtener 18 g de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetilenoifenil)]-2,4-pirimidindiamina. Como alternativa, la reacción de una cantidad equimolar de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-aminopiridina con 3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil en MeOH en un tubo a presión a 110°C durante 24h y o en EtOH usando microondas a 175°C durante 10-20 min, seguido del tratamiento acuoso, dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,89 (bs, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,57 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 2,81 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 18,20 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 426 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.477 N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R921219)**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-etoxicarbonilmetilenoifenil)-5-fluoro-pirimidindiamina e hidrocloreto de metilamina para dar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,8 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,05 (m, 2H),

7,0 (s, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,8 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 18,0 min. pureza: 97%; MS (m/e): 425 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.479 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-[4-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina (R909240)**

5 De manera similar a N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 4-(N-metilamino)carbonilmetilenoxianilina para producir N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-[4-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ 8,02 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 5H), 4,83 (s, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,87 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 18,43 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 426 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.482 N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-[3-(N-isopropilamino)carbonilmetilenoxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R909254)**

15 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-etoxiocarbonilmetilenoxifenil)-5-fluoro-pirimidindiamina y isopropilamina para dar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-isopropilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,79 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,63 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 1,20 (m, 6H); LCMS: tiempo de ret.: 20,83 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 453 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.483 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[2-(N-pirrolidino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926703)**

20 De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina y pirrolidina para dar 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[2-(N-pirrolidino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,42 (bs, 1H), 7,39 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,52 (2q, 1H, J = 6,0 Hz), 3,92 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,67 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,32 (d, 6H, J = 6,6 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 24000; LCMS: tiempo de ret.: 23,49 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 476 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.484 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926708)**

30 De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(4-metoxicarbonilmetilenoxifenil)-2,4-pirimidindiamina e hidrocloreto de metilamina para producir N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,10 (bs, 1H), 9,88 (bs, 1H), 8,15 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 8,05 (bs, 1H), 7,40 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,42 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 2,64 (d, 3H, J = 4,5 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 17,60 min.; pureza: 96 %; MS (m/e): 426 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.485 N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926494)**

40 De la misma manera que para la preparación de N4-(etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina con hidrocloreto de metilamina dio N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,04 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,88 (d, 1H, 4,2 Hz), 7,58-7,30 (m, 7H), 2,94 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); LCMS: tiempo de ret.: 22,86 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 434 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.493 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-dimetilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926718)**

45 De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina y dimetilamina para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-dimetilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, J = 7,8), 7,06 (s, 1H), 6,82-6,76 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H, J = 2,4 y 7,8 Hz), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 47292; LCMS: tiempo de ret.: 17,29 min.; pureza: 92%; MS (m/e): 408 (MH<sup>+</sup>).



**7.3.495 N4-(4-*terc*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926713)**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(4-*terc*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina e hidrocloreto de metilamina para dar N4-(4-*terc*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilaminocarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,05 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD): - 47682; LCMS: tiempo de ret.: 23,02 min.; pureza: 90%; MS (m/e): 434 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.497 5-Etoxicarbonil-N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926800)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 5-etoxicarbonil-N2-(3-etoxicarbonilmetilenoifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-2,4-piridinadiazina con hidrocloreto de metilamina dio 5-etoxicarbonil-N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,05 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 1,2 y 7,8 Hz), 7,25 (bs, 2H), 7,13 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,00 (bd, 1H, J = 9 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 1,5 y 8,4 Hz), 4,32 (s, 2H), 4,30 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,21 (s, 4H), 2,63 y 2,62 (2s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 24,12 min.; pureza: 91%; MS (m/e): 481 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.501 5-Fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926745)**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinamina y 3-(N-metilamino)carbonilmetilenoanilina para dar 5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 17,41 min.; pureza: 93%; MS (m/e): 407(MH<sup>+</sup>).

**7.3.503 N4-(3-*terc*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofur-5-il]-2,4-pirimidindiamina R940291**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(3-*terc*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina e hidrocloreto de metilamina para dar N4-(3-*terc*-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofur-5-il]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 23,05 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 434 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,6 (1H, s), 9,57 (1H, s), 8,75 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (3H, m), 7,44 (1H, s), 7,36 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 2,89 (3H, d, J = 4,5 Hz), 1,33 (9H, s).

**7.3.509 5-Fluoro-N4-(3-isopropoxifenil)-N2-12-(N-morfolino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina R926489**

De la misma manera que para la preparación de N4-(etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 5-fluoro-N4-(3-isopropoxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidinadiazina con morfolina dio 5-fluoro-N4-(3-isopropoxifenil)-N2-[2-(N-morfolino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,95 (bs, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,25-7,11 (m, 4H), 6,97 (bs, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,67 (bdd, 1H), 4,48 (sept, 1H, J = 5,7 Hz), 3,87 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 1,30 (d, 6H, J = 5,7 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 22,12 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 492 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.523 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-morfolino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926488)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina con morfolina dio 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-morfolino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,19 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 0,9 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,21 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (m, 1H), 7,61 (bd, 1H, J = 6,9 Hz), 3,8 (m, 4H), 3,65 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 17,21 min.; pureza: 83%; MS (m/e): 450 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.524 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926493)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-

metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina con hidrocloreto de metilamina dio 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,71 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,69 (bdd, 1H), 2,96 y 2,94 (2s, 3H).

5 **7.3.525 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-2-hidroxi-etilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926497)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina con 2-hidroxi-etilamina dio 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-2-hidroxi-etilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,18 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,80 (bs, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,34-7,16 (m, 3H), 7,10 9t, 1H, 8,4 Hz), 6,85 (bdd, 1H), 6,62 (dd, 1H, J = 1,5 y 8,1 Hz), 3,70 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,52 (t, 2H, J = 4,0 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 14,49 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 424 (MH<sup>+</sup>).

10 **7.3.526 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926500)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina con piperazina dio 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,19 (t, 1H, J = 1,2 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 1,2 Hz), 7,25-7,06 (m, 4H), 6,59 (m, 1R), 3,80 (m, 4H), 2,95 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 12,97 min.; pureza: 79%; MS (m/e): 449 (MH<sup>+</sup>).

15 **7.3.532 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilaminocarbonilindol-7-il)-2,4-piridinadiazina (R926815)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N2-(3-etoxicarbonilmetilenoifenil)-5-fluoro-N4-(3-trifluorofenil)-2,4-piridinadiazina con hidrocloreto de metilamina dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilaminocarbonilindol-7-il)-2,4-piridinadiazina. LCMS: tiempo de ret.: 17,97 min., pureza: 97%, MS (m/e): 435 (MH<sup>+</sup>).

20 **7.3.533 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926484)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N2-(3-etoxicarbonilmetilenoifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y morfolina dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (bs, 1H), 7,35 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,19 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,10 (bdd, 1H, J = 6,9 Hz), 6,95 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,94 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H, J = 1,8 y 2,8 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,27 9s, 4H), 3,62 (m, 4H), 3,55 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 18,45 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 482 (MH<sup>+</sup>).

30 **7.3.534 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-morfolino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926492)**

De la misma manera que para preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina con morfolina dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-morfolino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 2,4 y 9 Hz), 6,80 9m, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,80-3,45 (m, 8H); LCMS: tiempo de ret.: 19,97 min.; pureza: 76%; MS (m/e): 492 (MH<sup>+</sup>).

35 **7.3.535 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926496)**

De la misma manera que para preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina e hidrocloreto de metilamina dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 1,2 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 3,3 y 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,24 (s, 4H), 2,94 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 18,05 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 436 (MH<sup>+</sup>).

45 **7.3.536 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-2-hidroxi-etilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-**

**pirimidindiamina (R926498)**

De la misma manera que para preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina con 2-hidroxi-etilamina produjo N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-2-hidroxi-etilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,07 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 1,5 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 2,1 y 9 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,23 (s, 4H), 3,72 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,53 (t, 2H, J = 6,0 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 16,21 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 466 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.537 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926499)**

De la misma manera que para preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina y piperazina produjo N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,26 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,49 (d, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,15 (bdd, 1H, J = 3 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,22 (s, 4H), 2,48 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 14,61 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 491 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.538 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926503)**

De la misma manera que para preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetilenoifenil)-2,4-pirimidindiamina y piperazina para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 9,14 (bs, 2H), 8,04 (d, 3,6 Hz), 7,32-7,20 (m, 4H), 7,06 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,79 (d, d, 1H, J = 9 Hz), 6,43 (bd, 1H, J = 9,9 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,20 (bs, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,59 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 14,92 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 481 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.540 N2-[3-(N-Ciclohexilamino)carbonilmetilenoifenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926765)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(3-metoxicarbonilmetilenoifenil)-2,4-pirimidindiamina y ciclohexilamina dieron N2-[3-(N-ciclohexilamino)carbonilmetilenoifenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 1,2 y 8,1 Hz), 6,95 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,53 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 6,45 (bd, 1H, J = 8,1 Hz), 4,43 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,85 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,45-1,05 (m, 6H); LCMS: tiempo de ret.: 23,70 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 494 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.542 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-homopiperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926767)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina y homopiperazina dieron N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-homopiperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,27 (s, 1H), 9,17 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H); RMN <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>): -46687; LCMS: tiempo de ret.: 14,99 min.; pureza: 77%; MS (m/e): 505 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.543 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-N2-[3-(N,N-dimetilamino)carbonilmetilenoifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R925755)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetilenoifenil)-2,4-pirimidindiamina y N,N-dihidrocloruro de metilamina dieron N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-[3-(N,N-dimetilamino)carbonilmetilenoifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,16 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 9,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,30-7,21 (m, 4H), 7,06 (t, 1H, J = 9 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,43 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 18,70 min.; pureza: 83%; MS (m/e): 440 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.552 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926776)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3-etoxicarbonilmetilenoxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con hidrocloreto de metilamina dio N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 16,94 min.; pureza: 73%; MS (m/e): 426 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.553 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetilenoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R945173)**

De manera análoga a la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(4-metilaminocarbonilmetilenoxifenil)-2,4-pirimidindiamina, N4-(4-cianometilenoxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina e sal de hidrocloreto de metilamina dieron N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetilenoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>): δ 2,80 (d, 3H), 4,21-4,28 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 2,7 y 9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,20 (br, 1H, NH), 8,41 (br, 1H, NH); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ - 169,05; LCMS: tiempo de ret.: 17,47 min.; pureza: 98,99%; MS (m/e): 425,89 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.555 N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina (R909247)**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-4-pirimidindiamina y 6-amino-1,4-benzoxazina para dar N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,0 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (m, 2H); LCMS: tiempo de ret.: 17,67 min.; MS (m/e): 425 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.556 N2-(4-Dihidrobenzofuranil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina (R909249)**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-cloro-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-4-pirimidindiamina y 5-amino-2,3-dihidrobenzofurano para dar N2-(4-dihidrobenzofuranil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,09 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,70 (m, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 19,24 min; MS (m/e): 410 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.558 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926491)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N2-(3,4-etilendioxifenil)-N4-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con hidrocloreto de metilamina dio N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,59 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 3,6 y 8,1 Hz), 4,22 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,95 (s, 3H); LCMS: tiempo de ret.: 17,76 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 436 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.568 N4-(3-Aminofenil)-N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950254)**

N4-(3-Nitrofenil)-N2-[(2H)1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (940 mg, 2,5 mmoles) y Pd al 10%/C (300 mg, 50% de contenido de agua) se suspendieron en EtOH (7 ml) y HCl acuoso al 10% (5 ml), y se hidrogenó en un aparato Parr durante 3 horas (22°C, 60 psi). La suspensión se filtró sobre celite, y se neutralizó mediante adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Los disolventes se eliminaron, y la suspensión lechosa oscura resultante se suspendió en MeOH. Se añadió gel de sílice (4 g), y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>-Acetona, 2:1) para dar 186 mg de N4-(3-aminofenil)-N2-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina como un sólido parduzco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,11 (s, 1H), 6,84-6,95 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,28 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,62 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,31 (m, 2H); LCMS pureza: 98,4%; MS (m/e): 352,7 (M<sup>+</sup>, 100).

**7.3.569 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-morfolinoetilenamino)carbonilmetilenaminofenil]-2,4-**

**pirimidindiamina (R950200)**

Se disolvió N2-(3-Etoxicarbonilmetilaminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (50 mg, 0,11 mmoles) en EtOH:4-(2-aminoetil)morfolina (0,5 ml : 0,5 ml), y la mezcla se puso a reflujo durante 3 horas (temperatura del baño de aceite 100°C). La mezcla se enfrió hasta 22°C, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>:Acetona, 2:1) para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-2-morfolinoetilenamino)carbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 7,92 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 6,87-6,99 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,09 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,16 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,28 (t, 2H, J = 6,3 Hz); LCMS pureza: 99,2%; MS (m/e): 524,01 (M<sup>+</sup>, 100).

**7.3.570 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-N2-[3-N-metilamino)carbonilmetilaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950191)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenamino)carbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-(3-etoxicarbonilmetilaminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y metilamina para preparar N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 17,32 min.; pureza: 99,3%; MS (m/e): 425,04 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.571 N2-[3-(N-Amino)carbonilmetilaminofenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950192)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenamino)carbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-(3-etoxicarbonilmetilaminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y amoniaco acuoso para preparar N2-[3-(N-amino)carbonilmetilaminofenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 16,59 min.; pureza: 98,8%; MS (m/e): 411,02 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.572 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina (R950193)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenamino)carbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-(3-etoxicarbonilmetilaminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y morfolina para preparar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 18,70 min.; pureza: 85,8%; MS (m/e): 481,05 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.573 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-(N-metil)-piperazino)carbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina (R950194)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenamino)carbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-(3-etoxicarbonilmetilaminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y N-metilpiperazina para preparar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-(N-metil)piperazino)carbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 15,75 min.; pureza: 99,1%; MS (m/e): 494,06 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.575 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)etilenaminocarbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina (R950196)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenamino)carbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-(3-etoxicarbonilmetilaminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y N-metil-etilen-1,2-diamina para preparar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)etilenaminocarbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 15,34 min.; pureza: 98,2%; MS (m/e): 468,06 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.576 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetilaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950197)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenamino)carbonilmetilaminofenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-(3-etoxicarbonilmetilaminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y piperazina para preparar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetilaminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 15,38 min.; pureza: 93,2%; MS (m/e): 479,99 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.577 N2-[3-(N-Bencilamino)etilenaminocarbonilmetilaminofenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-**

**pirimidindiamina (R950198)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolinoetilenamino)carbonilmetilenaminofenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-(3-etoxicarbonilmetilenaminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y N-bencil-etilen-1,2-diamina para preparar N2-[3-(N-bencilamino)etilenaminocarbonilmetilenaminofenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 17,70 min.; pureza: 92,5%; MS (*m/e*): 544,04 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.588 R935184: 5-Fluoro-N2-[4-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 5-fluoro-N2-[4-(metoxicarbonilmetileno-xifenil)-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina con Me<sub>2</sub>NH.HCl y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt en metanol para producir 5-fluoro-N2-[4-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 6,91 min.; pureza: 98%; MS (*m/e*): 440 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.590 R935202: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina:**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 5-fluoro-N2-[3-(metoxicarbonilmetileno-xifenil)-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina con Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar 5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,21 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,94 (q, 1H, J = 3,5 Hz), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,30 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,47 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 4,33 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 4H), 2,63 (d, 3H, J = 4,7 Hz), 2,08-2,03 (m, 2H). LCMS: tiempo de ret.: 17,33 min.; pureza: 98%; MS (*m/e*): 440 (ME<sup>+</sup>).

**7.3.591 R935206: N2,N4-Bis[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N2,N4-Bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y con Me<sub>2</sub>NH.HCl y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt en presencia de metanol para dar N2,N4-bis[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 4,90 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,56 (d, 6H, J = 4,11 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 13,85 min.; pureza: 98%; MS (*m/e*): 503 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.592 R935212: N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,35 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (q, 1H, J = 4,7 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35-7,24 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,77 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 2,57 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 15,82 min.; pureza: 94%; MS (*m/e*): 450 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.594 R935216: 5-Fluoro-N2-[4-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,9-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 5-fluoro-N2-[4-(metoxicarbonilmetileno-xifenil)-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para proporcionar 5-fluoro-N2-[4-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,31 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,99 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,52 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,36 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 14,81 min.; pureza: 99%; MS (*m/e*): 422 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.595 R935217: N2,N4-Bis[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno-xifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2,N4-bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar N2,N4-bis[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,35 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,97-7,96 (m,

2H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J = 4,7 Hz), 2,61 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 12,54 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 503 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.596 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N-[3-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926486)**

5 Un vial de reacción seco equipado con un tabique de caucho se cargó con N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina (0,019 g, 0,04 mmoles) y THF (1 ml). Se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (0,044 ml, 0,088 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La cantidad de complejo de borano-sulfuro de metilo se evaporó, y la reacción se paralizó con MeOH (PRECAUCIÓN: se produce desprendimiento vigoroso de gas hidrógeno durante la adición de MeOH), se calentó durante 30 min. El disolvente se eliminó, y nuevamente el residuo se suspendió en MeOH, se extrajo con EtOAc, el EtOAc se evaporó y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para obtener N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,26-7,05 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,82 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,1 Hz), 4,44 (t, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,14 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,22 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 2H).

**7.3.597 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-morfolinometilen)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926490)**

15 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-morfolino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina con complejo de borano-sulfuro de metilo dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-morfolinometilen)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,65 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 8,30 (dd, 2H, J = 2,1 y 9,6 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,49 (bs, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,56 (m, 4H).

**7.3.598 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-metilamino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926510)**

25 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina, N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina y complejo de borano-sulfuro de metilo dieron N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-metilamino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,00 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,50-7,30 (m, 2H), 7,16-6,80 (m, 5H), 4,28 (m, 1H), 4,27 (bs, 4H), 4,22 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,79 (d, 3H, J = 3 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 15,64 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 412 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.599 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazinometilen)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926770)**

30 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina con complejo de borano-sulfuro de metilo dio 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazinometilen)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 12,06 min.; pureza: 75%; MS (m/e): 435 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.602 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(2-hidroxietiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R945144)**

40 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N2-(4-caboximetilenoxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y complejo de borano sulfuro de metilo dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>): δ 3,86 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,28 (m, 4F), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,29 (br, 1H, NH), 8,31 (br, 1H, NH); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ -169,18; LCMS: tiempo de ret.: 17,41 min.; pureza: 98,36%; MS (m/e): 399,01 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.605 Sal de hidrocloreto de N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926501)**

50 La reacción de una cantidad equivalente de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina con cloruro de hidrógeno (4M, dioxano) en metanol a 0°C, seguido de la dilución con éter etílico o acetato de etilo secos dio el precipitado. El precipitado resultante se aisló mediante filtración (y/o usando técnica cetrífuga) para dar la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,97 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H, J = J = 2,4 y 8,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,13 (m, 4H), 4,22 (s, 4H), 3,38 (t, 4H, J = 5,7 Hz); LCMS: tiempo de

ret.: 15,12 min; pureza: 89%; MS (m/e): 491 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.606 Sal de hidrocloreto de N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926504)**

5 De la misma manera que para la preparación de la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina y cloruro de hidrógeno dio la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-piperazino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,6 (bs, 1H), 9,04 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,25-7,00 (m, 5H), 7,81 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,74 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,11 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 15,34 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 481 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.607 Sal de hidrocloreto de N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-N-metilaminoetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926509)**

15 De la misma manera que para la preparación de la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-N-metilaminoetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina con cloruro de hidrógeno (4M, dioxano) dio la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-N-metilaminoetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 15,88 min.; pureza: 92%; MS (m/e): 412 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.608 Sal de hidrocloreto de N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-N-morfolinoetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926511)**

20 De la misma manera que para la preparación de la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-N-morfolinoetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina y cloruro de hidrógeno dio la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-N-morfolinoetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,98 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,34 (t, 1H, 8,4 Hz), 7,16-6,81 (m, 6H), 4,42 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,25 (m, 5H), 4,10 (m, 2H), 3,90 (bs, 2H), 3,60 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 16,39 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 468 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.609 Sal de hidrocloreto de N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-homopiperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926768)**

30 De la misma manera que para la preparación de la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-homopiperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina con tratamiento de cloruro de hidrógeno dio la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-homopiperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,98 (bs, 1H), 9,05 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,50 (bd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 3 y 9 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,22 (s, 4H), 4,20-3,60 (m, 8H), 3,20 (m, 2H); LCMS: tiempo de ret.: 14,91 min.; pureza: 86%; MS (m/e): 505 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.610 Sal de hidrocloreto de 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina R926502)**

40 De la misma manera que para la preparación de la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina con el tratamiento con cloruro de hidrógeno (4M, dioxano) dio la sal de hidrocloreto de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,45 (m, 3H), 7,16 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,10 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 1,2 y 7,2 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 4,13 (m, 4H), 3,37 (t, 4H, J = 5,4 Hz), 3,38 (t, 4H, J = 5,7 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 13,40 min; pureza: 79%; MS (m/e): 450 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.611 Sal de dihidrocloreto de 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazinometil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926769)**

45 De la misma manera que para la preparación de la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazinometil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina con cloruro de hidrógeno (4M, dioxano) dio la sal de dihidrocloreto de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(N-piperazinometil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,00 (d, 1H), 7,85 (bd, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,40-7,15 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 7,00-6,800 (m, 3H), 4,65 (dd, 2H), 3,60 (m, 8H).

**7.3.613 Sal de hidrocloreto de N2-[3-(2-N, N-Dimetilaminoetil)fenil]-N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-**



**pirimidindiamina (R926771)**

De la misma manera que para la preparación de la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, el tratamiento de N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-[3-[2-(N, N-dimetilamino)etiloxi]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con una cantidad equivalente cloruro de hidrógeno (4M, dioxano) dio la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-[3-[2-(N, N-dimetilamino)etiloxi]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 15,37 min.; pureza: 93%; MS (m/e): 426 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.616 Sal de hidrocloreto de N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926816)**

De la misma manera que para la preparación de la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-piperazino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, el tratamiento de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina con una cantidad equivalente cloruro de hidrógeno (4M, dioxano) dio la sal de hidrocloreto de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 17,04 min., pureza: 96%, MS (m/e): 426 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.617 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926696)**

Un matraz de reacción seco caragado con N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina se hizo reaccionar con hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH) (5 equivalentes) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -78°C (la reacción se monitorizó mediante TLC) seguido del tratamiento con la sal de Rochell para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,11 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,96 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,19 (dt, 1H, J = 3,6 y 8,1 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,59 (s, 1H), 4,52 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 4,22 (s, 4H); RMN <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>): - 46802; LCMS: tiempo de ret.: 19,14 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 409 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.618 -Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(hidroximetil)-(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926700)**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, se redujo 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(hidroximetil)-(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,81 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,19 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 1,8 y 9,0 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,52 (ddd, 1H, J = 1,2 y 8,1 Hz), 6,30 (s, 1H), 4,71 (s, 2H); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD): - 47971; LCMS: tiempo de ret.: 15,36 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 366 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.619 5-Fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-N4-[4-(isopropoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926705)**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, se redujo 5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para dar 5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,83 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,56 (2q, 1H, J = 5,7 Hz), 1,31 (d, 6H, J = 6,0 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD): - 47926; LCMS: tiempo de ret.: 21,03 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 409 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.620 5-Fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R926707)**

De manera similar a la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, se redujo 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para dar 5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofuran-5-il]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,51 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,4 Hz), 5,41 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,51 (d, 2H, J = 5,7 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 16,21 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 367 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.624 N4-(3-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofur-5-il]-2,4-pirimidindiamina R940287**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N4-(3-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para dar N4-(3-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2-(hidroximetil)benzofur-5-il]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 23,15 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 407 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,34 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,04 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,47 (2H, m), 7,34 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,69 (1H, s), 5,54 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,63 (2H, d, J = 5,8 Hz), 1,35 (9H, s).

**7.3.625 5-Fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-[2-(hidroximetil)benzofur-5-il]-2,4-pirimidindiamina R940286**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-[2-(N-morfolino)etilenoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para dar 5-fluoro-N4-(3-isopropilfenil)-N2-[(2-hidroxi metil)benzofur-5-il]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 21,93 min.; pureza: 99%; MS (*m/e*): 393 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,33 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,03 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,57 (1H, s), 7,49 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,69 (1H, s), 5,54 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,63 (2H, d, J = 5,7 Hz), 2,90 (1H, sept, J = 6,9 Hz), 1,26 (6H, d, J = 6,9 Hz).

**7.3.628 (R935149): N2-(3,4-Etilendioxifenil)-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina**

2-cloro-5-fluoro-N4-[4-[etoxicarbonil(dimetil)metil]fenil]-N2-(3,4-etilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina se redujo con 10 eq. de DIBALH (1,0 M en tolueno) a 0°C en diclorometano. La reacción se paralizó con metanol, se diluyó con acetato de etilo seguido de la adición de disolución acuosa de la sal de Rochelle, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de la adición de sulfato de sodio anhidro. La disolución se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar la N2-(3,4-etilendioxifenil)-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,01 (br s, 1H), 9,6 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,21-4,19 (m, 4H), 3,56 (br s, 2H), 1,20 (s, 6H); LCMS: tiempo de ret.: 20,34 min.; pureza: 98%; MS (*m/e*): 411 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.631 (R935154): N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxi etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se redujo N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno oxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxi etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,53 (dd, 1H, J = 1,7 y 7,6 Hz), 4,26 (s, 4H), 3,98 (t, 2H, J = 4,1 Hz), 3,89 (t, 2H, J = 4,1 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 18,36 min.; pureza: 99%; MS (*m/e*): 399 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.640 (R935174): 5-Fluoro-N2-[4-(2-hidroxi etoxi)fenil]-N4-(2-hidroxi metil benzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina**

De manera similar a la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se redujo N2-(2-carbometoxi benzofur-5-il)-5-fluoro-N4-(4-metoxicarbonilmetileno oxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para proporcionar 5-fluoro-N2[4-(2-hidroxi etoxi)fenil]-N2-(2-hidroxi metil benzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,26 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 4H), 6,72 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 6,66 (s, 1H), 5,46 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,82 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,55 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,89 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,67 (app qt, 2H, J = 5,3 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 14,97 min.; pureza: 91%; MS (*m/e*): 411 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.641 (R935176): N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxi etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina:**

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se redujo N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-metoxicarbonilmetileno oxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[3-(2-hidroxi etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,22 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 1,1 y 8,2 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,61 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 4,85 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,18-4,14 (m, 4H), 3,91 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,68 (qt, 2H, J = 5,3 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 17,35 min.; pureza: 92%; MS (*m/e*): 399 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.642 (R935177): 5-Fluoro-N2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-N4-(2-hidroxi metil benzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se redujo N4-(2-carbometoxi benzofur-5-il)-N2-[4-(1-etoxicarbonil-1-metil)etilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para producir 5-fluoro-N2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-N4-(2-hidroxi metil benzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 18,17 min.; pureza: 94%; MS (*m/e*): 423 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.643 (R935178): 5-Fluoro-N2-[3-(2-hidroxi etiloxi)fenil]-N4-(2-hidroxi metil benzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina**

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se redujo N4-(2-carbometoxi benzofur-5-il)-5-fluoro-N2-(3-metoxicarbonilmetileno oxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para dar 5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxi etiloxi)fenil]-N4-(2-hidroxi metil benzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,93 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,29 (br s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,68

(s, 1H), 6,44 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 5,47 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,80 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,55 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 3,81 (qt, 2H, J = 5,3 Hz), 3,63 (qt, 2H, J = 5,3 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 15,41 min.; pureza: 88%; MS (m/e): 41L (MH<sup>+</sup>).

**7.3.645 (R935183): 5-Fluoro-N2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina**

5 De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se redujo 5-fluoro-N2-[4-(metoxicarbonilmetileno)fenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para proporcionar 5-fluoro-N2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN H (DMSO-d6): δ 9,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,49 (d, 2H; J = 8,8 Hz), 7,40-7,31 (m 2H), 6,88 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,82 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,12-4,04 (m 4H), 3,90 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,70-3,65 (app qt, 2H, J = 5,3, Hz), 2,07 (q, 2H, J = 5,3 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 17,05 min; pureza: 96%; MS (m/e): 413 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.646 (R935186): 5-Fluoro-N2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina**

15 De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se redujo 5-fluoro-N2-[3-(metoxicarbonilmetileno)fenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBALH para dar 5-fluoro-N2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-N4-(3,4-propilendioxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>R (DMSO-d6): δ 9,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,07 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,3 Hz), 4,82 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,12-4,04 (ap. q, 2H, J = 5,3 Hz), 3,86 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,67 (app qt, 2H, J = 5,3 Hz), 2,07 (q, 2H, J = 5,3 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 17,95 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 413 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.647 N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926720)**

20 La reacción de N2-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina e hidróxido de litio (LiOH) en THF:H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente dio N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,01 (bs, 1H), 9,69 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,21 (dd, 1H, J = 6,3 y 10,5 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 10,5 y 16,5 Hz), 3,17 (dd, 1H, J = 6,6 y 16,5 Hz), 1,27 (s, 9H); LCMS: tiempo de ret.: 22,53 min.; pureza: 93%; MS (m/e): 423 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.651 N2-(3-Carboximetileno)fenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926483)**

30 De manera similar a la preparación de N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N2-(3-etoxicarbonilmetileno)fenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con LiOH dio N2-(3-carboximetileno)fenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 12,90 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 8,05 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,08 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,40 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,2 Hz), 4,53 (s, 2H), 4,20 (s, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 18,26 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 413 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.653 N2-(4-Carboximetileno)fenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926238)**

35 De manera similar a la preparación de N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N2-(4-etoxicarbonilmetileno)fenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con LiOH dio N2-(carboximetileno)fenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,16 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,37 (bd, 2H, J = 9 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,08 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,23 (s, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 19,15 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 413. (MH<sup>+</sup>).

**7.3.655 N2-(2-Carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R926478)**

40 De manera similar a la preparación de N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metoxicarbonil)benzofuran-5-il)-4-pirimidindiamina, al tratarla con LiOH, dio N2-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,97 (bd, 2H), 7,60-7,44 (m, 4H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,69 (bd, 1H); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD): - 21844; LCMS: tiempo de ret.: 16,77 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 381 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.656 N2-(2-Carboxiindol-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R926479)**

50 De manera similar a la preparación de N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, N2-(2-etoxicarbonil)indol-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, al tratarla con LiOH, dio N2-(2-carboxiindol-5-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,83 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (bd, 1H, J = 8,7 Hz), 7,30-7,11 (m, 5H), 6,68 (bd, 1H); LCMS: tiempo de ret.: 16,50 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 380 (MR<sup>+</sup>).

**7.3.657. N4-(4-terc-butilfenil)-N2-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926481)**

De manera similar a la preparación de N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(carboxi)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, el tratamiento de LiOH con N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina dio N4-(4-terc-butilfenil)-N2-(2-carboxibenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 9,3 (bd, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65-7,30 (m, 5H), 1,25 (s, 9H); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD): - 21844; LCMS: tiempo de ret.: 23,32 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 421 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.659 N2-(3-Carboximetilenaminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950190)**

La reacción de N2-(3-etoxicarbonilmetilenaminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (0,1 g) y LiOH (10 equivalentes) en MeOH:agua (1:1, v/v) durante 1 h a temperatura ambiente, seguido del tratamiento con HCl acuoso dio el sólido. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar N2-(3-carboximetilenaminofenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 18,23 min.; pureza: 87,6%; MS (m/e): 412,01 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.671 N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina (R926252)**

De manera similar a la preparación de N2,N4-bis[éster metílico de N-(L)-tirosina]-5-etoxicarbonilpirimidina, la reacción de 2,4-dicloro-5-etoxicarbonilpirimidina con 3,4-etilendioxianilina dio N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-etoxicarbonil-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,01 (s, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,18 (bs, 2H), 7,04 (dd, 1H, J=1,8 y 8,7 Hz), 6,93 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 6,76 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,65 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,28 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 1,31 (t, 3H, J= 7,2 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 27,25 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 451. (MH<sup>+</sup>).

**7.3.692 (R920669): N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-5-trifluoro-2,4-piridinadiazina**

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (416 mg, 1,9 mmoles), 3,4-etilendioxianilina (0,5 ml, 4,1 mmoles), y HCl concentrado (0,1 ml) en 1:9 acetona/H<sub>2</sub>O (10 ml) se calentó a reflujo. Después de 1 h, la reacción estaba terminada según se determina mediante TLC. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 2 N (2 x 15 ml), con agua (15 ml), y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, lavando la torta del filtro con EtOAc, y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 95:5 diclorometano/acetato de etilo) para dar N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-trifluoro-2,4-piridinadiazina (380 mg, 44%): R<sub>f</sub> 0,27 (gel de sílice, 9,5:0,5 diclorometano/acetato de etilo); p.f. 141-143°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,99 (bs, 1H), 6,93-6,84 (m, 3H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,67 (bs, 1H), 4,29-4,24 (m, 8H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161,2, 157,9, 155,8, 143,7, 132,6, 131,1, 117,5, 117,3, 114,4, 113,2, 110,3, 64,7, 64,5; IR (ATR) 3446 cm<sup>-1</sup>; ESI MS m/z 447 [C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método C) >99% (AUC), t<sub>R</sub> = 8,5 min. Anal. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 56,50; H, 3,84; N, 12,55. Encontrado: C, 56,46; H, 4,41; N, 12,57.

**7.3.694 R920664): N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(4-n-hexiloxifenil)-2,4-pirimidindiamina**

A una disolución magnéticamente agitada de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (0,25 g, 0,89 mmoles) en etilenglicol (3,0 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,12 g, 0,89 mmoles), seguido de 4-hexiloxianilina (0,27 g, 1,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 170°C durante 5,5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre agua (20 ml) y cloroformo (20 ml). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido marrón bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 2:1 hexanos/acetato de etilo) para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(4-n-hexiloxifenil)-2,4-pirimidindiamina (0,09 g, 23%) como un sólido blanco: R<sub>f</sub> 0,53 (gel de sílice, 4:1 cloroformo/acetato de etilo); pf 115-117°C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, J= 2,5, Hz, 2H), 6,98 (d, J= 8,8 Hz 1H), 6,88-6,82 (m, 3H), 6,61, (s, 1H), 4,29 (d, J= 3,1 Hz, 4H), 3,94 (t, J= 6,6, 6,7, Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,35, (m, 4H), 0,92 (m, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,3, 155,1, 150,3, 143,6, 142,7, 140,3, 140,07 139,4, 133,0, 131,7, 121,9, 117,3, 115,0, 114,7, 110,8, 68,6, 64,6, 31,8, 29,5, 25,9, 22,8, 14,2; IR (ATR) 3357 cm<sup>-1</sup>; ESI MS m/z 439 [C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método B) 98,5% (AUC), t<sub>R</sub> = 7,9 min. Anal. Calcd para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 65,74; H, 6,21; N, 12,78. Encontrado: C, 65,34; H, 6,19; N, 12,96.

**7.3.695 (R920666): N2-(4-n-Butiloxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinadiazina**

A una disolución magnéticamente agitada de 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (0,25 g, 0,89 mmoles) en etilenglicol (3,0 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,12 g, 0,89 mmoles), seguido de 4-butoxianilina (0,18 g, 1,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 185°C durante 5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido marrón bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 2:1 hexanos/acetato de etilo) para dar N2-(4-n-Butiloxifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinadiazina (0,18 g, 49%) como un sólido bronceado: R<sub>f</sub> 0,66 (gel de sílice, 4:1 cloroformo/acetato de etilo); pf 133-135°C; RMN <sup>1</sup>H (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,90-6,81 (m, 4H), 6,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,94, (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,3, 155,1, 150,4, 143,6, 142,7, 140,3, 140,0, 139,4, 133,0, 131,7, 121,9, 117,3, 115,0, 114,7, 110,8, 68,2, 64,7, 64,5, 31,6, 19,4, 14,0; IR (ATR) 3356 cm<sup>-1</sup>; ESI MS *m/z* 411 [C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) >99% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 17,3 min. Anal. Calcd para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 64,38; H, 5,65; N, 13,65, Encontrado: C, 62,64; H, 5,59; N, 13,15.

### 7.3.696 (R920670): N4-(4-etiloxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

A una disolución de 2-cloro-N4-(4-etiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina (0,25 g, 0,93 mmoles) en etilenglicol (3 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se añadió *i*-Pr<sub>2</sub>EtN, 0,93 mmoles) seguido de 3,4-etilendioxianilina (0,17 g, 1,12 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 200°C durante 5 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre H<sub>2</sub>O (20 ml) y EtOAc (20 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron a vacío. El sólido marrón bruto se purificó mediante cromatografía (2:1 CHCl<sub>3</sub>/EtOAc) para dar N4-(4-etiloxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (0,21 g, 60%) como un sólido bronceado: *R<sub>f</sub>* 0,42 (4:1 CHCl<sub>3</sub>/EtOAc); p.f. 163,8-167,2°C (DSC); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,92-6,86 (m, 3H), 6,80-6,75 (m, 2H), 6,64 (bs, 1H), 4,26-4,21 (m, 4H), 4,03 *J* = 7,0, 2H), 1,42 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,1, 150,6, 143,6, 142,8, 140,3, 140,0, 139,5, 139,3, 134,0, 130,8, 123,2, 117,2, 115,1, 113,6, 109,4, 64,6, 64,0, 15,1; IR (ATR) 3403 cm<sup>-1</sup>; ESI MS *m/z* 383 [C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 98,1% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 12,0 min. Anal. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 62,82; H, 5,01; N, 14,65. Encontrado: C, 62,06; H, 5,01; N, 14,35.

### 7.3.697 (R920671): N4-(4-n-Butiloxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinadiazina

De la misma manera que para la preparación de N4-(4-etiloxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(4-n-butiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 3,4-etilendioxianilina dio N4-(4-n-butiloxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinadiazina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (2:1 CHCl<sub>3</sub>/EtOAc); (0,17 g, 52%) como un sólido bronceado: *R<sub>f</sub>* 0,51 (4:1 CHCl<sub>3</sub>/EtOAc); p.f. 149,6-151,4°C (DSC); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,78-6,75 (m, 2H), 6,62 (bs, 1H), 4,26-4,22 (m, 4H), 3,96 (t, *J* = 6,5, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,1, 150,8, 143,6, 142,8, 140,2, 139,9, 139,5, 139,2, 133,9, 130,7, 123,1, 117,1, 115,0, 113,5, 109,4, 68,2, 64,6, 31,6, 19,4, 14,0; IR (ATR) 3365 cm<sup>-1</sup>; ESI MS *m/z* 411 [C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) 99,0% (AUC), *t<sub>R</sub>* = 13,2 min. Anal. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 64,38; H, 5,65; N, 13,65. Encontrado: C, 63,63; H, 5,60; N, 13,38.

### 7.3.698 (R920672): N4-(4-n-Hexiloxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinadiazina

De la misma manera que para la preparación de N4-(4-etiloxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 2-cloro-N4-(4-n-hexiloxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 3,4-etilendioxianilina dio N4-(4-n-hexiloxifenil)-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-piridinadiazina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (2:1 CHCl<sub>3</sub>/EtOAc) (0,22 g, 69%) como un sólido bronceado: *R<sub>f</sub>* 0,54 (4:1 CHCl<sub>3</sub>/EtOAc); p.f. 124,0-125,2°C (DSC); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,78-6,74 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,26-4,22 (m, 4H), 3,96 (t, *J* = 6,5, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 4H), 0,93-0,89 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,1, 150,5, 143,5, 143,0, 142,8, 140,2, 139,9, 139,5, 139,2, 133,9, 130,7, 123,1, 117,1, 15,0, 13,5, 109,3, 68,5, 64,7, 64,5, 31,8, 29,5, 25,9, 22,8, 14,2; IR (ATR) 3378 cm<sup>-1</sup>; ESI MS *m/z* 439 [C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>; HPLC (Método A) >99% (AUC),

### 7.3.717 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-carboxibenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R926698)

De manera similar a la preparación de N4-(4-*terc*-butilfenil)-5-fluoro-N2-(2,3-dihidro-2-carboxibenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina y LiOH para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(2-carboxibenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina.

### 7.3.721 N2,N4-Bis[2-(metiltio)-1,3-benzotiaz-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R950202)

De la misma manera que para la preparación de N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y 2-(metiltio)-1,3-benzotiazol-6-amina para preparar N2,N4-bis[2-(metiltio)-1,3-benzotiaz-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 24,98 min.; pureza: 84,6%; MS (*m/e*): 486,80 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.734 N2-(3-Etoxicarbonilfenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R925745)

De la misma manera que para preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidindiamina y 3-etoxicarbonilfenilfenil dieron N2-(3-etoxicarbonilfenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,90 (bd, 1H), 7,68 (bd, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,35 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,28 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,07 (s, 1H), 6,93 (dd,

1H, J = 3 y 8,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,64 (bs, 1H), 4,36 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,26 (s, 4H), 1,35 (t, 3H, J = 7,5 Hz); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): - 47247; LCMS: tiempo de ret.: 15,88.; pureza: 100%; MS (m/e): 411 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.746 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926828)**

5 De la misma manera que para preparación de N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de 3-amino-6-metoxifenoxiacetamida de N-metilo con 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,30 (d, 1H, 2,4 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,06 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 4,32 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 455 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.755 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-isopropilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926830)**

15 La reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(etoxicarbonilmetilenoifenil)-2,4-pirimidindiamina con isopropilamina (5 equivalentes) en presencia de diisopropiletilamina (5 equivalentes) en MeOH en un tubo cerrado herméticamente a 80°C durante 24 horas dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-isopropilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,28 (m, 4H), 7,08 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 1,8 y 7,8 Hz), 4,30 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,92 (m, 1H), 1,06 (d, 6H, J = 6,6 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 454 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.756 N2-[3-(N-Ciclopropilamino)carbonilmetilenoifenil]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926848)**

20 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-isopropilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(etoxicarbonilmetilenoifenil)-2,4-pirimidindiamina con ciclopropilamina dio 5-fluoro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-[3-(N-ciclopropilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,17 (bs, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,08 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,42 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,1 Hz), 4,3 (s, 2H), 4,2 (bs, 4H), 2,65 (m, 1H), 0,6 (m, 2H), 0,45 (m, 2H); LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 452 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.782 N4-(4-Clorofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R927026)**

30 De la misma manera que para la preparación de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinamina, la reacción de 5-amino-2-metoxicarbonilbenzofurano con 2-cloro-N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina dio N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,28 (bs, 1H), 10,18 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,96 (bs, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (bd, 2H, J = 9,0 Hz), 3,88 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 413 (MH<sup>+</sup>).

**73.783 N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R927027)**

35 De la misma manera que para la preparación de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinamina, la reacción de 5-amino-2-metoxicarbonilbenzofurano con 2-cloro-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina dio N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,70 (bs, 1H), 9,50 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,09 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 3,88 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 448 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.791 5-Fluoro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-[3-(tetrazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926843)**

40 De la misma manera que para la preparación de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinamina, la reacción de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-4-pirimidinamina con 3-(tetrazol-5-il)anilina dio 5-fluoro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-N2-[3-(tetrazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,91 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,76 (bdd, 1H, J = 1,5 y 8,1 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,11 (m, 4H); LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 407 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.792 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(4-metoxi-2-metilfenil)-2,4-pirimidindiamina (R926845)**

50 De la misma manera que para la preparación de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinamina, la reacción de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-4-pirimidinamina con 4-metoxi-2-metilfenilamina dio N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(4-metoxi-2-metilfenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,55 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,22 (bs, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 383 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.796. N2-(3-Boronilfenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926837)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidinamina, la reacción de 2-cloro-5-fluoro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-4-pirimidinamina con ácido 3-aminofenilborónico dio N2-(3-boronilfenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 383 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.797 (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R927030)**

Una mezcla de una cantidad equivalente de 2-cloro-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y (±)-5-amino-2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofurano en MeOH se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 80°C durante 48 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla de n-hexanos:EtOAc (1:1; v/v). El sólido resultante formado se filtró, se lavó con una mezcla de EtOAc:n-hexanos (1:1; v/v), se secó y se analizó para dar (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,21 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,94 (bs, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,15 (bd, 1H, J = 8,4 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,35 (dd, 1H, J = 6,0 y 6,3 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J = 10,5), 3,22 (dd, 1H, J = 9,0 y 6,0 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 417 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.798 (±)-N4-(4-Clorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R927024)**

De la misma manera que para la preparación de (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, la reacción de (±)-5-amino-2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofurano con 2-cloro-N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina dio (±)-N4-(4-clorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,29 (bs, 1H), 9,89 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,69 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,13 (bd, 1H, J = 8,1 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,36 (dd, 1H, J = 6,3 y 5,7 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J = 10,5 Hz), 3,20 (dd, 1H, J = 5,4 y 5,7 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 415 (MH<sup>+</sup>).

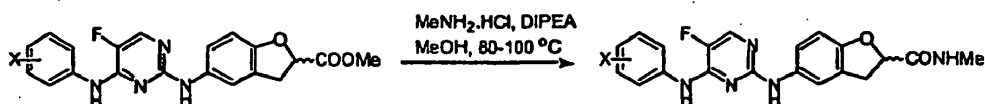
**7.3.799 (±)-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R927031)**

De la misma manera que para la preparación de (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, la reacción de (±)-5-amino-2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofurano con 2-cloro-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina dio (±)-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,13 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,68 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,37 (bs, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,35 (dd, 1H, J = 6,6 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,53 (dd, 1H, J = 10,5 y 11,1 Hz), 3,21 (dd, 1H, J = 6,0 Hz); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 450 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.802 (±)-N2-(2,3-Dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-trifluorofenil)-2,4-pirimidindiamina (R927028)**

De la misma manera que para la preparación de (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, la reacción de (±)-5-amino-2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofurano con 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-trifluorofenil)-4-pirimidinamina dio (±)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-trifluorofenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,32 (bs, 1H), 9,90 (bs, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,80 (bd, 1H, J = 6,9 Hz), 7,73 (bs, 1H), 7,43 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,36 (bs, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,33 (dd, 1H, J = 6,0 y 6,6 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,51 (dd, 1H, J = 10,5 Hz), 3,20 (dd, 1H, J = 6,0 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 465 (MH<sup>+</sup>).

Los ésters se transformaron en amidas siguiendo el esquema ilustrado a continuación:

**7.3.804 (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R927035)**

Una mezcla de (±)-N4-(3,4-difluorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina, hidrócloruro de metilamina (5 equivalentes) y diisopropiletilamina (5 equivalentes) en MeOH se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 80°C durante 24 h. La disolución resultante se diluyó con agua, y el

precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua, se secó y se analizó para dar ( $\pm$ )-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d6):  $\delta$  9,46 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,07 (dd, 1H, J = 6,6 y 6,3 Hz), 3,40 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,60 (d, 3H, J = 4,5 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 416 (MH $^+$ ).

5 **7.3.805 ( $\pm$ )-N4-(4-Clorofenil)-N2-[2,3-dihidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R927036)**

De la misma manera que para la preparación de ( $\pm$ )-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de hidrocloreto de metilamina con ( $\pm$ )-N4-(4-clorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina dio ( $\pm$ )-N4-(4-clorofenil)-N2-[2,3-dihidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d6):  $\delta$  9,40 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,84 (dd, 2H, J = 2,7 y 9,3 Hz), 7,51 (bs, 1H), 7,32 (bd, 2H, J = 8,7 Hz), 7,23 (bd, 1H, J = 8,7 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,07 (dd, 1H, J = 6,0 y 6,3 Hz), 3,39 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,60 (d, 3H, J = 4,8 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 414 (MH $^+$ ).

15 **7.3.806 ( $\pm$ )-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-[2,3-dihidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R927037)**

De la misma manera que para la preparación de ( $\pm$ )-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de hidrocloreto de metilamina con ( $\pm$ )-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina dio ( $\pm$ )-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-[2,3-dihidro-2-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d6):  $\delta$  9,52 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,76 (bd, 1H, J = 9,3 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,43 (bs, 1H), 7,24 (bd, 1H, J = 8,7 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,07 (dd, 1H, J = 6,3 y 6,6 Hz), 3,39 (dd, 1H, J = 10,5 Hz), 3,15 (dd, 1H, J = 6,3 Hz), 2,60 (d, 3H, J = 4,8 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 450 (MH $^+$ ).

20 **7.3.809 ( $\pm$ )-N2-[2,3-Dihidro-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R927040)**

De la misma manera que para la preparación de ( $\pm$ )-N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-[2-(N-metilamino)carbonil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de metil amina cloruro de hidrógeno con ( $\pm$ )-N2-(2,3-dihidro-2-metoxicarbonilbenzofuran-5-il)-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina dio ( $\pm$ )-N2-[2,3-dihidro-(N-metilamino)carbonilbenzofuran-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 464 (MH $^+$ ).

30 **7.3.811 N2-(4-Carboximetilenoifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926238)**

La reacción de N2-(4-etoxicarbonilmetilenoifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con LiOH en THF:H $_2$ O a temperatura ambiente dio N2-(carboximetilenoifenil)-N4-(3,4-etilenoifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d6):  $\delta$  8,16 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,37 (bd, 2H, J = 9 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,08 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,23 (s, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 19,15 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 413 (MH $^+$ ).

35 **7.3.812 Sal de hidrocloreto de N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R9203957)**

A una disolución de N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (1 equivalente) en MeOH a 0°C se añadió HCl (4M, dioxano, 1,1 equivalentes) gota a gota, y se agitó durante 5 minutos. La disolución resultante se diluyó con EtOAc, y el sólido obtenido se filtró, se lavó con EtOAc, se secó y se analizó para dar la sal de hidrocloreto de N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d6):  $\delta$  9,80 (bs, 2H), 8,12 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,89 (bd, 1H, J = 4,5 Hz), 7,18 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 6,60 (bd, 2H, J = 8,1 Hz), 4,36 (s, 2H), 4,10 (t, 2H, J = 3,9 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 3,9 Hz), 2,62 (d, 3H, J = 4,5 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 425 (MH $^+$ ).

45 **7.3.813 Sal de ácido trifluoroacético de N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R926826)**

De la misma manera que para la síntesis de la sal de hidrocloreto de N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, la reacción de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina con ácido trifluoroacético dio la sal de ácido trifluoroacético de la N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d6):  $\delta$  9,40 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,94 (bd, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,11 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,51 (bd, 1H, J = 7,5 Hz), 4,33 (s, 2H), 4,21 (bs, 4H), 2,63 (d, 3H, 3,3 Hz).

50 **7.3.814 5-Fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-N2-[4-metoxi-3-[(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-**



**pirimidindiamina (R926752)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinamina y 4-metoxi-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]anilina para dar 5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-N2-[4-metoxi-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,83 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,1 Hz), 7,05 (dd, 1H, J=2,1 y 8,7 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 4,09 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 437(MH<sup>+</sup>).

**7.3.818 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxiborilfenil)-2,4-pirimidindiamina (R926756)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-dihidroxiborilfenil)-4-pirimidinamina y 3,4-etilendioxianilina para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxiborilfenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,46 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,95 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,29 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,40 (s, 4H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 383(MH<sup>+</sup>).

**7.3.820 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926758)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]anilina para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-metil-3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,13 (bs, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,1 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,28 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 2,65 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,15 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 440(MH<sup>+</sup>).

**7.3.824 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R926762)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3,4,5-trimetoxianilina para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,08 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,15 (dd, 1H, J=3,0 y 9,0 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,20 (s, 4H), 3,61 (s, 6H), 3,59 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 429(MH<sup>+</sup>).

**7.3.825 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R926763)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3,5-dicloro-4-hidroxianilina para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,50 (bs, 1H), 9,26 (bd, 2H, J = 7,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,65 (s, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,20 (s, 4H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 424(MH<sup>+</sup>).

**7.3.829 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-5-metilfenil)-2,4-pirimidindiamina (R926893)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, sal de hidrocloreto de 4-amino-*m*-cresol, y diisopropiletilamina para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(3-hidroxi-5-metilfenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,06 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,59 (bd, 2H, J = 8,7 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 3,0 y 8,1 Hz), 4,17 (s, 4H), 2,05 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 369(MH<sup>+</sup>).

**7.3.830 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina (R926894)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar para 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-amino-5-fluorobenzotrifluoride dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina, RM <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,75 (s, 1H), 9,32 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,7 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,21 (s, 4H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 425(MH<sup>+</sup>).

**7.3.831 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-metil-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina (R926895)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-amino-5-metilbenzotrifluoride para dar N4-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-N2-(3-metil-5-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,57 (bs, 1H), 9,39 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,77 (s, 2H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,20 (s, 4H), 2,27 (s, 3H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 421(MH<sup>+</sup>).

**7.3.832 N4-(3,4-Etilendioxfenil)-5-fluoro-N2-(5-metoxi-2-metilfenil)-2,4-pirimidindiamina (R926896)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 5-metoxi-2-metilfenil para dar N4-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-N2-(5-metoxi-2-metilfenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (bs, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 3,0 y 8,7 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,68-6,60 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,1 Hz), 4,26 (s, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -47450; LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 383(MH<sup>+</sup>).

**7.3.833 N4-(3,4-Etilendioxfenil)-5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-metilfenil)-2,4-pirimidindiamina (R926897)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 2-fluoro-5-metilfenil para dar N4-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-N2-(2-fluoro-5-metilfenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,1 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,08-6,84 (m, 4H), 6,74-6,67 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,27 (s, 4H), 2,28 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -38659, -47267; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 371(MH<sup>+</sup>).

**7.3.834 N4-(3,4-Etilendioxfenil)-5-fluoro-N2-(3,5-difluorofenil)-2,4-pirimidindiamina (R926898)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3,5-difluoroanilina para dar N4-(3,4-etilendioxfenil)-5-fluoro-N2-(3,5-difluorofenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,20-7,11 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,92-6,90 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,39 (tt, 1H, J = 2,4 y 9,0 Hz), 4,31 (s, 4H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -31142, -47002; LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 375(MH<sup>+</sup>). (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 2,4 y 9,0 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,23 (s, 4H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz DMSO-*d*<sub>6</sub>): -12306; LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 439(MH<sup>+</sup>).

**7.3.836 N4-[3-(Benzotiazol-2-il)-4-clorofenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926900)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-[3-(benzotiazol-2-il)-4-clorofenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]anilina para dar N4-[3-(benzotiazol-2-il)-4-clorofenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,77 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 3,0 y 9,0), 8,21-8,16 (m, 2H), 8,06 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,30 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 1,8 y 7,5 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,32 (dd, 1H, J = 1,2 y 8,1 Hz), 4,29 (s, 2H), 2,62 (d, 1H, J = 4,8 Hz); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 536(MH<sup>+</sup>).

**7.3.838 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R926903)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina y 6-amino-2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,53 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,18 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,96 (bs, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,16 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H, J = 2,4 y 7,5 Hz), 3,82 (s, 3H); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 394(MH<sup>+</sup>).

**7.3.839 5-Fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-N4-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R926904)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro N4-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il]-4-pirimidinamina y 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]anilina para dar 5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-N4-[2-(metoxicarbonil)-(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,05 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 3H), 7,01-6,90 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,1 Hz), 6,40 (bs, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,75 (d, 3H, J = 5,1 Hz); LCMS: pureza: 86%; MS (m/e):

465(MH<sup>+</sup>).

**7.3.842 N2-[3-(Etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno)fenil]-N4-(3,4-etilendioxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926907)**

5 De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxi)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-(etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno)anilina para proporcionar N2-[3-(etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno)fenil]-N4-(3,4-etilendioxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,21-7,08 (m, 4H), 7,00 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,4 Hz), 6,93 (bs, 1H), 6,86 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,99 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,45 (ddd, 1H, J= 1,2, 1,2, y 7,8 Hz), 4,27 (s, 4H), 4,23 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 1,60 (s, 6H), 1,23 (t, 3H, J= 6,9 Hz); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -47216; LCMS: pureza: 85%; MS (m/e): 469(MH<sup>+</sup>).

**7.3.844 N2-[3-(Etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno)fenil]-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R926909)**

15 De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-4-pirimidinamina y 3-(etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno)anilina para dar N2-[3-(Etoxicarbonil-1,1-dimetilmetileno)fenil]-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,43 (bs, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,66 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 1,8 y 7,5 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,1 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 1,8 y 7,5 Hz), 6,49-6,46 (m, 1H), 4,32 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,57 (s, 6H), 1,31 (t, 3H, J = 7,2 Hz); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -47190; LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 450(MH<sup>+</sup>).

**7.3.847 N4-(3,4-Etilendioxi)fenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-1,1-dimetilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926915)**

25 De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3,4-etilendioxi)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-(N-metilamino)carbonil-1,1-dimetilmetileno]anilina para dar N4-(3,4-Etilendioxi)fenil]-5-fluoro-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil-1,1-dimetilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,26 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,7 Hz), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,25 (s, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 454(MH<sup>+</sup>).

**7.3.860 5-Fluoro-N4-[(1H)-indol-5-il]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926931)**

35 De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-5-il]-4-pirimidinamina y 3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]anilina para dar 5-fluoro-N4-[(1H)-indol-5-il]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11,09 (bs, 1H), 9,93 (bs, 1H), 9,67 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 4,81 Hz), 7,94-7,82 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,13 (bs, 1H), 7,07 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,37 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,61 (d, 3H, J = 4,2 Hz); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 407(MH<sup>+</sup>).

**7.3.861 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926932)**

40 De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)-indol-5-il]-4-pirimidinamina y 3-hidroxianilina para dar 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[(1H)-indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,13 (s, 1H), 10,25 (bs, 1H), 9,87 (bs, 1H), 9,43 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 0,09 Hz), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,40 (t, 1H, J = 2,1 Hz); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 336(MH<sup>+</sup>).

**7.3.862 5-Fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil]fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926933)**

45 De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-4-pirimidinamina y 3-[(N-metilamino)carbonil]anilina para dar 5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-N2-[3-[(N-metilamino)carbonil]fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,99 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,70 (ddd, 1H, J = 1,2, 2,4, y 8,4 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,31 (td, 1H, J = 1,2 y 7,5 Hz), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,43 (dd, 1H, J = 1,2 y 3,6 Hz), 2,73 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -47513; LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 377(MH<sup>+</sup>).

**7.3.863 5-Fluoro-N4-[(1H)-indol-6-il]-N2-[3-(N-morfolinocarbonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R926934)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-4-pirimidinamina y 3-(N-morfolinocarbonil)anilina para dar 5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-N2-[3-(N-morfolinocarbonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,96 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,73 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,49 (ddd, 1H, J = 0,09, 2,1, y 8,1 Hz), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, J = 1,8 y 8,7 Hz), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H, J = 1,3 y 3,0 Hz), 3,62-3,15 (m, 8H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -46545; LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 433(MH<sup>+</sup>).

**7.3.864 N2-[3-[[4-(Etoxicarbonil)piperidino]carbonil]fenil]-5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R926935)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-4-pirimidinamina y 3-[4-(etoxicarbonil)piperidino]anilina para dar N2-[3-[[4-(etoxicarbonil)piperidino]carbonil]fenil]-5-fluoro-N4-[(1H)indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,99 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,48 (ddd, 1H, J = 1,2, 2,4, y 8,1 Hz), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,46 (dd, 1H, J = 1,2 y 4,2 Hz), 4,40-4,27 (m, 1H), 4,13 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 3,56-3,41 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,58-2,47 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,75-7,60 (m, 1H), 1,58-1,39 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, J = 6,9 Hz); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -46101; LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 503(MH<sup>+</sup>).

**7.3.880 N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926950)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 5-amino-2-(metoxicarbonil)benzofurano para dar N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,34 (bs, 2H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,78 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 7,66-7,53 (m, 4H), 7,12 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 443(MH<sup>+</sup>).

**7.3.881 N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926951)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 5-amino-2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofurano para dar N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,31 (bs, 1H), 10,04 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,75 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 7,54 (td, 1H, J = 3,0 y 9,0 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,38-5,31 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (dd, 1H, J = 11,1 y 16,5 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 446(MH<sup>+</sup>).

**7.3.882 N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926953)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 5-amino-2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofurano para dar N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-(metoxicarbonil)benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,99 (bs, 1H), 9,49 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,08 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,36 (m, 1H), 3,80-3,47 (m, 4H), 3,20 (dd, 1H, J = 6,0 y 16,5 Hz); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 500(MH<sup>+</sup>).

**7.3.883 N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-[(N-metilamino)carbonil]benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926954)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, sal de hidrocloreto de metilamina, y diisopropiletilamina para dar N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-[(N-metilamino)carbonil]benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,59 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,08-7,98 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,06 (dd, 1H, J = 5,4 y 9,3 Hz), 3,39 (dd, 1H, J = 10,5 y 15,6 Hz), 3,15 (dd, 1H, J = 6,3 y 15,9 Hz), 2,59 (d, 3H, J = 4,5 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 499(MH<sup>+</sup>).

**7.3.884 N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-[(N-metilamino)carbonil]benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R926955)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina, hidrocloreto de metilamina, y diisopropiletilamina para dar N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-[(N-metilamino)carbonil]benzofuran-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,24 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,02 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,05 (dd, 1H, J = 2,1 y 9,9 Hz), 3,37 (dd, 1H, J = 10,5 y 15,9 Hz), 3,13 (dd, 1H, J = 6,0 y 15,9 Hz), 2,59 (d, 3H, J = 4,5 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 445(MH<sup>+</sup>).

**7.3.885 5-Fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-[(N-metilamino)carbonil]benzofuran-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R926956)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-morfolino)carbonilmetilenoxifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinamina, hidrocloreto de metilamina, y diisopropiletilamina para dar 5-fluoro-N2-[2,3-dihidro-2-[(N-metilamino)carbonil]benzofuran-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,20 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,04 (dd, 1H, J = 5,7 y 9,9 Hz), 4,56 (quintete, 1H, J = 6,6 Hz), 3,36 (dd, 1H, J = 10,5 y 16,5 Hz), 3,10 (dd, 1H, J = 5,7 y 15,3 Hz), 2,59 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 1,24 (d, 6H, J = 6,6 Hz); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 438(MH<sup>+</sup>).

**7.3.904 N4-[(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R940323)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)anilina para dar N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina R940323. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,70 (1H, s), 9,45 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,05 (1H, m), 7,43-7,34 (4H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,25 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 7,8 Hz, J = 2,1 Hz), 4,25 (2H, s), 2,74 (3H, d, J = 4,5 Hz), 1,5 (6H, s); pureza: 98,7% ; MS (m/e): 467 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.905 N4-[3-Dihidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R940337)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[3-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)anilina para dar N4-[3-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina R940337. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,28 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,34 (1H, dd, J = 4,8 Hz, J = 1,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 3,8 Hz), 8,03 (1H, m), 7,64-7,60 (2H, m), 7,51-7,46 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,94-6,91 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 3 Hz), 4,42 (2H, s), 3,93 (2H, s), 2,74 (3H, d, J = 4,5 Hz), 1,32 (6H, s); pureza: 98,2% ; MS (m/e): 530 (MH<sup>+</sup>);

**7.3.906 N4-[(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R940338)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 5-amino-1-metil-1-indazol para dar N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina R940338. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,73 (1H, s), 9,39 (1H, s), 9,17 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,87 (1H, s), 7,56 (2H, m), 7,41 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,07 (3H, s), 1,51 (6H, s); pureza: 99,2% ; MS (m/e): 434 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.907 N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R921303)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)anilina para dar N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina R921303. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,05 (1H, s), 9,67 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,05 (1H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,56 (1H, t, J = 2,7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz), 4,34 (2H, s), 2,74 (3H, d, J = 4,5 Hz); RMN <sup>19</sup>F (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ -21643, -46385; pureza: 100%; MS (m/e): 475 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.909 N4-[(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina**

**(R940346)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-aminofenol para dar N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina R940346. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,75 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,42-7,37 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,10 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,53 (1H, m), 1,50 (6H, s); pureza: 97,5% ; MS (m/e): 396 (MH+).

**7.3.911 N4-[3-Dihidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R940348)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[3-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-aminofenol para dar N4-[3-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-piridil)-benzo[1,4]oxazin-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina R940348. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,25 (1H, s), 9,23 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,11 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,62 (2H, m), 7,52 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,03 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,93 (2H, m), 638 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,93 (2H, s), 1,32 (6H, s); pureza: 96,5%.

**7.3.912 N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R940349)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 3-aminofenol para dar N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina R940349. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 12,03 (1H, s), 9,63 (1H, s), 9,26 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 2,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,26 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,04 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,41 (1H, d, J = 10,2 Hz); RMN <sup>19</sup>F (DMSO-d6): δ -21646, -46516 ; pureza: 95,8% ; MS (m/e): 404 (MH+);

**7.3.913 N2,N4-[(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R940350)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-5-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 6-amino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona para dar N2,N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina R940350. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 10,68 (1H, s), 10,62 (1H, s), 9,38 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,8 Hz), 7,33-7,26 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 1,49 (6H, s), 1,45 (6H, s); pureza: 95,4% ; MS (m/e): 479 (MH+).

**7.3.914 N2-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R940351)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-5-pirido[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 6-amino-2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona para dar N2-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina R940351. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 11,99 (1H, s), 10,74 (1H, s), 9,64 (1H, s), 9,50 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,50 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz), 7,32 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 1,49 (6H, s); pureza: 94,77% ; MS (m/e): 487 (MH+).

**7.3.915 N2,N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R940352)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 6-amino-2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona para dar N2,N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina R940352. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 12,08 (1H, s), 12,00 (1H, s), 9,72 (1H, s), 9,44 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 11,1 Hz, J = 1,5 Hz), 7,6 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,51 (1H, dd, J = 9,6 Hz, J = 2,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,7 Hz); RMN <sup>19</sup>F (DMSO-d6): δ -21670, -21722, -4651 ; pureza: 100% ; MS (m/e): 495 (MH+).

**7.3.916 N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R940353)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-

ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de metilo para dar N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-3-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina R940353. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,05 (1H, s), 9,69 (1H, s), 9,43 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,40-7,64 (4H, m), 7,54 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 9 Hz), 3,97 (3H, s); RMN <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -21707, -46489; pureza: 97,77%; MS (m/e): 486 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.917 N4-[(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R940354)**

De la misma manera que para la preparación de 5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(3-aminocarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina y 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de metilo para dar N4-[(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina R940354. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,75 (1H, s), 9,67 (1H, s), 9,53 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,66 (2H, s), 7,59 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,26 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 3,97 (3H, s), 1,52 (6H, s); pureza: 95,58%; MS (m/e): 478 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.955 N4-(4-Bencipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R950385)**

Una disolución de N4-(4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina en THF se trató con eterato-trifluoruro de boro a 80°C durante 8 horas. El tratamiento acuoso dio N4-(4-bencipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (bs, 1H), 5,86-7,48 (m, 9H), 4,73-4,74 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); LCMS: pureza: 96,5%; MS (m/e): 420,07 (M-H<sup>+</sup>).

**7.3.962 N4-[2,4-Dihidro-1-oxo-4H-imidazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-8-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R945236)**

Se agitaron N4-[2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (800 mg, 2,18 mmoles) y pentasulfuro de fósforo (800 mg, 1,80 mmoles) en piridina (5 ml) a 70°C durante 2 h. La disolución de la reacción se trató con disolución de HCl 1N hasta pH 5. El precipitado se recogió con filtración, se lavó con agua, se secó para dar N4-[2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina.

Se agitó N4-[2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (400 mg, 1,04 mmoles), glicina (500 mg) y trietilamina (0,5 ml) en metanol (10 ml) a 70°C toda la noche. La sal sin disolver se separó por filtración, y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó y se redisolvió en THF (5 ml) y DMF (5 ml). A la disolución se añadieron EDC (200 mg), HOAt (200 mg) y diisopropiltilamina (0,2 ml). La disolución de la reacción se agitó a 70°C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con agua (2 x 60 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos = 1:1, EtOAc) para dar N4-[2,4-dihidro-1-oxo-4H-imidazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-8-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,35 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 4,92 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 6,44, (dd, J = 1,5 y 8,1 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -167,46; LCMS: tiempo de ret.: 13,71 min.; pureza: 93,18%; MS (m/e): 407,10 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.963 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-oxo-1,2,3,6-tetrahidropirimido[2,1-c][1,4]benzoxazin-9-il]-2,4-pirimidindiamina (R945237)**

De manera análoga a la preparación de N4-[2,4-dihidro-1-oxo-4H-imidazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-8-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, N4-[2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (400 mg, 1,04 mmoles) y β-alanina (500 mg) dieron 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-oxo-1,2,3,6-tetrahidropirimido[2,1-c][1,4]benzoxazin-9-il]-2,4-pirimidindiamina como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>): δ 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 6,42 (ddd, J = 1,2 y 2,4 y 7,5 Hz, 1H), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,38 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,4 y 8,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H); RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ -168,04.

**7.3.968 N4-(1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R908698):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendio)fenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,4-benzoxazin-3-on-7-il)pirimidinamina y 3-aminofenol para dar N4-(1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RM <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,2 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,30 (m, 2H), 7,09 (m, 4H), 6,5 (m, 1H), 4,6 (s, 2H) pureza 95%; MS (m/e): 368 (MH<sup>+</sup>)

**7.3.969 N2-(1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R908699):**

5 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)]pirimidinamina y 7-amino-1,4-benzoxazina-3-ona para dar N2-(1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,10 (m, 5H), 6,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H) pureza 95% MS (m/e): 368 (MH+)

**7.3.970 N4-(1,4-benzoxazina-3-on-7-il)-5-fluoro-N2-((N-metilacetamido-2)-3-fenoxi)-2,4-pirimidindiamina (R908700):**

10 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,4-benzoxazin-3-on-7-il)]fenilpirimidinamina y 3-(N-metilaminocarbonilmetileno)anilina para dar N4-(1,4-benzoxazina-3-on-7-il)-5-fluoro-N2-((N-metilacetamido-2)-3-fenoxi)-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,2 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,00 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,63 (m, 3H) pureza 95% MS (m/e): 439 (MH+)

**7.3.971 N4-(1,4-benzoxazina-3-on-6-il)-5-fluoro-N2-[(N-metilacetamido-2)-3-fenoxi]-2,4-pirimidindiamina (R908701):**

15 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[6-(1,4-benzoxazin-3-onil)]fenilpirimidinamina y 3-(N-metilaminocarbonilmetileno)anilina para dar N4-(1,4-benzoxazina-3-on-6-il)-5-fluoro-N2-[(N-metilacetamido-2)-3-fenoxi]-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,2 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,00 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,63 (m, 3H) pureza 96% MS (m/e): 439 (MH+)

**73.972 N4-(1,4-benzoxazina-3-on-6-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R908702):**

20 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,4-benzoxazin-3-on-6-il)]fenilpirimidinamina y 3-aminofenol para dar N4-(1,4-benzoxazina-3-on-6-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,22 (m, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H) pureza 98%MS (m/e): 368 (MH+)

**7.3.973 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)- N2-(N-metil-1,4-benzoxazina-3-on-6-il)-2,4-pirimidindiamina (R908703):**

25 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-6-il)]fenilpirimidinamina y 3-(N-metilaminocarbonilmetileno)anilina para dar 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-6-il)]pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,23 (m, 6H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,18 (s, 3H) pureza 96%; MS (m/e): 382(MH+)

**7.3.974 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina (R908704):**

35 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)]fenilpirimidinamina y 3-(N-metilaminocarbonilmetileno)anilina para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,8,13 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,13 (m, 3H), 6,72 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,83 (m, 3H) pureza 93%; MS (m/e): 367 (MH+)

**7.3.975 5-Fluoro-N2-[(N-metilacetamido-2)-3-fenoxi]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina (R908705):**

40 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)]fenilpirimidinamina y 3-(N-metilaminocarbonilmetileno)anilina para dar 5-fluoro-N2-[(N-metilacetamido-2)-3-fenoxi]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,13 (m, 5H), 6,75 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,63 (m, 3H) pureza 96%; MS (m/e): 439 (MH+)

**7.3.976 N2-(1,4-benzoxazin-7-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R908706):**

45 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)]pirimidinamina y 7-amino-1,4-benzoxazina para dar N2-(1,4-benzoxazin-7-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 7,95 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,43 (m, 1H), 7,02 (m, 4H), 6,42 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,33 (m, 2H) pureza 96%; MS (m/e): 353 (MH+)

**7.3.977 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina (R908707):**

50 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron



reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)pirimidinamina y 3-aminofenol para dar 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,10 (m, 5H), 6,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H) pureza 95% MS (m/e): 368 (MH<sup>+</sup>)

**7.3.978 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil) N2-(N-Metil-1,4-benzoxazina-3-on-7-il)-2,4-pirimidindiamina (R908708):**

5 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)pirimidinamina y 7-amino-4-N-metil-1,4-benzoxazina-3-ona para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)N2-(N-Metil-1,4-benzoxazina-3-on-7-il)-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 6,62 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H) pureza 95%; MS (m/e): 380 (MH<sup>+</sup>)

10 **7.3.979 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-2,4-pirimidindiamina (R908709):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil) pirimidinamina y 6-amino-1,4-benzoxazina para dar 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,25 (s, 3H) pureza 95%; MS (m/e): 382 (MH<sup>+</sup>)

15 **7.3.980 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina (R908710):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)pirimidinamina y 6-amino-1,4-benzoxazina para dar 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (MeOD-d4) 8,20 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,43 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,85 (bs, 1H) pureza 96%; MS (m/e): 382 (MH<sup>+</sup>)

20 **7.3.981 N4-(1,4-benzoxazin-7-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-pirimidindiamina (R908711):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-[6-(1,4-benzoxazinil)]-N2-cloro-5-fluoropirimidinamina y 3-etoxiacarbonilmetilenoanilina para dar N4-(1,4-benzoxazin-7-il)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (MeOD-d4): δ 8,2 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,15 (m, 4H), 6,84 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J=7 Hz) pureza 94%; MS (m/e): 439 (MH<sup>+</sup>).

25 **7.3.982 (+/-)-5-Fluoro-N2-[(N-metilacetamido-2)-3-fenoxi]-N4-(2-metil-1,4-benzoxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina (R908712):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar (+/-)-2-cloro-5-fluoro-N4-(2-metil-1,4-benzoxazin-6-il)fenilpirimidinamina y 3-(N-metilaminocarbonilmetileno)anilina para dar (+/-)-5-fluoro-N2-[(N-metilacetamido-2)-3-fenoxi]-N4-(2-metil-1,4-benzoxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,20 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,13 (m, 1H), 7,1 (m, 5H), 6,96 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,40 (s, 3H), 2,63 (m, 3H), 1,25 (m, 3H) pureza 93%; MS (m/e): 453 (MH<sup>+</sup>)

**7.3.984 N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoroPirimidindiamina (R909255):**

35 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-[6-(1,4-benzoxazinil)]-N2-cloro-5-fluoropirimidinamina y 3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil para dar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilfenil)-5-fluoroPirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 7,89 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,20 (s, 3H) pureza 99%; MS (m/e): 402 (MH<sup>+</sup>).

40 **7.3.985 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)Pirimidindiamina (R909259):**

45 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[6-(N-metil-1,4-benzoxazinil)]fenilpirimidinamina y 3-(N-metilaminocarbonilmetileno)anilina para dar 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-6-il)pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 8,01 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (s, 3H) 2,63 (m, 3H) pureza 98%; MS (m/e): 439 (MH<sup>+</sup>)

**7.3.986 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-[6-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-onil)]Pirimidindiamina (R909260):**

50 De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[6-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-onil)]fenilpirimidinamina y 3-(N-metilaminocarbonilmetileno)anilina para dar 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-[6-(N-metil-

1,4-benzoxazin-3-onil]]pirimidindiamina.  $^1\text{H}$  (DMSO-d6) 8,01 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,78 (s, 3H) 2,63 (m, 3H) pureza 88%; MS (m/e): 453 (MH<sup>+</sup>)

5 **73.987 Fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-2,4-pirimidindiamina (R909261):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)fenilpirimidinamina y 3-(N-metilaminocarbonilmetileno)anilina para dar 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)pirimidindiamina.  $^1\text{H}$  (DMSO-d6) 8,08 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,63 (m, 3H) MS (m/e): 453 (MH<sup>+</sup>)

10 **7.3.988 (+/-)-5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metil-1,4-benzotiazin-3-on-6-il)Pirimidindiamina (R909263):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)pirimidinamina y 6-amino-2-metil-1,4-benzotiazin-3-ona para dar (+/-)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(2-metil-1,4-benzotiazin-3-on-6-il)pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  (MeOD-d4):  $\delta$  8,02 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,30 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,52 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 1,25 (m, 3H) pureza 92%; MS (m/e): 398 (MH<sup>+</sup>).

15 **73.989 5-Fluoro-N2-[3-hidroxifenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-2,4-pirimidindiamina (R909264):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)fenilpirimidinamina y 3-aminofenol para dar 5-fluoro-N2-[3-hidroxifenil]-N4-(N-metil-1,4-benzoxazin-3-on-7-il)-2,4-pirimidindiamina.  $^1\text{H}$  (DMSO-d6) 8,08 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,09 (m, 4H), 6,42 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,27 (s, 3H) pureza 95% MS (m/e): 382 (MH<sup>+</sup>)

20 **7.3.991 N4-(1,4-benzoxazin-7-il)-N2-[3-etoxicarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R909266):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(1,4-benzoxazin-7-il)-2-cloro-5-fluoro-pirimidinamina y 3-(etoxicarbonilmetileno)anilina para dar N4-(1,4-benzoxazin-7-il)-N2-[3-etoxicarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina.  $^1\text{H}$  (DMSO-d6) 8,2 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,43 (m, 1H), 7,12 (m, 4H), 6,68 (m, 2H), 4,7 (s, 2H) 4,17 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,13 (m, 2H) 1,87 (m, 3H) pureza 89%; MS (m/e): 439 (MH<sup>+</sup>)

25 **7.3.993 N2-(1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R909268)**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-[6-(1,4-benzoxazinil)]-N2-cloro-5-fluoropirimidinamina y 6-amino-1,4-benzoxazin-3-ona para dar N2-(1,4-benzoxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-N4-(6-(1,4-benzoxazinil))-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d6):  $\delta$  8,18 (d, 1H J = 4 Hz), 7,17 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,58 (m, 1H) 4,52 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,33 (m, 2H) pureza: 97%; MS (m/e): 409 (MH<sup>+</sup>).

30 **7.3.994 N2-[3-(N,N-Dimetilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R909290)**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-N2-(3-etoxicarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-pirimidindiamina y dihidrocloruro de metilamina para dar N2-[3-(N,N-Dimetilaminocarbonilmetileno)fenil]-N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,8 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,8 (s, 6H); pureza: 95%; MS (m/e): 439 (MH<sup>+</sup>)

35 **7.3.995 N4-(4N-Carboxamidino-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R909292)**

A una disolución en 2 ml de THF a 0° Celsius que contiene 250 mg (0,59 mmoles) de N4-(1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina, 1,4 eq, 115  $\mu\text{l}$  de TEA y DMAP catalítica se añadieron 0,4 eq, 70 mg de trifosgeno. Después de 30 min, 15 ml de amoniaco acuoso, y se agitó durante 30 min a RT. El THF se evaporó, y la reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración por succión. El precipitado bruto se purificó mediante TLC preparativa (5% de MeOH/EtOAc) para dar N4-(4N-Carboxamidino-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,83 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,82 (s, 3H); pureza: 87%; MS (m/e): 468 (MH<sup>+</sup>).

40 **7.3.996 N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-N2-[3-etoxicarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina**

**(R909308):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-cloro-N4-(3,3-dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-pirimidinamina y 3-(etoxicarbonilmetileno)anilina para dar N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-N2-[3-etoxicarbonilmetileno]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,00 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,74 (s, 2 H), 1,03 (t, 3H), 1,00 (s, 6H) pureza 99%; MS (m/e): 467 (MH<sup>+</sup>)

**7.3.997 N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R909309):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-N2-[3-etoxicarbonilmetileno]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina e hidrocloreto de metilamina para dar N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,04 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (s, 2 H), 2,62 (d, 3H), 1,07 (s, 6H) pureza 99%; MS (m/e): 453 (MH<sup>+</sup>)

**7.3.998 N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R909309):**

De la misma manera que para N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-N2-[3-etoxicarbonilmetileno]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina e hidrocloreto de metilamina para dar N4-(3,3-Dimetil-1,4-benzoxazin-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,04 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (s, 2 H), 2,62 (d, 3H), 1,07 (s, 6H) pureza 99%; MS (m/e): 453 (MH<sup>+</sup>)

**7.3.999 N4-(2,4-Diyodo-3-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-(3-yodo-1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935221)**

A 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (34,4 mg, 0,098 mmoles) en etanol (2,0 ml) y NH<sub>4</sub>OH ac. (2,0 ml), se añadió I<sub>2</sub> (0,126 g, 0,99 mmole atom) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc y se trató con disolución hypo acuosa. La capa orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar N4-(2,4-diyodo-3-hidroxifenil)-5-fluoro-N2-[3-yodo-1-metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,86 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,12(s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,92 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 20,88 min.; pureza: 91%; MS (m/e): 729 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1000 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935222)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinamina con 5-amino-1-(metoxicarbonil)metilindazolina para dar 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,17 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,46 (s, 2H), 6,87 (s, 2H, J = 8,8 Hz), 5,31 (s, 2H), 4,57 (sep, 1H, J = 5,8 Hz), 3,65 (s, 3H), 1,25 (d, 6H, J = 5,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 21,33 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 451 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1001 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935223)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 5-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,16 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 2,9 y 8,8 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,32 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,65 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 21,33 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 451 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1002 5-Fluoro-N2-(4-isopropoxifenil)-N4-[1-(N-metilaminocarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935224)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno]fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 5-fluoro-N2-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para proporcionar 5-fluoro-N2-(4-

isopropoxifenil)-N4-[1-(*N*-metilaminocarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,46 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,98 (s, 2H), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,46 (app s, 1H), 6,74 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,96 (s, 2H), 4,46 (sept, 1H, J = 5,8 Hz), 2,58 (d, 3H, J = 4,7 Hz), 1,21 (d, 6H, J = 5,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 18,22 min.; pureza: 93%; MS (*m/e*): 450 (MH<sup>+</sup>).

5 **7.3.1003 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(*N*-metilaminocarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935225)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(*N*-metilaminocarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,47 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 1,1 y 8,8 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 2,9 y 8,8 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,95 (s, 2H), 4,14 (s, 4H), 2,57 (d, 3H, J = 4,1 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 15,55 min.; pureza: 94%; MS (*m/e*): 450 (MH<sup>+</sup>).

15 **7.3.1004 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935237)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina con 5-amino-1-(metoxicarbonil)metil-indazolina para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,40 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,31 (s, 2H), 3,64 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 15,82 min.; pureza: 96%; MS (*m/e*): 409 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1005 N2,N4-Bis[1-(2-hidroxietil)indazolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R935238)**

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N2,N4-bis[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar N2,N4-bis[1-(2-hidroxietil)indolina-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,56 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 4,75 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,68 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H). LCMS: tiempo de ret.: 13,73 min.; pureza: 90%; MS (*m/e*): 449 (MH<sup>+</sup>).

30 **7.3.1006 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(*N*-metilaminocarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935239)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(*N*-metilaminocarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,27 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,90 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,58 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,44 (s, 2H), 6,87 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,98 (s, 2H), 4,57 (q, 1H, J = 5,8 Hz), 2,59 (d, 3H, J = 4,1 Hz), 1,21 (d, 6H, J = 5,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 17,74 min.; pureza: 94%; MS (*m/e*): 450 (MH<sup>+</sup>).

40 **7.3.1007 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(*N*-metilaminocarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935240)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(*N*-metilamino)carbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,36 (br s, 2H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,99 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,99 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 2,59 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 15,06 min.; pureza: 91%; MS (*m/e*): 450 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1008 5-Fluoro-N2-(4-isopropoxifenil)-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935242)**

50 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-4-pirimidinamina con 4-isopropoxianilina para proporcionar 5-fluoro-N2-(4-isopropoxifenil)-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,58 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H, J = 5,8 Hz), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,58-7,55 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,41 (s, 2H),

4,53 (sept, 1H, J = 5,8 Hz), 3,66 (s, 3H), 1,21 (d, 6H, J = 5,8 Hz), LCMS: tiempo de ret.: 19,30 min.; pureza: 93%; MS (*m/e*): 451 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1009 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(2-hidroxi)etil]indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935248)**

5 De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetilet)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(2-hidroxi)etil]indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 19,42 min.; pureza: 94%; MS (*m/e*): 423 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1010 N2-(3,4-Etilenetoxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935249)**

10 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-4-piridinamina con 3,4-etilendioxianilina para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,32 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 1,9 y 8,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,38 (s, 2H), 4,14 (s, 4H), 3,66 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 18,94 min.; pureza: 91%; MS (*m/e*): 451 (MH<sup>+</sup>).

**73.1011 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935250)**

20 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-4-piridinamina con 3-aminofenol para dar 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,34 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,10 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,28 (app d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,37 (s, 2H), 3,66 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 17,87 min.; pureza: 97%; MS (*m/e*): 409 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1015 5-Fluoro-N2-[1-(2-hidroxi)etil]indazolin-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935255)**

25 De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetilet)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar 5-fluoro-N2-[1-(2-hidroxi)etil]indazolin-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,16 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H, J = 4,0 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 6,87 (2H, J = 8,8 Hz), 4,83 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,57 (sept, 1H, J = 5,8 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,75 (app qt, 2H, J = 5,8 Hz), 1,26 (d, 6H, J = 5,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 20,90 min.; pureza: 94%; MS (*m/e*): 423 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1016 5-Fluoro-N2-[1-(2-hidroxi)etil]indazolin-5-il]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935256)**

35 De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetilet)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar 5-fluoro-N2-[1-(2-hidroxi)etil]indazolin-5-il]-N4-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,83 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,75 (app qt, 2H, J = 5,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 15,97 min.; pureza: 95%; MS (*m/e*): 381 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1017 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(2-hidroxi)etil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935258)**

40 De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetilet)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-(2-hidroxi)etil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,20 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 1,0 y 8,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,86 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,40 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 4,15 (s, 4H), 3,78 (app qt, 2H, J = 5,3 y 5,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 18,07 min.; pureza: 93%; MS (*m/e*): 423 (MH<sup>+</sup>).

**73.1018 5-Fluoro-N4-[1-(2-hidroxi)etil]indazolin-5-il]-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935259)**

50 De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetilet)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-[1-(metoxicarbonil)metil-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar 5-fluoro-N4-[1-(2-hidroxi)etil]indazolin-5-il]-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,31 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,10 (app s, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,86 (t, 1H, J = 5,3 Hz),

4,40 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,79 (ap. qt, 2H, J = 5,3 y 5,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 16,09 min.; pureza: 89%; MS (*m/e*): 381 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1019 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina (R935261)**

5 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolin-6-il)-4-pirimidinamina con 3,4-etilendioxianilina para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,85 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,07 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,64 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 4,14 (s, 4H). LCMS: tiempo de ret.: 15,90 min.; pureza: 100%; MS (*m/e*): 379 (MH<sup>+</sup>).

10 **7.3.1020 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina (R935262)**

15 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolin-6-il)-4-pirimidinamina con 3-aminofenol para dar 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,80 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H). LCMS: tiempo de ret.: 13,78 min.; pureza: 100%; MS (*m/e*): 379 (MH<sup>+</sup>).

**73.1021 N2-(3-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-8-il]-2,4-pirimidindiamina (R935263)**

20 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-[4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-8-il]-4-pirimidinamina con 4-amino-2-cloro-6-metilfenol para dar N2-(3-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-8-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,40 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,07 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 1,98 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 13,36 min.; pureza: 90%; MS (*m/e*): 439 (MH<sup>+</sup>).

**73.1022 N2-(3-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-5-fluoro-N4-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina (R935264)**

25 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolin-6-il)-4-pirimidinamina con 4-amino-2-cloro-6-metilfenol para dar N2-(3-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-5-fluoro-N4-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,62 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 1,98 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 13,78 min.; pureza: 100%; MS (*m/e*): 385 (MH<sup>+</sup>).

30 **73.1023 5-Fluoro-N4-(indazolin-5-il)-N2-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935266)**

35 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolin-5-il)-4-pirimidinamina con 4-isopropoxianilina para producir 5-fluoro-N4-(indazolin-5-il)-N2-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,32 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,51 (sept, 1H, J = 5,8 Hz), 1,22 (d, 6H, J = 5,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 17,65 min.; pureza: 98%; MS (*m/e*): 379 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1024 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935267)**

40 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolin-5-il)-4-pirimidinamina con 3,4-etilendioxifenil-anilina para dar N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,20 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,17 (s, 4H). LCMS: tiempo de ret.: 15,16 min.; pureza: 100%; MS (*m/e*): 379 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1025 5-Fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935268)**

45 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolin-5-il)-4-pirimidinamina con 3-aminofenol para dar 5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-N4-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,64 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,55 (dd, 2H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 12,80 min.; pureza: 98%; MS (*m/e*): 337 (MH<sup>+</sup>).

**73.1026 5-Fluoro-N4-(indazolin-5-il)-N2-[3-(metoxicarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R935269)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolin-5-il)-4-pirimidinamina con 3-(metoxicarbonilmetileno)anilina para dar 5-fluoro-N4-(indazolin-5-il)-N2-[3-(metoxicarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,64 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,13-7,6 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,65 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 15,36 min.; pureza: 94%; MS (*m/e*): 409 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1027 5-Fluoro-N4-(indazolin-5-il)-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina (R935270)

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(indazolin-5-il)-4-pirimidinamina con 6-aminoindazolina para dar 5-fluoro-N4-(indazolin-5-il)-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,60 (dd, 2H, J = 1,7 y 8,9 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 13,45 min.; pureza: 95%; MS (*m/e*): 361 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1028 5-Fluoro-N4-[4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-8-il]-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R935271)

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-[4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-8-il]-4-pirimidinamina con 3-(N-metilaminocarbonilmetileno)anilina para dar 5-fluoro-N4-[4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-8-il]-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,44 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,90 (qt, 1H, J = 4,6 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H, J = 1,2 y 8,2 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,40 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 5,25 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,61 (d, 3H, J = 4,6 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 15,45 min.; pureza: 97%; MS (*m/e*): 462 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1032 5-Fluoro-N4-(indazolin-5-il)-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina (R935279)

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 5-fluoro-N4-(indazolin-5-il)-N2-[3-(metoxicarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar 5-fluoro-N4-(indazolin-5-il)-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,98 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,90 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,2 Hz), 4,31 (s, 2H), 2,61 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 12,92 min.; pureza: 90%; MS (*m/e*): 408 (MH<sup>+</sup>). = 4,7 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,09 (s, 1H), 6,93 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,84 (t, 2H, J = 2,3 Hz), 6,40 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 6,09 (t, 2H, J = 2,3 Hz), 4,29 (s, 2H), 2,63 (s, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 16,16 min.; pureza: 90%; MS (*m/e*): 357 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1035 N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R935286)

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 6-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,37 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33-7,21 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,34 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,19 (s, 4H), 3,93 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,04 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 24,70 min.; pureza: 90%; MS (*m/e*): 479 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1036 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxi)propil]indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935287)

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxi)propil]indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,32-7,20 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,20 (s, 4H), 3,27 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,84 (q, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 24,70 min.; pureza: 90%; MS (*m/e*): 479 (MH<sup>+</sup>). LCMS: tiempo de ret.: 22,09 min.; pureza: 90%; MS (*m/e*): 437 (MH<sup>+</sup>).

### 73.1037 N2-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-[2(N-metilaminocarboniletil)indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935288)

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-

metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-N4-(3,4-etilendioifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar N2-(3,4-etilendioifenil)-5-fluoro-N4-[1-[2-(N-metilaminocarbonil)etil]-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,34-7,22 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,19 (s, 4H), 2,57 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,48 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 23,10 min.; pureza: 93%; MS (m/e): 464 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1038 N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N2-(isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935289)

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinamina con 6-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N4-(isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,74 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 1,2 y 8,8 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,55 (sept, 1H, J = 6,4 Hz), 4,31 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,93 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,80 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,22 (d, 6H, J = 7,0 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 26,84 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 479 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1039 5-Fluoro-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-6-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935290)

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N4-(isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar 5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-6-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,31 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (dd, 2H, J = 3,5 y 8,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,55 (sept, 1H, J = 7,0 Hz), 4,49 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,84 (q, 2H, J = 6,4 Hz), 1,24 (d, 6H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 24,13 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 437 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1040 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-[2-(N-metilamino)carbonil]etil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935291)

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N4-(isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-[2-(N-metilamino)carbonil]etil-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,32(s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,54 (sept, 1H, J = 5,8 Hz), 4,30 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,55 (t, 2H, 7,4 Hz), 2,48 (d, 3H, J = 4,7 Hz), 1,24 (d, 6H, J = 6H). LCMS: tiempo de ret.: 23,68 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 464 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1041 N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935292)

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina con 6-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar N4-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,35 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,20-7,06 (m, 4H), 6,58 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,94 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,03 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 22,73 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 437 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1042 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935293)

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N4-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,38 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,85 (q, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 24,70 min.; pureza: 90%; MS (m/e): 479 (MH<sup>+</sup>). LCMS: tiempo de ret.: 20,37 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 395 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1043 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-(N-metilaminocarbonil)etil]-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935294)

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioifenil)-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-(N-



metilaminocarbonil)etil]-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-4): δ 9,36 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,32 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,57 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,48 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 20,18 min.; pureza: 93%; MS (*m/e*): 422 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1044 N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935295)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-4-pirimidinamina con 6-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar N4-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina. La purificación del bruto dio dos productos.

**N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935295):**

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,54 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,21 (app d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83-7,80 (m 2H), 7,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, 1M, J = 8,2 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,12 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,91 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,88 (s, 3H), 2,72 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 25,67 min.; pureza: 91%; MS (*m/e*): 519 (MH<sup>+</sup>) y

**N4-[1-(2-carboxietil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935296)**

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,54 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,23 (app d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83-7,80 (m 2H), 7,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,88 (s, 3H), 2,67 (t, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 23,28 min.; pureza: 91%; MS (*m/e*): 491 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1045 5-Fluoro-N4-[2-(N-metilaminocarbonil)benzofuran-5-il]-N2-[1-[2-(N-metilaminocarbonil)etil]-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935297)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar 5-fluoro-N4-[2-(N-metilaminocarbonil)benzofuran-5-il]-N2-[1-[2-(N-metilaminocarbonil)etil]-indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,00 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,70 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,911 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 3,5 y 8,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J = 3,5 y 8,8 Hz), 4,19 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,53 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,47 (d, 6H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 20,18 min.; pureza: 89%; MS (*m/e*): 503 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1049 N2-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R935301)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,15 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,55 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,97 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 25,19 min.; pureza: 93%; MS (*m/e*): 479 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1050 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935302)**

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxipropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,14 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,59 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,34 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,84 (q, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 22,33 min.; pureza: 100%; MS (*m/e*): 437 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1051 N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935303)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4pirimidinamina con 5-amino-1-(2-

etoxicarboniletil)indazolina para dar N4-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,50 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,96 (s, 2H), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,15-7,08 (m, 3H), 6,67-6,64 (m, 1H), 4,59 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,97 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 23,68 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 437 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1052 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935304)**

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N4-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,56 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,34 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,92 (q, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 24,70 min.; pureza: 90%; MS (m/e): 479 (MH<sup>+</sup>). LCMS: tiempo de ret.: 20,89 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 395 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1053 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2(N-metilaminocarbonil)etil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935305)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2(N-metilaminocarbonil)etil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,82 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,46 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,53 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 4,51 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,61 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,49 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 20,66 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 422 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1054 N4-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N2-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935306)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinamina con 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,48 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,59 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,57 (sept, 1H, J = 7,0 Hz), 3,96 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,23 (d, 6H, J = 7,0 Hz), 1,05 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 27,39 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 479 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1055 5-Fluoro-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935307)**

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar 5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-5-il]-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,16 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,46 (t, 2H), 6,87 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,60-4,52 (m, 2H), 4,37 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,34 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,84 (q, 2H, J = 6,4 Hz), 1,24 (d, 6H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 23,71 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 437 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1056 5-Fluoro-N4-(2-hidroximetilbenzofur-5-il)-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935308)**

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N4-[1-(2Etoxicarboniletil)indazolin-6-il]-5-fluoro-N2-(2-metoxicarbonilbenzofur-5-il)-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar 5-fluoro-N4-(2-hidroximetilbenzofur-5-il)-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,35 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,28 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,62 (s, 1H), 5,46 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,55 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 4,45 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 3,96 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,20 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,76 (q, 2H, J = 6,4 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 20,86 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 449 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1057 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2(N-metilaminocarbonil)etil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935309)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminocarbonilmetilenoifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2(N-metilaminocarbonil)etil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H),

8,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,82 (s, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,51 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 4,22 (s, 4H), 2,62 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,49 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 18,67 min.; pureza: 100%; MS (*m/e*): 464 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1058 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-[2(N-metilaminocarbonil)metil]-indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935310)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-[2(N-metilaminocarbonil)etil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,18 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,82 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,57 (q, 2H, J = 5,8 Hz), 4,51 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,61 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,47 (d, 3H, J = 4,7 Hz), 1,26 (d, 6H, J = 5,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 17,14 min.; pureza: 99%; MS (*m/e*): 464 (MH<sup>+</sup>).

**73.1059 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(2-metoxi-4-carbometoxibencil)indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935320)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 6-amino-1-(2-metoxi-3-carbometoxibencil)indazolina para dar N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(2-metoxi-4-carbometoxibencil)indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,36 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,2 Hz), 5,39 (s, 2H), 4,16 (s, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 29,92 min.; pureza: 80%; MS (*m/e*): 557 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1060 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(2-metoxi-4-carbometoxibencil)indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935321)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina con 6-amino-1-(2-metoxi-3-carbometoxibencil)indazolina para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-(2-metoxi-4-carbometoxibencil)indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,37 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz), 7,33-7,27 (, 2H), 7,13 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 7,03 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,2 Hz), 5,37 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 28,80 min.; pureza: 92%; MS (*m/e*): 515 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1061 5-Fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-[2-metoxi-4-(o-toluil sulfonamidocarboxi)bencil]indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935322)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(4-isopropoxifenil)-4-pirimidinamina con 6-amino-1-[2-metoxi-4-(o-toluil sulfonamidocarboxi)bencil]indazolina para dar 5-fluoro-N4-(4-isopropoxifenil)-N2-[1-[2-metoxi-4-(o-toluil sulfonamidocarboxi)-bencil]indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,60 (s, 2H), 8,11 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,00-7,92 (m, 3H), 7,61-7,53 (m, 4H), 7,47-7,24 (m, 5H), 6,81 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,34 (s, 2H), 4,48 (sept, 1H, J = 5,9 Hz), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,21 (d, 6H, J = 5,9 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 30,57 min.; pureza: 95%; MS (*m/e*): 696 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1062 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[1-[2-metoxi-4-(o-toluil sulfonamidocarboxi)bencil]indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935323)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 6-amino-1-[2-metoxi-4-(o-toluil sulfonamidocarboxi)bencil]indazolina para dar N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2-metoxi-4-(o-toluil sulfonamidocarboxi)-bencil]indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina.. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,53 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,96-7,90 (m, 3H), 7,55 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 7,6 Hz), 7,42-7,20 (m, 6H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,69 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,33 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 32,11 min.; pureza: 93%; MS (*m/e*): 696 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1063 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-metoxi-4-(o-toluil sulfonamidocarboxi)bencil]indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina (R935324)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina con 6-amino-1-[2-metoxi-4-(o-toluil sulfonamidocarboxi)bencil]indazolina para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-metoxi-4-(o-

toluilsulfonamidocarboxi)encil]indazolin-6-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,64 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 1,2 y 8,8 Hz), 7,47-7,23 (m, 6H), 7,11 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,2 Hz), 5,36 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 29,79 min.; pureza: 92%; MS (*m/e*): 654 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1067 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)encil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935339)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-N-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 5-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)encil]indazolina para dar N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)encil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina.. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,57 (br s, 2H), 8,08 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,59-7,32 (m, 3H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,58 (s, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 11,33 min.; pureza: 98%; MS (*m/e*): 696 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1068 5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)encil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935340)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina con 5-amino-1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)encil]indazolina para dar 5-fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[1-[2-metoxi-4-(*o*-toluilsulfonamidocarboxi)encil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,57 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,13 (app s, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,59-7,32 (m, 7H), 7,18 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,06 (t ap., 3H, J = 8,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,57 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 10,16 min.; pureza: 97%; MS (*m/e*): 654 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1069 N4-(4-Clorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935351)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 1-metil-5-aminoindazolina para dar N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metil-indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,86 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,00 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 10,64 min.; pureza: 94%; MS (*m/e*): 369 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1070 N4-(4-Clorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina (R935352)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 6-aminoindazolina para dar N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,18 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 10,80 min.; pureza: 90%; MS (*m/e*): 355 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1071 N4-(4-Clorofenil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R935353)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-N-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar N4-(4-clorofenil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,37 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,33-7,66 (m, 3H), 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,61 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,97 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,91 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,05 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 11,85 min.; pureza: 95%; MS (*m/e*): 455 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1072 N4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R935354)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-N-(3-cloro-trifluorometoxi-fenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina con 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar N4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,63 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,10 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,47 (t, 2H, J = 10,0 Hz), 4,56 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,97 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 14,4

min.; pureza: 95%; MS (*m/e*): 539 (MH<sup>+</sup>).

**73.1073 N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935355)**

5 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro 4-pirimidinamina y 1-metil-5-aminoindazolina para dar N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,63 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,99 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 12,30 min.; pureza: 98%; MS (*m/e*): 404 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1074 5-Fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935356)**

10 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinamina y 1-metil-5-aminoindazolina para dar 5-fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,37 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,92 (s, 2H), 7,84 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,99 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 12,13 min.; pureza: 94%; MS (*m/e*): 419 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1076 N4-(3,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935358)**

20 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 1-metil-5-aminoindazolina para dar N4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,50 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,08 (app s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (app s, 3H), 7,37 (q, 1H, J = 9,4 Hz), 3,99 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 10,42 min.; pureza: 90%; MS (*m/e*): 371 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1077 N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935359)**

25 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 1-metil-5-aminoindazolina para dar N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(1-metilindazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,79 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,09 (t, 1H, J = 2,8 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,48-7,44 (m, 2H), 3,99 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 13,14 min.; pureza: 92%; MS (*m/e*): 453 (MH<sup>+</sup>).

**73.1078 N2-[1-(2-Etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935360)**

30 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinamina con 5-amino-1-(2-etoxicarboniletil)indazolina para dar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J = 8,8 y 7,4 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,56 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,97 (q, 4H, J = 7,0 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 13,22 min.; pureza: 95%; MS (*m/e*): 505 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1079 5-Fluoro-N2-[1-[2(N-metilaminocarbonil)etil]indazolin-5-il]-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935361)**

40 De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina y Me<sub>2</sub>NH.HCl para dar 5-fluoro-N2-[1-[2(N-metilaminocarbonil)etil]indazolin-5-il]-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,83 (qt, 1H, J = 4,9 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,49 (dd, 2H, J = 8,2 y 9,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,52 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,63 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,49 (d, 3H, J = 4,7 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 10,00 min.; pureza: 100%; MS (*m/e*): 490 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1080 5-Fluoro-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-5-il]-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935362)**

50 De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetilet)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar 5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-5-il]-N4-(3-trifluorometoxifenil)-

2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,39 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,56 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 4,38 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,35 (dd, 2H, J = 5,2 y 7,0 Hz), 1,84 (qt, 2H, J = 7,0 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 10,42 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 463 (MH<sup>+</sup>).

5 **7.3.1081 5-Fluoro-N2-(indazolin-6-il)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935363)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinamina y 6-aminoindazolina para dar 5-fluoro-N2-(indazolin-6-il)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,72 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (br s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 12,17 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 405 (MH<sup>+</sup>).

15 **7.3.1082 5-Fluoro-N2-(indazolin-5-il)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935364)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N-(3-trifluorometoxifenil)-4-pirimidinamina y 5-aminoindazolina para dar 5-fluoro-N2-(indazolin-5-il)-N4-(3-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,85 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J = 8,2 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 10,44 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 405 (MH<sup>+</sup>).

20 **7.3.1083 N4-(+Clorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935365)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N-(4-clorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 5-aminoindazolina para dar N4-(4-clorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,85 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (dd, 2H, J = 3,0 y 8,8 Hz), 7,42 (dd, 2H, J = 3,0 y 8,8 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 9,07 min.; pureza: 91%; MS (m/e): 355 (MH<sup>+</sup>).

25 **73.1084 N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935366)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 5-aminoindazolina para dar N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,90 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,11 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 11,65 min.; pureza: 98%; MS (m/e): 439 (MH<sup>+</sup>).

35 **7.3.1085 5-Fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R935367)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-4-pirimidinamina y 3,4,5-trimetoxianilina calentando con microondas a 180°C. La concentración del etanol y la adición de HCl 2N proporcionó 5-fluoro-N4-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoifenil]-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina como copos finos del sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,59 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,01 (dd, 2H, J = 5,3 y 1,2 Hz), 7,39 (dd, 2H, J = 3,1 y 8,8 Hz), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,03 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,94 (d, 2H, J = 3,1 Hz), 5,57 (s, 2H), 3,59 (s, 6H), 3,57 (s, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 13,00 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 547 (MH<sup>+</sup>).

40 **7.3.1086 N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina (R935368)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina y 6-aminoindazolina para dar N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,73 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,17 (app d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,04 (br s, 1H), 7,97 (dt, 1H, J = 2,4 y 9,3 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 1,7 y 8,8 Hz). LCMS: tiempo de ret.: 13,08 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 439 (MH<sup>+</sup>).

50 **7.3.1087 N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2(N-metilaminocarbonil)etil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935369)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-N2-

[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina y  $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$  para dar N4-(3-cloro-4-bifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[1-[2-(N-metilaminocarbonil)etil]indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,62 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,17 (d, 1H,  $J = 3,5$  Hz), 8,11 (t, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 8,02 (app s, 1H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,53 (d, 1H,  $J = 9,3$  Hz), 7,47 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 4,52 (t, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 2,48 (t, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 2,48 (d, 3H,  $J = 4,7$  Hz). LCMS: tiempo de ret.: 10,51 min.; pureza: 99%; MS ( $m/e$ ): 524 ( $\text{MH}^+$ ).

**7.3.1088 N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina (R935370)**

De la misma manera que para la preparación de N2-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N4-[4(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]-2,4-pirimidindiamina, se hizo reaccionar N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-N2-[1-(2-etoxicarboniletil)indazolin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina con DIBAL-H para dar N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-N2-[1-(3-hidroxiopropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,62 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,17 (d, 1H,  $J = 3,5$  Hz), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,53 (t, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,46 (t, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 4,56 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 4,38 (t, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 3,35 (dd, 2H,  $J = 5,8$  y  $6,4$  Hz), 1,93 (q, 2H,  $J = 6,4$  Hz). LCMS: tiempo de ret.: 11,33 min.; pureza: 99%; MS ( $m/e$ ): 497 ( $\text{MH}^+$ ).

**7.3.1089 N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina (R935371)**

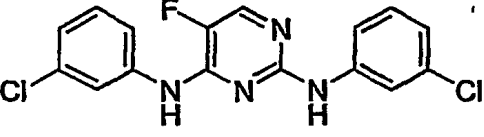
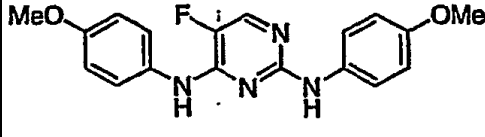
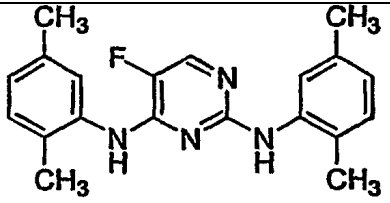
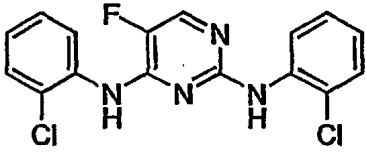
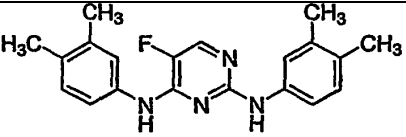
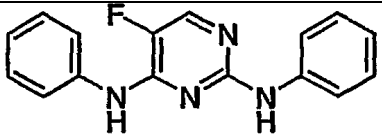
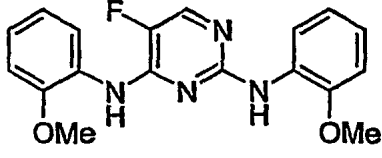
De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro 4-pirimidinamina y 5-aminoindazolina para dar N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,90 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,20 (d, 1H,  $J = 42$  Hz), 8,06 (t, 1H,  $J = 2,3$  Hz), 7,92 (s, 2H), 7,73 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 7,51-7,40 (m, 3H). LCMS: tiempo de ret.: 9,83 min.; pureza: 98%; MS ( $m/e$ ): 390 ( $\text{MH}^+$ ).

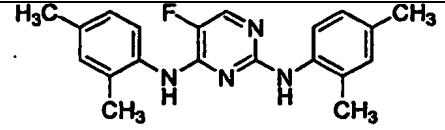
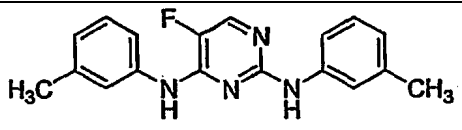
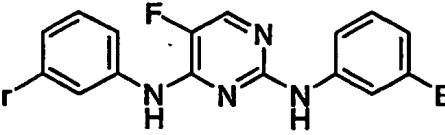
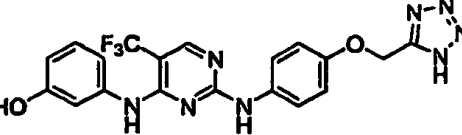
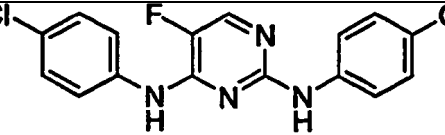
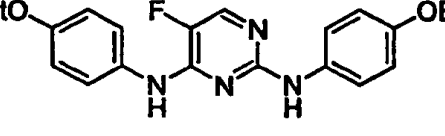
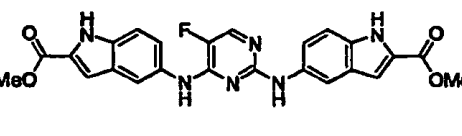
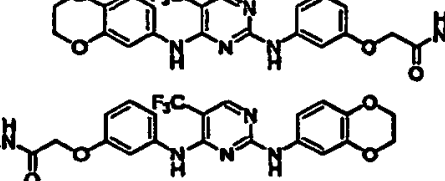
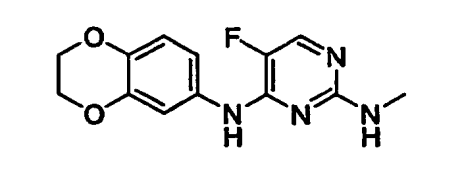
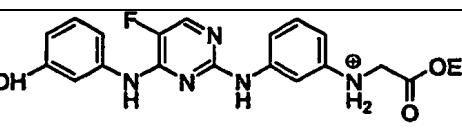
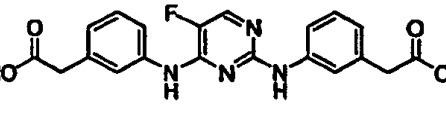
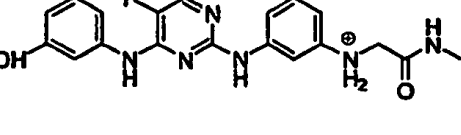
**7.3.1090 N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina (R935372)**

De la misma manera que para la preparación de N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-(3-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar 2-cloro-N-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro 4-pirimidinamina y 6-aminoindazolina para dar N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-N2-(indazolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,82 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,22 (d, 1H,  $J = 4,3$  Hz), 8,15 (t, 1H,  $J = 2,3$  Hz), 8,02 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,59 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 7,52 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 7,26 (dd, 1H,  $J = 1,7$  y  $8,8$  Hz). LCMS: tiempo de ret.: 11,73 min.; pureza: 99%; MS ( $m/e$ ): 390 ( $\text{MH}^+$ ).

**7.3.1099 2,4-pirimidindiamina adicional**

Los compuestos R008951, R008952, R008953, R008955, R008956, R008958, R070153 y R070790 (estructuras proporcionadas más abajo) se adquirieron de Contact Services. Los compuestos adicionales cuyas estructuras se proporcionan más abajo se sintetizaron usando métodos similares a los descritos en los ejemplos previos.

R008951 R067962 R926209		R088814 R926017	
R008952 R067963		R088815	
R008953 R067964		R091880	
R008955 R081166		R092788	

R008956 R070791		R920846	
R008958			
R070153			
R070790 R926036		R926593	
R926736		R950189	
		R950216	
R935117		R950218	

### 7.3.1100 Síntesis de intermedios, 2,4-pirimidindiaminas y 2,4,6-pirimidinatriaminas según los Esquemas VIII y IX

- 5 Se sintetizó una variedad de intermedios y compuestos de 2,4-pirimidindiamina según los Esquemas VIII y IX. El Esquema VIII se ejemplifica mediante la reacción de 2,4,6-tricloropirimidina con 3-hidroxianilina para formar una mezcla de tres compuestos, que se separaron y se purificaron mediante cromatografía. El Esquema IX se ejemplifica mediante la reacción de 2,4,5,6-tetracloropirimidina con 3,4-etilendioxianilina para formar una mezcla de tres compuestos, que se separaron y se purificaron mediante cromatografía.

#### 7.3.1101 Reacción de 2,4,6-tricloropirimidina con 3-hidroxianilina

##### 10 4,6-Dicloro-N2-(3-hidroxifenil)-2-pirimidinamina (R926407)

##### N2,N4-Bis(3-hidroxifenil)-6-cloro-2,4-pirimidindiamina (R926408) y

##### N2,N4,N6-Tris(3-hidroxifenil)-2,4,6-pirimidinatriamina (R926409)

- 15 Una mezcla de 2,4,6-tricloroanilina (0,183g, 1 mmol) y 3 hidroxianilina (0,327 g, 3 mmoles) en 5 ml de MeOH se calentó a 100°C en un vial cerrado herméticamente, durante 24h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, se acidificó con HCl 2N y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Con la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (así como TLC preparativa) para dar tres productos, principalmente el mono-SNAr, 4,6-dicloro-N2-(3-hidroxifenil)-2-pirimidinamina (R926407): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,16 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,78 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H, J= 1,2 y 8,1 Hz), 6,58 (s, 1H); LCMS: tiempo de ret.: 25,08 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 256 (M<sup>+</sup>); producto



bis-SNAr, N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-6-cloro-2,4-pirimidindiamina (**R926408**), RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,21 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 5H), 6,50 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,16 (s, 1H); LCMS: tiempo de ret.: 25,14 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 329 (M<sup>+</sup>); y producto tris-SNAr, N2,N4,N6-tris(3-hidroxifenil)-2,4,6-pirimidinotriamina (**R926409**), RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 5H), 7,02 (m, 2H), 6,88 (dd, 2H, J=1,2 y 8,1 Hz), 6,46 (dd, 1H, J=1,5 y 8,1 Hz), 6,41 (dt, 1H); LCMS: tiempo de ret.: 20,49 min.; pureza: 94%; MS (m/e): 402 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1103 Reacción de 2,4,6-tricloropirimidina con 3,4-etilendioxianilina.

#### 4,6-Dicloro-N2-(3,4-etilendioxifenil)-2-pirimidinamina (R926515)

#### N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-6-cloro-2,4-pirimidindiamina (R926245)

#### N2,N4,N6 Tris(3,4-etilendioxifenil)-2,4,6-pirimidinotriamina (R926516)

Una mezcla de 2,4,6-tricloroanilina (1 mmol) y 3,4-etilendioxianilina (3 mmoles) en 5 ml de MeOH se calentó a 100°C en un vial cerrado herméticamente, durante 24h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, se acidificó con HCl 2N y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Con la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (así como TLC preparativa) para dar tres productos, principalmente el producto mono-SNAr, 4,6-dicloro-N2-(3,4-etilendioxifenil)-2-pirimidinamina (**R926515**). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,05 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,45 (bs, 1H), 4,20 (bs, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 29,75 min.; pureza: 96%; MS (m/e): 298 (M<sup>+</sup>); producto Bis-SNAr, N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-6-cloro-2,4-pirimidindiamina (**R926245**):

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,23 (d, 1H, J= 3 Hz), 6,90-6,70 (m, 6H), 6,02 (s, 1H), 4,26 (bs, 4H), 4,23 (m, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 31,34 min.; pureza: 95%; MS (m/e): 413 (MH<sup>+</sup>) y producto Tris-SNAr, N2,N4,N6-tris(3,4-etilendioxifenil)-2,4,6-pirimidinotriamina (**R926516**)

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,16 (d, 1H, J= 3Hz), 7,05 (bd, 1H), 6,99-6,90 (m, 3H), 6,80-6,70 (m, 4H), 6,03 (s, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,20 (s, 8H); LCMS: tiempo de ret.: 27,72 min.; pureza: 61 %; MS (m/e): 528 (M<sup>+</sup>).

### 73.1104 Reacción de 2,4,6-tricloropirimidina con 4-aminofenoxiacetato de etilo

#### 4,6-dicloro-N2-(4-etoxicarbonilmetil)-4,6-dicloro-2-pirimidinamina (R926549)

#### 2,6-dicloro-N4-(etoxicarbonilmetil)-4-pirimidinamina (R926550)

Una mezcla de 2,4,6-tricloroanilina (1 mmoles) y 2-aminoacetato de etilo (3 mmoles) en 5 ml de MeOH se calentó a 100°C en un vial cerrado herméticamente, durante 24h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, se acidificó con HCl 2N y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Al eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (así como TLC preparativa) para dar tres productos, principalmente el producto de la mono-SNAr, 4,6-dicloro-N2-(4-etoxicarbonilmetil)-4,6-dicloro-2-pirimidinamina (**R926549**). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,67 (s, 1H), 5,85 (bs, 1H), 4,23 (q, 2%, J = 7,2 Hz), 4,19 (s, 2H), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 26,18 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 250 (MH<sup>+</sup>); y Mono-SNAr product, 2,6-dicloro-N4-(etoxicarbonilmetil)-4-pirimidinamina (**R926550**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,37 (bs, 1H), 4,28 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 4,19 (bs, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

### 7.3.1106 Reacción de 3,4-etilendioxianilina con 2,4,5,6-tetracloropirimidina.

#### N4-(3,4-Etilendioxifenil)-2,5,6-tricloro-4-pirimidinamina (R926466)

**N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-5,6-dicloro-2,4-pirimidindiamina (R926467) and**

#### N4,N6-Bis(3,4-etilendioxifenil)-2,5-dicloro-4,6-pirimidindiamina (R926468)

Una mezcla de 3,4-etilendioxianilina (0,775 g, 5 mmoles) y 2,4,5,6-tetracloropirimidina (0,434 g, 2 mmoles) en presencia de DIPEA (1,043 ml, 6 mmoles) en EtOAc (10 ml) se calentó a 80°C durante 3 días. La reacción se diluyó con agua (50 ml), se acidificó (HCl 2N) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El residuo obtenido tras la eliminación del disolvente se cromatografió usando 5-30% EtOAc/hexanos para obtener tres productos, a saber, N4-(3,4-Etilendioxifenil)-2,5,6-tricloro-4-pirimidinamina (**R926466**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18 (d, 1H, J=2,7Hz), 6,92 (dd, 1H, J=2,1 y 8,7 Hz), 6,87 (d, 1H, J= 9 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 33,53 min.; pureza: 100%; MS(m/e): 292 (MH<sup>+</sup>); N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-5,6-dicloro-2,4-pirimidindiamina (**R926467**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,11 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,06 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,04 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,76 (bd, 2H, J= 8,7 Hz), 4,27 (bs, 4H), 4,24 (bs, 1H); LCMS: tiempo de ret.: 26,54 min.; pureza: 87%; MS(m/e): 364 (MH<sup>+</sup>); y N4,N6-Bis(3,4-etilendioxifenil)-2,5-dicloro-4,6-pirimidindiamina (**R926468**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,07 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 6,99 (s, 2H), 6,83 (dd, 2H, J= 2,4 y 8,7 Hz), 6,75 (dd, 2H, J=1,8 y 9 Hz), 4,19 (bs, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 34,70 min.; pureza: 99%; MS(m/e): 365 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1107 Reacción de 2,4,5,6-tetracloropirimidina con 4-aminofenoxiacetato de etilo

**N4-(4-Etoxicarbonilmetilenoifenil)-2,5,6-tricloro-4-pirimidinamina (R926568)****N2,N4-Bis(4-etoxicarbonilmetilenoifenil)-5,6-dicloro-2,4-pirimidindiamina (R926569)****N2,N5-Bis(4-etoxicarbonilmetilenoifenil)-2,5-pirimidindiamina (R926570)**

De la misma manera que para la reacción de 2,4,6-tricloropirimidina con 3,4-etilendioxianilina, la reacción de 2,4,5,6-tetracloropirimidina con 4-aminofenoxiacetato de etilo dio una mezcla de producto mono-SNAr, N4-(4-etoxicarbonilmetilenoifenil)-2,5,6-tricloro-4-pirimidinamina (**R926568**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46 (dd, 2H, J= 2,4 y 6,9 Hz), 7,3 (s, 1H), 6,95 (dd, 2H, J= 2,4 y 6,9 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,28 (q, 2H, J= 7,2 Hz), 1,30 (t, 3H, J= 7,2 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 30,62 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 378 (MH<sup>+</sup>); producto Bis-SNAr, N2,N4-bis((4-etoxicarbonilmetilenoifenil)-5,6-dicloro-2,4-pirimidindiamina (**R926569**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,42 (d, 2H, J= 9 Hz), 7,35 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 6,90 (d, 2H, J= 9Hz), 6,83 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 4,67 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,28 (2q, 4H, J= 4,8 Hz), 1,31 (2t, 6H, J= 6,3 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 33,09 min.; pureza: 85%; MS (m/e): 537 (MH<sup>+</sup>) y producto Bis-SNAr, N2,N5-bis((4-etoxicarbonilmetilenoifenil)-2,5-pirimidindiamina (**R926570**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45 (d, 4H, J= 8,7 Hz), 6,92 (d, 4H, J= 9Hz), 6,85 (s, 1H), 4,61 (s, 4H), 4,26 (q, 4H, J= 6,9 Hz), 1,30 (t, 6H, J= 7,2 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 31,66 min.; pureza: 97%; MS (m/e): 535 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1108 Reacción de 2,4,5,6-tetracloropirimidina con 4-aminofenoxiacetato de terc-butilo, N4-(4-terc-butoxiocarbonilmetilenoifenil)-2,5,6-tricloro-4-pirimidinamina (R926575), N2,N4-Bis(4-terc-butoxiocarbonilmetilenoifenil)-5,6-dicloro-2,4-pirimidindiamina (R926576) y N4,N6-Bis(4-terc-butoxiocarbonilmetilenoifenil)-2,5-dicloro-4,6-pirimidindiamina (R926577)**

De la misma manera que para la reacción de 2,4,6-tricloropirimidina con 3,4-etilendioxianilina, la reacción de 2,4,5,6-tetracloropirimidina con 4-aminofenoxiacetato de terc-butilo dio una mezcla de producto mono-SNAr, N4-(4-terc-butoxiocarbonilmetilenoifenil)-2,5,6-tricloro-4-pirimidinamina (**R926575**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45 (dd, 2H, J= 2,4 y 7,2 Hz), 6,93 (dd, 2H, J= 2,4 y 7,2 Hz), 4,52 (s, 2H); LCMS: tiempo de ret.: 32,56 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 402 (MH<sup>+</sup>); producto Bis-SNAr, N2,N4-bis(4-terc-butoxiocarbonilmetilenoifenil)-5,6-dicloro-2,4-pirimidindiamina (**R926576**): RMN <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,42 (d, 2H, J= 9 Hz), 7,35 (d; 2H, 9,3 Hz), 7,08 (s, 1H), 6,90 (d, 2H, J= 9,3 Hz), 6,82 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 4,53 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,49 (s, 9H); LCMS: tiempo de ret.: 36,04 min.; pureza: 92%; MS (m/e): 591 (MH<sup>+</sup>) y producto Bis-SNAr, N4,N6-bis(4-terc-butoxiocarbonilmetilenoifenil)-2,5-dicloro-4,6-pirimidindiamina (**R926577**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (d, 4H, J= 8,7 Hz), 6,90 (dd, 4H, J= 9,3 Hz), 4,50 (s, 2H), 1,49 (s, 18H); LCMS: tiempo de ret.: 35,31 min.; pureza: 100%; MS (m/e): 591 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1109 Reacción de 2,4,5,6-tetracloropirimidina con 3-hidroxianilina, N4-(3-Hidroxifenil)-2,5,6-tricloro-4-pirimidinamina (R926590), N2,N4-Bis(3-hidroxifenil)-5,6-dicloro-2,4-pirimidindiamina (R926591) y N4,N6-Bis(3-hidroxifenil)-2,5-dicloro-4,6-pirimidindiamina (R926592)**

De la misma manera que para la reacción de 2,4,6-tricloropirimidina con 3,4-etilendioxianilina, la reacción de 2,4,5,6-tetracloropirimidina con 4-aminofenoxiacetato de terc-butilo dio una mezcla de producto mono-SNAr, N4-(3-hidroxifenil)-2,5,6-tricloro-4-pirimidinamina (**R926590**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38 (bs, 1H), 7,32 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, J= 1,2 y 8,1 Hz), 6,68 (dd, 1H, J= 1,8 y 8,1 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 26,09 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 292 (MH<sup>+</sup>); producto Bis-SNAr, N2,N4-bis(3-hidroxifenil)-5,6-dicloro-2,4-pirimidindiamina (**R926591**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45 (s, 1H), 7,30 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,18 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,07 (t, 1H, j= 6,6 Hz), 6,98 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,75 (m, 2H), 6,54 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,1 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 26,54 min.; pureza: 87%; MS (m/e): 364 (MH<sup>+</sup>); y producto Bis-SNAr, N4,N6-bis(3-hidroxifenil)-2,5-dicloro-4,6-pirimidindiamina (**R926592**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34 (t, 2H, j= 2,4 Hz), 7,21 (t, 2H, J= 7,5 Hz), 6,98 (m, 4H), 6,60 (m, 2H); LCMS: tiempo de ret.: 25,38 min.; pureza: 73%; MS (m/e): 364 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1112 6-Cloro N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina (R926530)**

La reacción de 4,6-dicloropirimidina con exceso de 3-hidroxianilina en MeOH a 80°C durante 24 h, seguido de la dilución con agua y acidificación, dio el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 6-cloro N4-(3-hidroxifenil)-4-pirimidinamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,36 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,93 (dd, 1,2 y 8,1 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,55 (dd, 1,8 y 8,1 Hz); LCMS (m/e): Tiempo de ret.: 19,75 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 222 (MH<sup>+</sup>).

**7.3.1113 N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-5-fenil-2,4-pirimidindiamina (R925784)**

Una mezcla de N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-bromo-2,4-pirimidindiamina (20 mg, 0,044 mmoles) y ácido fenilborónico (6,9 mg, 0,057 mmoles) en DME (1 ml) se preparó en un tubo cerrado herméticamente, y se purgó con N<sub>2</sub>. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)palladium(0) (0,002 mmoles), y el tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80°C toda la noche. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1N y con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (40% EtOAc/hexanos) para dar N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-fenil-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,77

(s, 1H), 7,52-7,36 (m, 5H), 7,10 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,05 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,93 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,7 Hz), 6,87 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,7 Hz), 6,73 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,69 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,23-4,20 (m, 8H); LCMS: tiempo de ret.: 25,38 min.; pureza: 100 %; MS (m/e): 455 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1114 N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-5-(2-furanil)-2,4-pirimidindiamina (R925785)

5 De manera similar a la preparación de N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-fenil-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-bromo-2,4-pirimidindiamina y ácido furan-2 borónico para producir N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-(2-furanil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,93 (td, 2H, J= 2,4 y 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,68 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,58 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,54 (dd, 1H, J= 1,8 y 3,6), 4,24 (s, 4H), 4,20 (bs, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 15,03 min.; pureza: 88 %; MS (m/e): 445 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1115 N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-5-(4-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina (R925786)

15 De manera similar a la preparación de N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-fenil-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-bromo-2,4-pirimidindiamina y ácido 4-clorofenilborónico para producir N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-(4-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,99 (bs, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 4H), 7,23 (bs, 1H), 7,10 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,7 Hz), 7,06 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,73 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,63 (d, 1H, J= 8,7 Hz); LCMS: tiempo de ret.: 16,12 min.; pureza: 86 %; MS (m/e): 490 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1116 N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-5-(3-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina (R925787)

20 De manera similar a la preparación de N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-fenil-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-bromo-2,4-pirimidindiamina y ácido 3-clorofenilborónico para producir N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-(3-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,77 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,01 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,92 (dd, 1H, J= 2,4 y 9,0 Hz), 6,86 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,7 Hz), 6,74 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,67 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,21 (s, 4H), 4,19 (s, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 27,18 min.; pureza: 95 %; MS (m/e): 490 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1117 N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-5-(4-metoxicarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina (R925813)

25 De manera similar a la preparación de N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-fenil-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-bromo-2,4-pirimidindiamina y ácido (4-metoxicarbonilfenil)borónico para producir N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-(4-metoxicarbonilfenil)-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 26,35 min.; pureza: 90 %; MS (m/e): 514 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1118 N2,N4-Bis(3,4-etilendioxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (R925816)

30 De manera similar a la preparación de N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-fenil-2,4-pirimidindiamina, se hicieron reaccionar N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-bromo-2,4-pirimidindiamina y ácido 4-hidroxifenilborónico para producir N2,N4-bis(3,4-etilendioxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,53 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (bs, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,22 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,97 (dt, 1H, J= 2,4 y 8,7 Hz), 6,83 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 6,72 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,62 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 4,19 (s, 4H), 4,17 (s, 4H); LCMS: tiempo de ret.: 23,51 min.; pureza: 95 %; MS (m/e): 471 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1123 N2-(3-Aminocarbonilmetilenoifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (R926747)

40 La hidrólisis de N2-(3-cianometilenoifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina dio N2-(3-aminocarbonilmetilenoifenil)-N4-(3,4-etilendioxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina. LCMS: tiempo de ret.: 16,76 min.; pureza: 93%; MS (m/e): 412 (MH<sup>+</sup>).

### 7.3.1153 N4-(4-Bencipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina (R950385)

45 Una disolución de N4-(4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina en THF se trató con eterato-trifluoruro de boro a 80°C durante 8 horas. El tratamiento acuoso dio N4-(4-bencipiran-6-il)-5-fluoro-N2-[3-(N-metilamino)carbonilmetilenoifenil]-2,4-pirimidindiamina como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO): δ 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (bs, 1H), 5,86-7,48 (m, 9H) 4,73-4,74 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); LCMS: pureza: 96,5%; MS (m/e): 420,07 (M-H).

## 7.5 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención inhiben la desgranulación mediada por el receptor FcεRI.

La capacidad de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención para inhibir la desgranulación inducida por

IgE se demostró en una variedad de ensayos celulares con mastocitos humanos cultivados (CHMC) y/o células derivadas de médula ósea (BMMC) de ratón. La inhibición de la desgranulación se midió a una densidad celular tanto baja como alta, cuantificando la liberación de los factores triptasa, histamina y hexosaminidasa específicos de gránulos. La inhibición de la liberación y/o síntesis de mediadores lipídicos se evaluó midiendo la liberación de leucotrieno LTC<sub>4</sub>, y la inhibición de la liberación y/o síntesis de citocinas se monitorizó cuantificando TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-13. La triptasa y hexosaminidasa se cuantificaron usando sustratos fluorógenos como se describe en sus ejemplos respectivos. La histamina, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-13 y LTC<sub>4</sub> se cuantificaron usando los siguientes kits de ELISA comerciales: histamina (Immunotech #2015, Beckman Coulter), TNF $\alpha$  (Biosource #KHC3011), IL-6 (Biosource #KMC0061), IL-13 (Biosource #KHC0132) y LTC<sub>4</sub> (Cayman Chemical #520211). Más abajo se proporcionan los protocolos de los diversos ensayos.

### 7.5.1 Cultivo de mastocitos y basófilos Humanos

Los mastocitos y basófilos humanos se cultivaron a partir de células progenitoras negativas para CD34 como se describe más abajo (véanse también los métodos descritos en la Solicitud U.S. Serie nº 10/053.355, presentada el 8 de noviembre de 2001).

#### 7.5.1.1 Preparación de medio completo STEMPRO-34

Para preparar medio completo ("CM") STEMPRO-34, se añadieron a un matraz de filtro 250 ml de medio libre de suero STEMPRO-34™ ("SFM"; GibcoBRL, número de catálogo 10640). A esto se añadieron 13 ml de suplemento nutriente STEMPRO-34 ("NS"; GibcoBRL, número de catálogo 10641) (preparado como se describe con más detalle, más abajo). El recipiente del NS se enjuagó con aproximadamente 10 ml de SFM, y el enjuague se añadió al matraz de filtro. Tras la adición de 5 ml de L-glutamina (200 mM; Mediatech, número de catálogo MT 25-005-CI) y 5 ml de 100X penicilina/estreptomicina ("pen-estrep"; HyClone, número de catálogo: SV30010), el volumen se llevó hasta 500 ml con SFM, y la disolución se filtró.

El aspecto más variable de la preparación del CM es el método mediante el cual el NS se descongela y se mezcla antes de la adición al SFM. El NS se debería de descongelar en un baño de agua a 37°C y hacerlo girar en remolinos, sin generar vórtices ni agitarlo, hasta que esté completamente en disolución. Mientras se le hace girar, obsérvese si hay lípidos que no están todavía en disolución. Si hay lípidos y el NS no tiene un aspecto uniforme, devuélvase al baño de agua y repítase el proceso de giro en remolino hasta que tenga un aspecto uniforme. Algunas veces este componente pasa a la disolución inmediatamente, algunas veces después de un par de ciclos de giro en remolino, y algunas veces no lo hace en absoluto. Si, después de un par de horas, el NS todavía no está en disolución, deséchese y descongélese una unidad reciente. No se debería de usar un NS que no parece uniforme después de la descongelación.

#### 7.5.1.2 Expansión de las células CD34+

Una población de partida de células positivas para CD34 (CD34+) de número relativamente pequeño ( $1-5 \times 10^6$  células) se expandió hasta un número relativamente grande de células progenitoras negativas a CD34 (alrededor de  $2-4 \times 10^9$  células) usando los medios de cultivo y métodos descritos más abajo. Las células CD34+ (procedentes de un único donante) se obtuvieron de Allcells (Berkeley, CA). Debido a que hay un grado de variación en la calidad y número de células CD34+ que típicamente proporciona Allcells, las células recientemente suministradas se transfirieron a un tubo cónico de 15 ml y se llevaron hasta 10 ml en CM antes del uso.

En el día 0, se llevó a cabo un recuento celular sobre las células viables (fase brillante), y las células se hicieron girar a 1200 rpm hasta un pelote. Las células se resuspendieron hasta una densidad de 275.000 células/ml con CM, que contiene 200 ng/ml de Factor de Célula Madre humano recombinante ("SCF"; Peprotech, número de catálogo 300-07) y 20 ng/ml de ligando flt-3 humano (Peprotech, número de catálogo 300-19) ("medio CM/SCF/flt-3"). En aproximadamente el día 4 ó 5, la densidad del cultivo se comprobó llevando a cabo un recuento celular, y el cultivo se diluyó hasta una densidad de 275.000 células/ml con medio CM/SCF/flt-3 reciente. En aproximadamente el día 7, el cultivo se transfirió a un tubo estéril, y se llevó a cabo un recuento celular. Las células se hicieron girar a 1200 rpm y se resuspendieron hasta una densidad de 275.000 células/ml con medio CM/SCF/flt-3 reciente.

Este ciclo se repitió, comenzando a partir del día 0, un total de 3-5 veces a lo largo del período de expansión.

Cuando el cultivo es grande y se mantiene en múltiples matraces y se va a resuspender, los contenidos de todos los cultivos se combinan en un único recipiente antes de llevar a cabo un recuento celular. Esto asegura que se logre un recuento celular exacto, y proporciona un grado de uniformidad de tratamiento para toda la población. Cada matraz se comprueba separadamente en busca de contaminación bajo el microscopio antes de la combinación, para evitar la contaminación de toda la población.

Entre los días 17-24, el cultivo puede comenzar a decaer (es decir, aproximadamente 5-10% del número total de células muere) y no se expande tan rápidamente como antes. Las células se monitorizan entonces diariamente durante este tiempo, puesto que el fallo completo del cultivo puede tener lugar en un tiempo tan corto como 24

horas. Una vez ha comenzado el decaimiento, las células se recuentan, se hacen girar a 850 rpm durante 15 minutos, y se resuspenden a una densidad de 350.000 células/ml en medio CM/SCF/fit-3, para inducir una o más divisiones de la célula. Las células se monitorizan diariamente para evitar el fallo del cultivo.

5 Cuando en el cultivo de células progenitoras es evidente una muerte celular mayor de 15% y hay algo de desecho en el cultivo, las células progenitoras negativas para CD34 están listas para ser diferenciadas.

### 7.5.1.3 Diferenciación de células progenitoras negativas para CD34 en mastocitos de la mucosa

10 Se lleva a cabo una segunda fase para convertir las células progenitoras expandidas, negativas para CD34, en mastocitos de la mucosa diferenciados. Estos mastocitos humanos cultivados ("CHMC") de la mucosa derivan de células CD34+, aisladas de sangre del cordón umbilical y tratadas para formar una población proliferada de células progenitoras negativas para CD34, como se describe anteriormente. Para producir las células progenitoras negativas para CD34, el ciclo de resuspensión para el cultivo fue el mismo que el descrito anteriormente, excepto que el cultivo se sembró a una densidad de 425.000 células/ml y se añadió 15% de medio adicional en aproximadamente el cuarto o quinto día sin llevar a cabo un recuento celular. También, la composición de citocinas del medio se modificó de forma que contuviese SCF (200 ng/ml) e IL-6 humana recombinante (200 ng/ml; Peprotech, número de catálogo 200-06, reconstituida hasta 100 ug/ml en ácido acético 10 mM estéril) ("medio CM/SCF/IL-6").

Las Fases I y II juntas duran aproximadamente 5 semanas. Durante las semanas 1-3 es evidente que hay algo de muerte y desechos en el cultivo, y hay un período durante las semanas 2-5 durante el cual un pequeño porcentaje del cultivo ya no está en suspensión, sino que en su lugar está adherido a la superficie de la vasija de cultivo.

20 Al igual que durante la Fase I, cuando el cultivo se va a resuspender en el séptimo día de cada ciclo, los contenidos de todos los matraces se combinan en un único recipiente antes de llevar a cabo un recuento celular, para asegurar la uniformidad de toda la población. Cada matraz se comprueba separadamente en busca de contaminación bajo el microscopio antes de la combinación, para evitar la contaminación de toda la población.

25 Cuando los matraces se combinan, aproximadamente el 75% del volumen se transfiere al recipiente común, dejando atrás alrededor de 10 ml, más o menos, en el matraz. El matraz que contiene el volumen que queda se golpeó brusca y lateralmente para descargar las células adheridas. El golpeteo se repitió en un ángulo perpendicular al primer golpeteo, para descargar completamente las células.

30 El matraz se recostó formando un ángulo de 45 grados durante un par de minutos antes de que el volumen que queda se transfiriese a la vasija de recuento. Las células se hicieron girar a 950 rpm durante 15 minutos antes de sembrar a 35-50 ml por matraz (a una densidad de 425.000 células/ml).

### 7.5.1.4 Diferenciación de células progenitoras negativas para CD34 en mastocitos de tipo tejido conjuntivo

35 Se preparó como antes una población proliferada de células progenitoras negativas para CD34, y se trató para formar un fenotipo positivo para triptasa/quimasa (tejido conjuntivo). Los métodos se llevan a cabo como se describe anteriormente para mastocitos de la mucosa, pero con la sustitución de IL-6 por IL-4 en el medio de cultivo. Las células obtenidas son típicas de mastocitos de tejido conjuntivo.

### 7.5.1.5 Diferenciación de células progenitoras negativas para CD34 en basófilos

40 Se preparó como se describe en la Sección 6.4.1.2, anterior, una población proliferada de células progenitoras negativas para CD34, y se usó para formar una población proliferada de basófilos. Las células negativas para CD34 se tratan como se describe para mastocitos de la mucosa, pero con la sustitución de IL-6 por IL-3 (a 20-50 ng/ml) en el medio de cultivo.

## 7.5.2 Activación de baja densidad celular de CHMC con IgE: ensayos de triptasa y LTC4

45 A placas con fondo en U de 96 pocillos duplicadas (Costar 3799) añádanse 65 ul de diluciones de compuesto o muestras de control que se han preparado en MT [137 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 1,8 mM de CaCl<sub>2</sub>, 1,0 mM de MgCl<sub>2</sub>, 5,6 mM de glucosa, 20 mM de Hepes (pH 7,4), 0,1% de seroalbúmina bovina (Sigma A4503)] que contiene 2% de MeOH y 1% de DMSO. Peletícense las células CHMC (980 rpm, 10 min.) y resuspéndanse en MT precalentado. Añádanse 65 ul de células a cada placa de 96 pocillos. Dependiendo de la actividad de la desgranulación para cada donante de CHMC particular, cárguense 1000-1500 células/pocillo. Mézclense cuatro veces, seguido de una incubación durante 1 h a 37°C. Durante la incubación de 1 h, prepárese una disolución anti-IgE 6X [anticuerpo anti-IgE humana de conejo (1 mg/ml, Betil Laboratories A80-109A) diluido 1:167 en tampón MT].

50 Estimúlense las células añadiendo 25 ul de disolución anti-IgE 6X a las placas apropiadas. Añádanse 25 ul de MT a pocillos de control no estimulados. Mézclense dos veces tras la adición del anti-IgE. Incúbese a 37°C durante 30 minutos. Durante la incubación de 30 minutos, dilúyase la disolución madre de sustrato de triptasa 20 mM [(Z-Ala-Lys-Arg-AMC2TFA; Enzyme Systems Products, #AMC-246)] 1:2000 en tampón de ensayo de triptasa [0,1 M de

Hepes (pH 7,5), 10% p/v de glicerol, 10  $\mu$ M de heparina (Sigma H-4898), 0,01% de  $\text{NaN}_3$ ]. Háganse girar las placas a 1000 rpm durante 10 min. para peletizar las células. Transfíranse 25  $\mu$ l del sobrenadante a una placa de fondo negro de 96 pocillos, y añádanse a cada pocillo 100  $\mu$ l de disolución de sustrato de triptasa recientemente diluida. Incúbense las placas a temperatura ambiente durante 30 min. Léase la densidad óptica de las placas a 355 nm/460 nm en un lector de placas espectrofotométrico.

El leucotrieno C4 (LTC4) también se cuantifica usando un kit de ELISA sobre muestras de sobrenadante apropiadamente diluidas (determinadas empíricamente para cada población celular de donantes de forma que la medición de las muestras cae dentro de la curva patrón) siguiendo las instrucciones del proveedor.

### 7.5.3 Activación de densidad celular elevada de CHMC con IgE: Ensayos de desgranulación (triptasa, histamina), leucotrieno (LTC4) y citocina (TNF alfa, IL-13)

Mastocitos humanos cultivados (CHMC) se sensibilizaron durante 5 días con IL-4 (20 ng/ml), SCF (200 ng/ml), IL-6 (200 ng/ml), e IgE humana (CP 1035K de Cortx Biochem, 100-500 ng/ml, dependiendo de la generación) en medio CM. Después de sensibilizarlas, las células se contaron, se peletizaron (1000 rpm, 5-10 minutos), y se resuspendieron a  $1-2 \times 10^6$  células/ml en tampón MT. Añádanse 100  $\mu$ l de suspensión celular a cada pocillo, y 100  $\mu$ l de diluciones de compuesto. La concentración final de vehículo es 0,5% de DMSO. Incúbese a 37°C (5% de  $\text{CO}_2$ ) durante 1 hora. Después de 1 hora de tratamiento con compuesto, estímense las células con 6X anti-IgE. Mézclense los pocillos con las células, y déjense incubar las placas a 37°C (5% de  $\text{CO}_2$ ) durante una hora. Después de la incubación durante 1 hora, peletícense las células (10 minutos, 1000 rpm) y recójense 200  $\mu$ l por pocillo del sobrenadante, teniendo cuidado de no perturbar el pelete. Colóquese la placa del sobrenadante sobre hielo. Durante la etapa de 7 horas (véase a continuación), realícese el ensayo de triptasa sobre el nadante que se ha diluido 1:500. Resuspéndase el pelete celular en 240  $\mu$ l de medio CM que contiene 0,5% de DMSO y una concentración correspondiente de compuesto. Incúbense las células CHMC durante 7 horas a 37°C (5% de  $\text{CO}_2$ ). Tras la incubación, peletícense las células (1000 rpm, 10 minutos) y recójense 225  $\mu$ l por pocillo y colóquense en -80°C hasta que se esté listo para llevar a cabo los ensayos de ELISA. Los ensayos de ELISA se realizan sobre muestras apropiadamente diluidas (determinadas empíricamente para cada población celular de donantes, de forma que la medición de la muestra cae dentro de la curva patrón) según las instrucciones del proveedor.

### 7.5.4 Activación de densidad celular elevada de BMMC con IgE: Ensayos de desgranulación (hexosaminidasa, histamina), leucotrieno (LTC4), y citocina (TNF alfa, IL-6)

#### 7.5.4.1 Preparación de medio acondicionado con WEHI

El medio acondicionado con WEHI se obtuvo haciendo crecer células mielomonocíticas murinas WEHI-3B (American Type Culture Collection, Rockville, MD) en medio Eagle modificado de Iscove (Mediatech, Herndon, VA) suplementado con 10% de suero fetal bovino inactivado por calor (FBS; JRH Biosciences, Kansas City, MO), 50  $\mu$ M de 2-mercaptoetanol (Sigma, St. Louis, MO) y 100 UI/ml de penicilina-estreptomicina (Mediatech) en un incubador con 5% de  $\text{CO}_2$ /95% de aire, humidificado a 37°C. Se sembró una suspensión celular inicial a 200.000 células/ml, y después se dividió 1:4 cada 3-4 días durante un período de dos semanas. Los sobrenadantes libres de células se cosecharon, se repartieron en alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta que se necesitaron.

#### 7.5.4.2 Preparación de medio de BMMC

El medio de BMMC consiste en 20% de medio acondicionado con WEHI, 10% de FBS inactivado por calor (JRH Biosciences), 25 mM de HEPES, pH 7,4 (Sigma), 2 mM de L-glutamina (Mediatech), 0,1 mM de aminoácidos no esenciales (Mediatech), 1 mM de piruvato sódico (Mediatech), 50  $\mu$ M de 2-mercaptoetanol (Sigma) y 100 UI/ml de penicilina-estreptomicina (Mediatech) en medio RPMI 1640 (Mediatech). Para preparar el medio de BMMC, todos los componentes se añaden a una unidad filtrante de 1 l estéril, y se filtran a través de un filtro de 0,2  $\mu$ m antes del uso.

#### 7.5.4.3 Protocolo

Mastocitos derivados de médula ósea (BMMC) se sensibilizaron toda la noche con SCF murino (20 ng/ml) y anticuerpo monoclonal anti-DNP (10 ng/ml, Clone SPE-7, Sigma # D-8406) en medio de BMMC a una densidad celular de  $666 \times 10^3$  células/ml. Después de la sensibilización, las células se contaron, se peletizaron (1000 rpm, 5-10 minutos), y se resuspendieron a  $1-3 \times 10^6$  células/ml en tampón MT. Añádanse 100  $\mu$ l de suspensión celular a cada pocillo, y 100  $\mu$ l de diluciones de compuesto. La concentración final de vehículo es 0,5% de DMSO. Incúbese a 37°C (5% de  $\text{CO}_2$ ) durante 1 hora. Después de 1 hora de tratamiento con compuesto, estímense las células con 6X estímulo (60 ng/ml de DNP-BSA). Mézclense los pocillos con las células y déjense incubar las placas a 37°C (5% de  $\text{CO}_2$ ) durante una hora. Después de una incubación de 1 hora, peletícense las células (10 minutos, 1000 rpm) y recójense 200  $\mu$ l por pocillo del sobrenadante, teniendo cuidado de no perturbar el pelete, y transfíranse a un tubo limpio o a una placa de 96 pocillos. Colóquese la placa con el sobrenadante sobre hielo. Durante la etapa de 4-5 horas (véase a continuación), llévase a cabo el ensayo de hexosaminidasa. Resuspéndase el pelete celular en 240  $\mu$ l de medio acondicionado con WEHI que contiene 0,5% de DMSO y la concentración correspondiente de compuesto. Incúbense las células BMMC durante 4-5 horas a 37°C (5% de  $\text{CO}_2$ ). Tras la incubación, peletícense las

células (1000 rpm, 10 minutos) y recójense 225 ul por pocillo y colóquense en -80°C hasta que se esté listo para llevar a cabo los ensayos de ELISA. Los ensayos de ELISA se realizan sobre muestras apropiadamente diluidas (determinadas empíricamente para cada población celular de donantes, de forma que la medición de la muestra cae dentro de la curva patrón) siguiendo las instrucciones del proveedor.

- 5 Ensayo de hexosaminidasa: en una placa de ensayo de 96 pocillos negra sólida, añádanse 50 ul de sustrato de hexosaminidasa (4-metilumbeliferil-N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminida; 2 mM) a cada pocillo. Añádanse 50 ul de sobrenadante celular de BMMC (véase anteriormente) al sustrato de hexosaminidasa, colóquense a 37°C durante 30 minutos y léase la placa a 5, 10, 15 y 30 minutos en un espectrofotómetro.

#### 7.5.5 Activación de basófilos con IgE o ácaro del polvo: Ensayo de liberación de histamina

- 10 El ensayo de activación de basófilos se llevó a cabo usando sangre periférica humana completa procedente de donantes alérgicos a ácaros del polvo, eliminándose la mayoría de los glóbulos rojos mediante sedimentación con dextrano. La sangre periférica humana se mezcló 1:1 con dextrano T500 al 3%, y los glóbulos rojos (RBC) se dejaron sedimentar durante 20-25 min. La fracción superior se diluyó con 3 volúmenes de D-PBS, y las células se centrifugaron durante 10 min. a 1500 rpm, a temperatura ambiente (RT). El sobrenadante se aspiró, y las células se lavaron en un volumen igual de tampón MT. Finalmente, las células se resuspendieron en tampón MT que contiene 0,5% de DMSO en el volumen de sangre original. Se mezclaron 80 ul de células con 20 ul de compuesto en presencia de 0,5% de DMSO, por triplicado, en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos con fondo en V. Se ensayó un intervalo de dosis de 8 concentraciones de compuesto, dando como resultado una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos, incluyendo una respuesta máxima (estimulada) y mínima (no estimulada). Las células se incubaron con compuesto durante 1 hora a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, después de lo cual se añadieron 20 ul de 6X estímulo [1 ug/ml de anticuerpo anti-IgE (Betil Laboratories) o 667 au/ml de ácaro del polvo (Antigen Laboratories)]. Las células se estimularon durante 30 minutos a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. La placa se hizo girar durante 10 min. a 1500 rpm a temperatura ambiente, y se cosecharon 80 ul del sobrenadante para el análisis del contenido de histamina usando el kit de ELISA para histamina suministrado por Immunotech. El ELISA se llevó a cabo según las instrucciones del proveedor.

#### 7.5.6 Resultados

- 30 En la TABLA 1 se proporcionan los resultados de los ensayos de CHMC de baja densidad (Sección 6.4.3), de los ensayos de BMMC de alta densidad (Sección 6.4.5) y de los ensayos con basófilos (Sección 6.4.6). En la TABLA 2 se proporcionan los resultados de los ensayos de CHMC de alta densidad (Sección 6.4.4). En las TABLAS 1 y 2, todos los valores dados son las IC<sub>50</sub> (en  $\mu$ M). Un valor de "9999" indica una IC<sub>50</sub> > 10  $\mu$ M, sin ninguna actividad medible a una concentración de 10  $\mu$ M. La mayoría de los compuestos ensayados tuvieron unas IC<sub>50</sub> de menos de 10  $\mu$ M, exhibiendo muchos de ellos unas IC<sub>50</sub> en el intervalo submicromolar.

#### 7.6 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina inhiben la desgranulación mediada por el receptor Fc $\gamma$ RI

- 35 La capacidad de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención para inhibir la desgranulación mediada por Fc $\gamma$ RI se demostró con los compuestos R921303, R927050, R940350, R935372, R920323, R926971 y R940352 en ensayos similares a los descritos en la Sección 6.4, con la excepción de que las células no se cebaron con IgE, y se activaron con fragmento Fab de anti-IgG humana de conejo (Betil Laboratories, número de catálogo A80-105).

Todos los compuestos ensayados mostraron unas IC<sub>50</sub> en el intervalo submicromolar.

TABLA 1

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro polvo Histamina	Densidad elevada										
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMIMC anti-IgE hexos	BMIMC Ionomicina Hexos	BMIMC IgE histamina	BMIMC anti-BMIMC anti-IgE LTC4	BMIMC anti-IgE TNF-alfa	BMIMC anti-IgE IL-6					
R008951																			
R008952																			
R008953																			
R008955																			
R008956																			
R008958																			
R067934																			
R067963																			
R070153																			
R070790	1,665																		
R070791		9999																	
R081166																			
R088814																			



Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC anti-IgE Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6				
R088815																		
R091880																		
R092788																		
R909237	9999	9999																
R909238	0,174	9999						<0,22						<0,22	0,521	0,432		<0,22
R909240	0,262	9999																
R909241	0,181	9999												<0,22	1,021	0,253		<0,22
R909242	0,567	9999																
R909243	0,263	>10																
R909245	0,255	6,242																
R909246	0,169	9999																
R909247	2,393	9999																
R909248	3,582	9999																
R909249	9999	9999																

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro poivo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6			
R909250	8,025	9999															
R909254	0,136	9999															
R920664	9999	9999															
R920665	1,1	9999															
R920666	2,53	9999															
R920669	0,42	9999															
R920670	2,18	9999															
R920671	9999	9999															
R920672	9999	9999															
R920846	9999	9999															
R921219	0,059	9999		9,2		0,025	9999	0,020				0,069		0,058	0,040	0,039	0,009
R925734				>10								9999					
R925747	1,021	3,1										3,1					
R925755	0,898	9999															

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMHC anti-IgE hexos	BMHC Ionomicina Hexos	BMHC IgE histamina	BMHC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMHC anti-IgE TNF-alfa	BMHC anti-IgE IL-6				
R925758	1,175	9999																
R925760	4,85	9999																
R925773	0,673	9999																
R925776	2,1	9999																
R925784	3,2	9999																
R925785	2,5	9999																
R925788	1,85	9999																
R925787	9	9999																
R925796	2	9999																
R925797	0,85	9999	0,28															
R925813	9999	9999																
R925816	6	9999																
R926108			0,76	0,787	6,4	0,95	9999		0,9	999								
R926109	0,538	5,5	0,73	0,55	>10	0,15	9999		0,6	3,2								

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada					
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R926210	0,926	9999	0,8	700	9999	0,37	>10		0,6	>10				
R926211	1,299	9,8		2,7	9999	1,55	>10		3,9	>10				
R926212	0,654	9999	0,45			0,5	>10		0,5	5				
R926213	1,639	5,5				1,75	>10							
R926218				>10					9999	9999				
R926219				1,102	6,7				2,5	3,2				
R926220				>10					9999	9999				
R926221				8,5					9,9	9999				
R926237	1,207	6,2							1,9					
R926241	7	9999												
R926242	4,2	9999												
R926245	3,1	9,4												
R926252	2,8													
R926320	9999	9999												

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6				
R926321	9999	9999	9999															
R926325	9999	9999	9999															
R926408	9,6	9999	9999															
R926409	3,15	9999	9999															
R926467	1,175	8,8																
R926476	0,6	7,7																
R926477	0,27	9999																
R926478	9999																	
R926479	9999																	
R926480	1,9	9999																
R926481	1,445	9999																
R926482	1,037	10																
R926483	9999																	
R926484	1,523	9999																

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro poivo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMCM anti-IgE hexos	BMCM Ionomicina Hexos	BMCM IgE histamina	BMCM anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMCM anti-IgE TNF-alfa	BMCM anti-IgE IL-6			
R926485	4,012	9999															
R926486	0,647	7,403															
R926487	0,554	8,867	1,25														
R926488	0,331	>10	0,752														
R926489	1,414	>10															
R926490	1,571	9999															
R926491	1,158	>10															
R926492	0,645	9999															
R926493	0,25	9,181	0,078														
R926494	0,313	9999	0,078														
R926495	0,121	>10	0,078			0,04	9999	0,038				0,056	0,089	0,24	0,077	0,028	
R926496	0,571	>10															
R926497	0,138	9999				0,27	9999	0,205									
R926498	0,209	>10										<0,22	0,515	0,995	0,614	<0,22	

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMHC anti-IgE hexos	BMHC Ionomicina Hexos	BMHC anti-IgE histamina	BMHC anti-IgE LTC4	BMHC anti-IgE TNF-alfa	BMHC anti-IgE IL-6				
R926499		0,29	>10															
R926500		0,418	>10															
R926501		0,298	>10			0,609	9999	0,645										
R926502		0,483	>10			0,405	9999	0,491										
R926503		0,452	>10															
R926504		0,569	>10															
R926509		1,169	9999															
R926510		0,44	>10															
R926511		0,786	>10															
R926514		9999	9999															
R926516		1	9999															
R926563		9999	9999															
R926565		0,625	3,3															
R926569		0,61	3,07															

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMCM anti-IgE hexos	BMCM Ionomicina Hexos	BMCM IgE histamina	BMCM anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMCM anti-IgE TNF-alfa	BMCM anti-IgE IL-6			
R926574	1,96	2,63															
R926578	9999	9999															
R926582	1,3	9999															
R926591	2,62	9999															
R926593	0,68	8,3	0,495														
R926594	9999	9999															
R926604	2,65	9999															
R926614	0,228	9999															
R926615	0,445	9999															
R926616	0,625	3,25															
R926617	9,45	9999															
R926690	0,146	>10															
R926696	0,309	>10															
R926698	9999																



Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6				
R926700	0,157	>10																
R926703	0,525	9999																
R926704	0,564	9999																
R926705	0,263	9999	0,533															
R926706	0,07	2,406	0,078															
R926707	0,214	9999												<0,056	<0,066	0,39	0,088	<0,056
R926708	0,472	9999																
R926709	0,858	9999																
R926711	1,245	9999																
R926713	0,446	8,741																
R926716	1,06	9999																
R926718	1,826	9999																
R926719	0,1335	4,024																
R926720	1,555	9999																

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6			
R926736	0,288	9999															
R926737	0,059	9999															
R926745	0,083	9999															
R926747	0,213	>10															
R926748	0,345	>10															
R926749	0,472	9999															
R926750	0,361	>10															
R926751	0,598	9999															
R926765	0,324	4,39															
R926767	0,387	>10															
R926768	0,443	>10															
R926769	1,067	9999															
R926770	0,583	9999															
R926771	2,049	9999															

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6			
R926774	1,934	7,935															
R926776	0,81	9999															
R926788	0,336	8,341															
R926789	2,315	9999															
R926790	0,462	7,412															
R926791	0,233	>10										0,064	<0,056	0,896	0,205	<0,056	
R926792	3,197	9999															
R926797	2,235	9999															
R926800	4,581	9999															
R926803	1,541	>10															
R926805	0,764	9999															
R926806	0,374	9999															
R926807	0,291	9999															
R926808	0,368	9999															

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6			
R926813	0,152	9999															
R926814	1,101	9999															
R926815	1,181	9999															
R926816	0,084	9999															
R935114	1,725	9999															
R935117	9999																
R935143	0,573	>10															
R935145	0,548	>10															
R935146	3,802	9999															
R935148	2,218	9,423															
R935149	0,708	>10															
R935154	0,127	>10															
R935162	0,269	>10															
R935172	1,385	6,808															

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMHC anti-IgE hexos	BMHC Ionomicina Hexos	BMHC anti-IgE histamina	BMHC anti-IgE LTC4	BMHC anti-IgE TNF-alfa	BMHC anti-IgE IL-6			
R935173	0,454	>10															
R935174	1,384	9999															
R935176	1,169	9999															
R935177	0,889	>10															
R935178	0,515	9999															
R935179	0,557	9999															
R935182	0,124	2,469															
R935183	0,729	9999															
R935184	0,605	9999															
R935185	0,351	6,642															
R935186	0,211	9999															
R935188	0,239	9999															
R935189	0,619	9999															
R935190	0,156	9999															

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada					
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6
R935191	0,151	9999							0,068		0,043	0,213	0,071	0,027
R935192	0,337	9999												
R935193	0,136	9999							0,08		0,048	0,312	0,092	0,037
R935194	0,11	9999							0,125		0,054	0,493	0,118	0,034
R935197	0,174	>10												
R935198	0,126	>10												
R935199	0,45	>10												
R935202	0,181	9,765												
R935203	0,562	>10												
R935204	0,554	9999												
R935205	2,959	9999												
R935206	4,711	9999												
R935208	1,274	9999												
R935209	0,526	1,035												

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6				
R935211	1,238	9999																
R935212	1,427	9999																
R935214	0,453	5,499																
R935218	4,712	9999																
R935219	5,409	9999																
R935220	3,789	9999																
R940095	9999	9999																
R940281	0,525	5,529																
R940283	0,553	4,982																
R940284	0,465	3,744																
R940286	0,337	7,082																
R940287	0,288	7,684																
R940291	0,396	9999																
R945042	9999	9999																

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMCM anti-IgE hexos	BMCM Ionomicina Hexos	BMCM IgE histamina	BMCM anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMCM anti-IgE TNF-alfa	BMCM anti-IgE IL-6			
R945046	0,82	>10															
R945047	0,845	9999															
R945124	0,69	7,852															
R945128	0,685	8,8															
R945131	0,77	9999															
R945134	9999	9999															
R945135	0,986	8,245															
R945137	1,649	>10															
R945144	0,244	9999															
R945155	1,878	>10															
R945163	0,922	4,251															
R946171	1,327	9999															
R945172	1,179	9999															
R945173	1,419	9999															



Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada										
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC anti-IgE histamina	BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6					
R945175	1,648	9999																	
R950082	9999	9999																	
R950145	9999																		
R950162	0,434	>10																	
R950167	9999	9999																	
R950168	6,496	8,653																	
R950169	1,273	9,518																	
R950970	9999	9999																	
R950172	0,983	9999																	
R950173	2,368	>10																	
R950186	0,558	>10																	
R950189	10	9999																	
R950190	1,573	9999																	
R950191	0,178	9989													<0,22	>2	0,401	<0,22	<0,22

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6				
R950192	0,244	9999																
R950193	0,61	9999																
R950194	2,04	9999																
R950196	2,2	9999																
R950197	0,531	9999																
R950198	0,406	>10																
R950200	0,245	9999																
R950202	3,218	9999																
R950207	0,164	9999												<0,22				
R950208	0,267	9999																
R950209	0,748	9999																
R950212	0,253	9999																
R950214	10	9999																
R950216	0,327	9999																

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6			
R950218	0,292	9999															
R950253	0,697	9999															
R950254	0,496	9999															
R908698	1,67	9999															
R908699	0,217	9999															
R908700	1,273	9999															
R908701	0,099	7,643															
R908702	0,104	7,395															
R908703	0,63	9999															
R908704	0,511	9999															
R908705	0,801	9999															
R908706	0,445	9999															
R908707	1,834	9999															
R908709	2,414																

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6			
R908710	1,838	99															
R908711	1,761																
R908712	0,075	99															
R909255	0,244	9999															
R909259	0,43	9999															
R909260	1,041	9999															
R909261	0,93	9999															
R909263	0,289	9999															
R909264																	
R909266	99																
R909268	0,071	9999															
R909290	0,226																
R909292	1,172																
R909308	0,671	9999															

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC anti-IgE Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6				
R909309	0,083	9999																
R920395	0,092	9999																
R925745	1,766	9999																
R926238	9999																	
R926752	0,338	9999																
R926756	1,365	9999																
R926762	0,386	9999																
R926763	0,195	9999																
R926826	0,613	9999																
R926828	0,306	9999																
R926830	0,569	10																
R926837	2,994	9999																
R926843	7,371	9999																
R926845	2,558	7,812																

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC anti-IgE Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6			
R926848	0,254	10															
R926893	10	9999															
R926894	9999	9999															
R926895	0,339	9999															
R926896	1,622	9999															
R926897	1,727	9999															
R926898	1,1	9999															
R926900	9999	9999															
R926903	0,243	9999															
R926904	0,538																
R926907	0,764																
R926909	0,379																
R926915	1,713	9999															
R926931																	

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMCM anti-IgE hexos	BMCM Ionomicina Hexos	BMCM anti-IgE histamina	BMCM anti-IgE LTC4	BMCM anti-IgE TNF-alfa	BMCM anti-IgE IL-6			
R926932	0,31	9999															
R926933																	
R926934																	
R926935	4,44																
R926950	99	9999															
R926951	0,183	9999															
R926953	0,049	9999															
R926954	0,284	9999															
R926955	0,36	9999															
R926956	0,211	9999															
R927016	1,408																
R935221	9999	9999															
R935222	0,52	9999															
R935223	0,469	9999															

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6				
R935224	4,578	9999																
R935225	6,495	9999																
R935237	0,24	9999																
R935238	1,854	9999																
R936239	0,609	9999																
R935240	0,606	9999																
R935242	2,855	9999																
R935248	1,1	9999																
R935249	1,1	9999																
R935250	1,1	9999																
R935255	0,374	9999																
R935256	0,324	9999																
R935258	1,191	9999																
R935259	1,777	9999																



Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6				
R935261	0,391	9999																
R935262	0,516	9999																
R935263	0,106	10																
R935264	0,135	9999																
R935266	2,97																	
R935267	2,463																	
R935268	1,059																	
R935269	1,715																	
R935271																		
R935279	0,889	9999																
R935286	1,158	9999																
R935287	0,403	9999																
R935288	1,58	9999																
R935289	1,688	9999																

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6				
R935290	0,34	9999																
R935291	1,364	9999																
R935292	0,483	9999																
R935293	0,141	9999																
R936294	0,388	9999																
R935295	1,943	9999																
R935298	99	9999																
R935297	7,328	9999																
R935301	4,05	99																
R935302	0,189	9999																
R935303	0,244	99																
R935304	0,188	9999																
R935305	0,495	9999																
R935306	0,345	99																

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMCM anti-IgE hexos	BMCM Ionomicina Hexos	BMCM IgE histamina	BMCM anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMCM anti-IgE TNF-alfa	BMCM anti-IgE IL-6			
R935307	0,139	99															
R935308	0,275	9999															
R935309																	
R935310																	
R935320	2,769																
R935321	2,986																
R935322	3,416																
R935323	9999																
R935324	9999																
R935338	0,411	9999															
R935339	9999																
R935340	3,606																
R935351	9999	9999															
R935352																	

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC anti-IgE Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6			
R935353	9999	9999	9999														
R935354	99	9999															
R935355	9999	9999															
R935356	99																
R935358	9999	9989															
R935359	1,027	9999															
R935360	0,903	9999															
R935361	1,438	9999															
R935362	0,409	9999															
R935363	0,405	9999															
R935364	0,563	9999															
R935365	0,373	9999															
R935366	0,216	9999															
R935367	0,053	9999															

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMCM anti-IgE hexos	BMCM Ionomicina Hexos	BMCM IgE histamina	BMCM anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMCM anti-IgE TNF-alfa	BMCM anti-IgE IL-6			
R940079	9999																
R940323	0,048	9999															
R940337	1,098																
R940338	0,073	9999															
R921303	0,033	99															
R940346	0,142	99															
R940348	2,189																
R940349	0,044	7,4															
R940350	0,092	4															
R940351	0,12	2,7															
R940352	0,101	9999															
R940353	0,091	9999															
R940354	0,115	99															
R945236	0,562	9999															

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos del Acaro poivo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC anti-IgE Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6				
R945237	0,461	9999																
R950385																		
R945028																		
R935241																		
R940298																		
R940302																		
R940303																		
R940305																		
R935260	9999																	
R909258																		
R940313	9999																	
R940315	9999																	
R935275	9999																	
R940320	9999																	

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMCM anti-IgE hexos	BMCM Ionomicina Hexos	BMCM anti-IgE histamina	BMCM anti-IgE LTC4	BMCM anti-IgE TNF-alfa	BMCM anti-IgE IL-6			
R940322	9999	9999	9999														
R926910	9999	9999	9999														
R926911	9999	9999	9999														
R926912	9999	9999	9999														
R926853	9999	9999	9999														
R926852	9999	9999	9999														
R926854	9999	9999	9999														
R926920	9999	9999	9999														
R926921	99	9999	9999														
R926924	99	9999	9999														
R926858																	
R926661	9999	9999	9999														
R945298	9999	9999	9999														
R940328	9999																

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada									
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMMC anti-IgE hexos	BMMC anti-IgE Ionomicina Hexos	BMMC IgE histamina	BMMC anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMMC anti-IgE TNF-alfa	BMMC anti-IgE IL-6				
R926869																		
R926873	9999																	
R926875	9999																	
R926876	9999																	
R926877	9999																	
R940336	9999																	
R926878	9999																	
R926882	9999																	
R926884	9999																	
R926889	9999																	
R920400	9999																	
R920401	9999																	
R920402	9999																	
R920403	9999																	



Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMCM anti-IgE hexos	BMCM Ionomicina Hexos	BMCM IgE histamina	BMCM anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMCM anti-IgE TNF-alfa	BMCM anti-IgE IL-6			
R940342	99																
R920409	9999																
R940344	9999																
R926888	9999																
R926758																	
R927024	0,326	99															
R927026	9999	9999															
R927027	9999	9999															
R927028	0,208	9999															
R927030	0,28	9999															
R927031	0,215	99															
R927035	0,583	9999															
R927036																	
R927037	0,233	9999															

Compuesto de ensayo	Baja densidad			CHMC anti-IgE Hexos	CHMC Ionomicina Hexos	Basófilos anti-IgE Histamina	Basófilos Ionomicina Histamina	Basófilos Acaro polvo Histamina	Densidad elevada								
	CHMC anti-IgE Triptasa	CHMC Ionomicina Triptasa	CHMC anti-IgE LTC4						BMCM anti-IgE hexos	BMCM Ionomicina Hexos	BMCM IgE histamina	BMCM anti-BMMC anti-IgE LTC4	BMCM anti-IgE TNF-alfa	BMCM anti-IgE IL-6			
R927040	1,05	9999															
R935270																	
R935368	0,082	9999															
R935369	0,255	9999															
R935370																	
R935371	0,794	9999															
R935372	0,06	9999															

TABLA 2

	Densidad elevada							Toxicidad Jurkat	Toxicidad Difr. de la luz	Toxicidad BJAB	Toxicidad Cell Titer Glo
	Densidad elevada de CHMC hexos	Densidad elevada de CHMC triptasa	Densidad elevada de CHMC histamina	Densidad elevada de CHMC LTC4	Densidad elevada de CHMC TNF-alfa	Densidad elevada de CHMC IL-13	Toxicidad Jurkat				
R008951											
R008952											
R008953											
R008955											
R008956											
R008958											
R067934											
R067963											
R070153											
R070791											
R081166											
R088814											
R088815											
R091880											
R092788								9999	9999		
R909241										3,736	
R921219	0,124	0,121	0,162	0,034	0,190	0,175		>10			>10

	Densidad elevada										Toxicidad Jurkat	Toxicidad BJBAB	Toxicidad Difracc. de la luz	Toxicidad Cell Titer Glo
	Densidad elevada de CHMC hexos	Densidad elevada de CHMC triptasa	Densidad elevada de CHMC histamina	Densidad elevada de CHMC LTC4	Densidad elevada de CHMC TNF-alfa	Densidad elevada de CHMC IL-13								
R925109	0,783	0,906	1,827	0,808	1,504	1,664	>10				9999			
R826210							>10				9999			
R926248							>10				9999			
R926249							>10				9999			
R926486	1,088	1,313	1,928	0,834	0,455									
R926488	0,521	0,623	0,792	0,201	2,443	1,012								
R926493	0,889	1,093	1,324	0,474	>2					>4,33				
R926494	0,640	>2	9999	0,326	9999									
R926495	0,100	0,235	0,066	0,241	0,362	0,449				>10			>10	
R926496	0,429	0,533	0,809	0,414	0,622									
R926497	1,106	1,234	1,333		1,876	9999								
R926501	>2	>2	9999		9999	9999				>4,33			>4,33	
R926502	>2	>2	>2		1,807	>2				1,513				
R926510	0,921	1,116	1,667		0,417	0,686				2,77				
R926511	1,183	1,474	1,73		1,307	>2				>4,33			>4,33	
R926614	>10	>10			>10	6,442								
R926696	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	1,773				>5,0				
R926700	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	2,053								

	Densidad elevada							Toxicidad Jurkat Difrac. de la luz	Toxicidad Jurkat Cell Titer Glo	Toxicidad BJAB Difrac. de la luz	Toxicidad BJAB Cell Titer Glo
	Densidad elevada de CHMC hexos	Densidad elevada de CHMC triptasa	Densidad elevada de CHMC histamina	Densidad elevada de CHMC LTC4	Densidad elevada de CHMC TNF-alfa	Densidad elevada de CHMC IL-13	Densidad elevada de CHMC				
R926703	1,512	1,947	>2	0,724	>2						
R926704	>2	9999	9999	9999	9999						
R926705	1,007	1,256	0,641	0,494	9999						
R926706	>2	9999	9999	1,491	9999						
R926745								>10			>10
R935154								>4,33			
R945128	1279	1,749	0,547	0,729	>2		ND				
R950207								>4,33			

### 7.7 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención inhiben selectivamente la cascada del receptor de IgE aguas arriba

5 Para confirmar que muchos de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención ejercen su actividad inhibitoria bloqueando o inhibiendo la cascada de transducción de señales del receptor de IgE temprana, se ensayaron varios de los compuestos en ensayos celulares para determinar la desgranulación inducida por ionomicina, como se describe más abajo.

#### 7.7.1 Activación de densidad celular baja de CHMC con ionomicina: Ensayo de triptasa

10 Los ensayos para la desgranulación de mastocitos inducida por ionomicina se llevaron a cabo como se describe para los ensayos de activación de baja densidad de CHMC con IgE (Sección 6.4.3, *más arriba*), con la excepción de que, durante la incubación de 1 hora, se preparó una disolución 6X de ionomicina [5 mM de ionomicina (Sigma I-0634) en MeOH (madre) diluida 1:416,7 en tampón MT (2  $\mu$ M final)] y las células se estimularon añadiendo 25  $\mu$ l de la disolución 6X de ionomicina a las placas apropiadas.

#### 7.7.2 Activación de basófilos con ionomicina: ensayo de liberación de histamina

15 Los ensayos para la desgranulación de basófilos inducida por ionomicina se llevaron a cabo como se describe para el ensayo de activación de basófilos con IgE o con ácaro del polvo (Sección 6.4.6, *más arriba*), con la excepción de que, tras la incubación con compuesto, las células se estimularon con 20  $\mu$ l de ionomicina 2  $\mu$ M.

#### 7.7.3 Resultados

20 Los resultados de los ensayos de desgranulación inducida por ionomicina, dados como valores de IC<sub>50</sub> (en  $\mu$ M), se proporcionan en la TABLA 1, *más arriba*. De los compuestos activos ensayados (*es decir*, aquellos que inhiben la desgranulación inducida por IgE), la inmensa mayoría no inhibe la desgranulación inducida por ionomicina, confirmando que estos compuestos activos inhiben selectivamente la cascada de transducción de señales del receptor de IgE temprana (o aguas arriba).

25 Estos resultados se confirmaron para ciertos compuestos midiendo el flujo de ion calcio inducido por anticuerpos anti-IgE o inducido por ionomicina en células CHMC. En estos ensayos del flujo de Ca<sup>2+</sup>, 10  $\mu$ M de R921218 y 10  $\mu$ M de R902420 inhibieron el flujo de Ca<sup>2+</sup> inducido por anticuerpos anti-IgE, pero no tuvieron efecto sobre el flujo de Ca<sup>2+</sup> inducido por ionomicina (véase la FIG. 4).

### 7.8 El efecto inhibitorio de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención es inmediato

30 Para ensayar la inmediatez de su efecto inhibitorio, se añadieron simultáneamente ciertas 2,4-pirimidindiaminas de la invención con un activador de anticuerpo anti-IgE en los ensayos celulares descritos anteriormente. Todos los compuestos ensayados bloquearon la desgranulación inducida por IgE de células CHMC en el mismo grado que el observado cuando los compuestos se preincubaron con células CHMC durante 10 ó 30 min. antes de la reticulación del receptor.

#### 7.9 Cinética de la actividad Farmacológica *in vitro*

35 Los compuestos R921219, R926495 y R909243 se ensayaron en experimentos de lavado. En los experimentos, células CHMC se activaron inmediatamente con anticuerpo anti-IgE en presencia de 1,25  $\mu$ M de compuesto (tiempo cero), o el compuesto se lavó tras la activación con anticuerpo anti-IgE a 30, 60 ó 120 min. La actividad inhibitoria de estos compuestos disminuyó enormemente 30 min. después de la eliminación del compuesto, indicando que se requiere una exposición constante de los mastocitos a estos compuestos para una inhibición máxima de la desgranulación. Los otros compuestos ensayados produjeron resultados similares.

#### 40 7.10 Toxicidad: células T y B

La capacidad de los compuestos de la invención para ejercer su actividad inhibitoria sin ser tóxicos para las células del sistema inmunitario se demostró en ensayos celulares con células B y T. A continuación se proporcionan los protocolos para los ensayos.

##### 7.10.1 Toxicidad de Jurkat (célula T)

45 Dilúyanse células Jurkat hasta 2 x 10<sup>5</sup> células/ml en medio RPMI completo (10% de suero fetal bovino inactivado por calor), e incúbense a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> durante 18 horas. Añádanse 65  $\mu$ l de células a 7,7 x 10<sup>5</sup> células/ml a una placa de 96 pocillos con fondo en V (tratada con TC, Costar) que contiene 65  $\mu$ l de 2X compuesto (la concentración final del vehículo es 0,5% de DMSO, 1,5% de MeOH). Mézclese, e incúbense las placas durante 18-24 h a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. La toxicidad se evaluó mediante análisis citométrico de flujo de la dispersión de la luz celular.

### 7.10.2 Toxicidad de BJAB (célula B)

La estirpe de células B BJAB se cultivó en fase logarítmica en RPMI 1640 + 10% de suero fetal bovino inactivado por calor, 1x L-glutamina, 1x penicilina, 1x estreptavidina y 1x betamercaptoetanol a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. En primer lugar, las BJAB se cosecharon, se hicieron girar y se resuspendieron en medio de cultivo hasta una concentración de  $7,7 \times 10^5$  células/ml. Se mezclaron 65  $\mu$ l de células con 65  $\mu$ l de compuesto, por duplicado y en presencia de 0,1% de DMSO, en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos con fondo en V. Las células se incubaron con compuesto a diversas diluciones a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. La toxicidad se evaluó mediante análisis citométrico de flujo de la dispersión de la luz celular.

### 7.10.3 Toxicidad: ensayo de Cell Titer Glo

Siémbrense 50  $\mu$ l de células ( $1 \times 10^6$ /ml) en cada pocillo que contiene 50  $\mu$ l de compuesto. La concentración final del vehículo es 0,5% de DMSO, 1,5% de MeOH. Agítense las placas durante 1 minuto para mezclar las células y el compuesto. Incúbense las placas a 37°C (5% de CO<sub>2</sub>) durante 18 horas. Al siguiente día, coséchense 50  $\mu$ l de células de cada pocillo, y añádanse a 50  $\mu$ l de reactivo Cell Titer Glo (Invitrogen). Agítense las placas durante 1 minuto. Léanse en un luminómetro.

### 7.10.4 Resultados

En la TABLA 2, *más arriba*, se presentan los resultados de los ensayos de toxicidad de las células T y B, dados como valores de IC<sub>50</sub> (en  $\mu$ M). Con unas pocas excepciones (véase la TABLA 1), todos los compuestos ensayados no fueron tóxicos ni para las células B ni para las células T a las concentraciones inhibitoras efectivas. Los ensayos realizados con células B primarias produjeron resultados similares.

### 7.11 Los compuestos de 2,4-pirimidina son tolerados en animales

La capacidad de los compuestos de la invención para ejercer su actividad inhibitora a dosis por debajo de aquellas que muestran toxicidad en animales se demostró con el compuesto R921219.

#### 7.11.2 R921219

En estudios piloto de hallazgo de dosis, una dosis oral de dosis única de 600 mg/kg se consideró un NOEL (nivel de efecto no observado), mientras que no se toleraron múltiples dosis (7 días) de 200 mg/kg/día y superiores.

En el ensayo *in vitro* de mutación inversa con *Salmonella-Escherichia coli*/microsomos de mamíferos (ensayo de Ames), se encontró que R921219 es positivo al ensayo en la cepa probadora TA1537, con y sin activación metabólica, confirmando los resultados de un estudio anterior. Se encontró que R921219 no afecta adversamente a ninguna de las otras 4 cepas probadoras. Se encontró que R921219 no posee potencial clastogénico cuando se estudia en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro*.

### 7.12 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina están oralmente biodisponibles

Se ensayaron alrededor de 50 compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención para determinar la biodisponibilidad oral. Para el estudio, los compuestos se disolvieron en diversos vehículos (por ejemplo, disolución de PEG 400, y suspensión de CMC) para la dosificación intravenosa y oral en las ratas. Tras la administración del fármaco, se obtuvieron y se extrajeron muestras de plasma. Las concentraciones en plasma de los compuestos se determinaron mediante métodos de cromatografía de líquidos de altas prestaciones/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Se llevaron a cabo análisis farmacocinéticos basándose en los datos de concentración en plasma. Los parámetros farmacocinéticos de interés incluyeron el aclaramiento (CL), volumen de distribución en el estado estacionario (V<sub>ss</sub>), semivida terminal (t<sub>1/2</sub>), y biodisponibilidad oral (%F).

Estos estudios farmacocinéticos indican que muchos de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina están oralmente disponibles, con %F de hasta aproximadamente 50% (en el intervalo de 0-50%). Las semividas oscilaron desde 0,5 hasta 3 h. En particular, los compuestos R940350, R935372, R935193, R927050 y R935391 mostraron buenas biodisponibilidades orales y semividas en ratas. De este modo, estos estudios confirman que estos compuestos de 2,4-pirimidindiamina son adecuados para la administración oral.

### 7.13 Los compuestos son eficaces para el tratamiento de alergias

La eficacia *in vivo* de los compuestos R926109, R921219, R926495 y R926745 frente a alergias se evaluó en el modelo de ratón de anafilaxis cutánea pasiva (PCA). Este modelo proporciona una medida directa de la desgranulación, inducida por IgE, de mastocitos tisulares. En este modelo, los animales sensibilizados a IgE se sometieron a una exposición alérgica, y el cambio en la permeabilidad de la vasculatura dérmica que resulta de la liberación de histamina desde mastocitos se mide mediante el cambio en la cantidad de fuga del colorante al tejido circundante. La inhibición de la liberación del mediador por los compuestos que modulan la desgranulación de

mastocitos se mide fácilmente extrayendo el colorante del tejido.

### 7.13.1 Protocolo de estudio y resultados

En el ensayo de PCA, los ratones se sensibilizaron de forma pasiva mediante inyección intradérmica con anticuerpos IgE anti-dinitrofenol (DNP) (Día -1). A tiempos predeterminados, los animales se tratan con el agente de ensayo (Día 0). El efecto modulador del agente sobre la desgranulación de mastocitos cutáneos se mide tras la inyección intravenosa de DNP conjugado con seroalbúmina humana (HSA-DNP), junto con el colorante azul de Evans. La reticulación resultante del receptor de IgE y el incremento subsiguiente, inducido por la desgranulación de mastocitos, en la permeabilidad vascular se determina midiendo la cantidad de extravasación de colorante al tejido. El colorante se extrae del tejido mediante formamida, y la absorbancia de este extracto se lee a 620 nm. El efecto inhibidor del tratamiento farmacéutico se da como el porcentaje de inhibición comparado con el tratamiento con vehículo, esto es, el porcentaje de reducción en  $A_{620}$ .

Se han ensayado dos compuestos como controles positivos: el antagonista de la histamina difenhidramina, y el antagonista de la serotonina ciproheptadina. Ambos mediadores (histamina y serotonina) son liberados con la desgranulación mediada por IgE a partir del mastocito de ratón. Ambos compuestos de referencia inhiben la respuesta de PCA; la ciproheptadina se usó de forma normal en experimentos subsiguientes. La ciproheptadina inhibió de forma reproducible la respuesta de la PCA en 61% +/- 4% (8 mg/kg, i.p., tiempo de pretratamiento de 30 minutos, n=23 experimentos).

#### 7.13.1.1 Resultados

Se observó una inhibición, dependiente de la dosis, de la pérdida vascular mediada por  $Fc\epsilon R$  con dosis crecientes de R921218, R926109, R921219 y RR921302. Estos compuestos se administraron en una formulación en disolución (67% de PEG/33% de tampón de citrato) o una suspensión acuosa (1,5% de Avicel). Estos resultados demuestran la fuerte correlación entre los niveles plasmáticos del compuesto, la eficacia *in vivo* y la potencia *in vitro*. El compuesto más potente, R921219, fue activo con niveles de exposición circulantes de aproximadamente 10  $\mu\text{g/ml}$  (68% de inhibición a una dosis de 100 mg/kg). Además, la duración de la exposición al compuesto circulante se reflejó en la duración de la actividad inhibidora. En la TABLA 3 y más abajo se resumen estos datos.

TABLA 3

Eficacia de R926109 y R921219 en el ensayo de PCA						
Compuesto	Vía	Vehículo	Tiempo de pretratamiento (min)	Dosis (mg/kg)	% de inhibición	Nivel plasmático ( $\mu\text{g/ml}$ )
R926109	PO	67% de PEG/33% de tampón de citrato	15	50	22	N.D.
				100	32	
				200	48	
R921219	PO	1,5% de Avicel/agua	15	30	25	0,4
				100	68	4
				300	92	11
Duración de la acción de R921219 en el ensayo de PCA						

Se observó actividad *in vivo* similar con los compuestos R926495, R926745 y R926150, que fueron capaces de inhibir la respuesta de PCA tras la administración por vía oral en una formulación a base de PEG (datos no mostrados).

### 7.14 Los compuestos son eficaces en el tratamiento de asma

La eficacia de los compuestos R926495 y R921219 en el tratamiento de asma se demostró en el modelo de oveja de asma alérgica. Las ovejas desarrollan broncoconstricción en minutos de exposición a antígeno inhalado (*Ascaris suum*), con una obstrucción máxima del caudal de aire durante la respuesta alérgica temprana (EAR). La liberación de mediadores mastocíticos preformados es probablemente responsable de esta fase temprana de la obstrucción del caudal de aire. Además de la EAR, el modelo de oveja nos permite evaluar el efecto de los compuestos en la reacción asmática tardía (LAR) y en la hipersensibilidad no específica de las vías respiratorias (AHR), que se



produce como resultado de la administración tópica o local de alérgeno a la vía respiratoria. En las ovejas, la AHR se desarrolla unas pocas horas después de la exposición al antígeno, y puede durar hasta 2 semanas. Los resultados descritos más abajo demuestran el potencial de los compuestos ensayados para inhibir una cascada de sucesos que puede ser el resultado de la liberación de citocinas desde el mastocito.

5 **7.14.1 Protocolo del estudio**

En el modelo de oveja de asma alérgica, a las ovejas se les administran aerosoles del artículo de ensayo vía un tubo endotraqueal, seguido de una exposición aerosólica con antígeno extraído del áscar *Ascaris suum*, al que las ovejas son alérgicas de forma natural. La exposición alérgica conduce a broncoconstricción directa (tanto EAR como LAR) y a una AHR no específica persistente. Estas tres características son similares a las observadas en asmáticos alérgicos humanos. La actividad del agente de ensayo se determina mediante cambios en la resistencia pulmonar ( $R_L$ ), que se calcula a partir de medidas de presión transpulmonar, caudal, y volumen respiratorio. Los datos de control histórico obtenidos de las mismas ovejas tras el tratamiento salino en comparación con una exposición alérgica, muestran que se produce un incremento pronunciado de  $R_L$  durante la EAR, y persiste durante aproximadamente 2-3 horas tras la exposición alérgica. La LAR es un incremento menos pronunciado en  $R_L$ , que comienza aproximadamente 5-6 tras la exposición alérgica, y se resuelve en 8 horas tras la exposición. Veinticuatro horas después de la exposición, se midió una respuesta a la dosis frente a carbacol, para determinar la AHR, que se expresa como la dosis de carbacol requerida para incrementar  $R_L$  en 400% con respecto al valor inicial. (Esta medida se denomina como la concentración provocativa de carbacol que provoca un incremento de 400% en  $R_L$  con respecto al valor inicial ( $PC_{400}$ )). Los datos se comparan frente a los datos del control histórico para el mismo individuo cuando se administra un aerosol de control de disolución salina y se expone frente a *Ascaris suum*.

**7.14.2 Resultado**

Todos los compuestos ensayados mostraron efectos inhibidores en la LAR y la AHR, y asimismo varios de estos agentes inhibieron la EAR. En la TABLA 5 se muestra la respuesta óptima para cada compuesto en una serie de estudios para evaluar la actividad a varios tiempos de pretratamiento y usando varias formulaciones diferentes en disolución y suspensión. R926495 y R921219, administrados en cuatro ovejas diferentes a 45 mg/oveja en una suspensión acuosa 60 minutos antes de la exposición al alérgeno, demuestran que la LAR y AHR están bloqueadas. Además de estos parámetros tardíos, la EAR se redujo enormemente mediante tratamiento con R921219 o R926495.

Estos datos demuestran claramente que estos compuestos son capaces de bloquear las respuestas asmáticas en ovejas alérgicas. Todos los compuestos inhibieron la AHR y LAR significativamente cuando se comparan con el control histórico. La EAR fue inhibida significativamente por R921219 y R926495 (54%, 21% y 33%, respectivamente).

TABLA 5

Eficacia de compuestos ejemplares en un modelo de oveja de asma alérgica						
Compuesto	Dosis (mg/oveja)	Tiempo de pretrata-miento (min)	Vehículo	EAR (% de inhibición)	LAR (% de inhibición)	AHR (% de inhibición)
R921219	45	60	suspensión acuosa	56	75	90
R926495	45	60		33	85	41

35 **7.15 Los compuestos son eficaces en el tratamiento de asma**

La eficacia de los compuestos R921304 y R921219 en el tratamiento de asma también se demostró en un modelo de ratón de asma alérgica.

**7.15.1 Protocolo de estudio**

Se sensibilizaron ratones frente a ovoalbúmina (proteína de pollo) en presencia de un adyuvante (Alum) por vía intraperitoneal en el día 0 y en el día 7. Una semana más tarde, los ratones se sometieron a una exposición intranasalmente con ovoalbúmina en los Días 14, 15 y 16 (modelo más restrictivo) o en el Día 14 (modelo menos restrictivo). Este régimen de sensibilización y exposición conduce a hipersensibilidad de las vías respiratorias e inflamación en los pulmones, que son dos características dominantes del asma alérgico humano. En el modelo de ratón, las respuestas in vivo de las vías respiratorias se miden usando un pletismógrafo de cuerpo completo que determina la PENH (pausa aumentada, Buxco Electronics). La PENH es un valor adimensional que comprende el caudal inspiratorio pico (PIF), el caudal espiratorio pico (PEF), el tiempo de inspiración, el tiempo de expiración y el

tiempo de relajación, y se considera un parámetro validado de la sensibilidad de las vías respiratorias. Las respuestas frente a la exposición alérgica (OVA) se comparan con animales expuestos solamente a disolución salina. Veinticuatro horas después de la exposición, los ratones se exponen a dosis crecientes de metacolina (agonista del receptor muscarínico), lo que da como resultado una contracción del músculo liso. Los ratones expuestos a ovoalbúmina demuestran una hipersensibilidad significativa de las vías respiratorias a metacolina, cuando se comparan con los ratones expuestos a la disolución salina. Además, se observa un infiltrado celular en las vías respiratorias en animales expuestos a ovoalbúmina, cuando se comparan con los ratones expuestos a la disolución salina. Este infiltrado celular se caracteriza principalmente por eosinófilos, pero también está presente un influjo más pequeño de neutrófilos y células mononucleares.

El uso de este modelo para la evaluación de inhibidores de pequeñas moléculas de la desgranulación de mastocitos se ha validado de varias formas. En primer lugar, usando ratones con deficiencia de mastocitos ( $W/W^V$ ), se ha demostrado que las respuestas inducidas por ovoalbúmina dependen de la presencia de mastocitos. En los ratones con deficiencia de mastocitos, la sensibilización y exposición a ovoalbúmina no da como resultado una hipersensibilidad de las vías respiratorias ni influjo de eosinófilos. En segundo lugar, el estabilizador de mastocitos, cromolina, fue capaz de bloquear la hipersensibilidad e inflamación de las vías respiratorias inducida por ovoalbúmina (datos no mostrados). El uso de este modelo para evaluar compuestos para el tratamiento de respuestas asmáticas que pueden estar mediadas por mecanismos distintos de la estabilización de mastocitos está apoyado además por el efecto inhibitorio de los esteroides dexametasona y budesonida sobre la broncoconstricción inducida por metacolina.

#### 7.15.2 Resultados

En un protocolo menos restrictivo, en el que los ratones se expusieron a ovoalbúmina sólo una vez en el Día 14, R921219, administrado subcutáneamente a 70 mg/kg en 67% de PEG400/33% de tampón de citrato, 30 minutos antes de la exposición a disolución salina o a ovoalbúmina, demuestra que R921219 bloquea completamente la hipersensibilidad de las vías respiratorias inducida por ovoalbúmina y el influjo celular.

Estos resultados demuestran claramente que R921219 es eficaz inhibiendo las respuestas de las vías respiratorias en un modelo de ratón de asma alérgica.

#### 7.16 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina inhiben la fosforilación de proteínas aguas abajo de Syk cinasa en mastocitos activados

El efecto inhibitorio de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina sobre la fosforilación de proteínas aguas abajo de Syk cinasa se ensayó con los compuestos R218219 en células BMDC activadas por el receptor de IgE.

Para el ensayo, se incubaron células BMDC en presencia de concentraciones variables de compuesto de ensayo (0,08  $\mu$ M, 0,4  $\mu$ M, 2  $\mu$ M y 10  $\mu$ M) durante 1 h a 37°C. Las células se estimularon entonces con anticuerpo anti-IgE como se describe previamente. Después de 10 min., las células se lisaron, y las proteínas celulares se separaron mediante electroforesis (SDS PAGE).

Tras la electroforesis, la fosforilación de las proteínas indicadas en FIGS. 7, 10 y 11A-D se evaluó mediante inmunotransferencia. Los anticuerpos se adquirieron de Cell Signaling Technology, Beverly, MA.

Haciendo referencia a las FIGS. 7, 10 y 11A-D, los compuestos indicados ensayados inhibieron la fosforilación de proteínas aguas abajo de Syk, pero no aguas arriba de Syk, en la cascada de señalización del receptor de IgE, confirmando que los compuestos inhiben aguas arriba la desgranulación inducida por IgE, y que los compuestos ejercen su actividad inhibitoria inhibiendo Syk cinasa.

#### 7.17 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina inhiben Syk cinasa en ensayos bioquímicos

Se ensayaron varios compuestos de 2,4-pirimidindiamina para determinar la capacidad para inhibir la fosforilación, catalizada por Syk cinasa, de un sustrato peptídico en un ensayo bioquímico de polarización fluorescente con Syk cinasa aislada. En este experimento, los Compuestos se diluyeron hasta 1% de DMSO en tampón de cinasa (20 mM de HEPES, pH 7,4, 5 mM de  $MgCl_2$ , 2 mM de  $MnCl_2$ , 1 mM de DTT, 0,1 mg/ml de gammaglobulina bovina acetilada). El compuesto en 1% de DMSO (0,2% de DMSO final) se mezcló con disolución de ATP/sustrato a temperatura ambiente. Se añadió Syk cinasa (Upstate, Lake Placid NY) hasta un volumen final de reacción de 20  $\mu$ l, y la reacción se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las condiciones finales de la reacción enzimática fueron 20 mM de HEPES, pH 7,4, 5 mM de  $MgCl_2$ , 2 mM de  $MnCl_2$ , 1 mM de DTT, 0,1 mg/ml de gammaglobulina bovina acetilada, 0,125 ng de Syk, 4  $\mu$ M de ATP, 2,5  $\mu$ M de sustrato peptídico (biotina-EQEDEPEGDYEEVLE-CONH<sub>2</sub>, SynPep Corporation). Se añadió EDTA (10 mM final)/anticuerpo anti-fosfotirosina (1X final)/trazador fosfopeptídico fluorescente (0,5X final) en tampón de dilución FP para detener la reacción para un volumen total de 40  $\mu$ l según las instrucciones del fabricante (PanVera Corporation). La placa se incubó durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Las placas se leyeron en un lector de placas de polarización de la fluorescencia Polarion (Tecan). Los datos se convirtieron en cantidad de fosfopeptido presente usando una curva de calibración generada

mediante competición con el competidor fosfopeptídico proporcionado en el Kit de Ensayo de Tirosina Cinasa, Green (PanVera Corporation).

En la TABLA 6, a continuación, se muestran los resultados del ensayo:

TABLA 6

Compuesto nº	IC50 (en $\mu\text{M}$ )
R926594	0,7705
R926745	0,0925
R926791	0,207
R926813	0,4047
R926816	0,0615
R935138	0,2288
R935190	0,0465
R935191	0,045
R935193	0,075
R945144	0,383
R908702	0,0378
R908712	0,024
R909268	0,1253
R926931	0,2553
R935237	0,0455
R935293	0,0465
R935302	0,0265
R935304	0,042
R935307	0,057
R935309	0,098
R935310	0,2003
R940323	0,062
R921303	0,00045

5

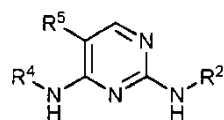
Todos los compuestos ensayados inhiben la fosforilación por Syk cinasa con  $\text{IC}_{50}$  en el intervalo micromolar.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle para facilitar la comprensión, será manifiesto que se pueden realizar algunos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anejas. En consecuencia, las realizaciones descritas se han de considerar como ilustrativas y no restrictivas, y la invención no se limitará a los detalles dados aquí, sino que se puede modificar dentro del alcance y equivalentes de las reivindicaciones anejas.

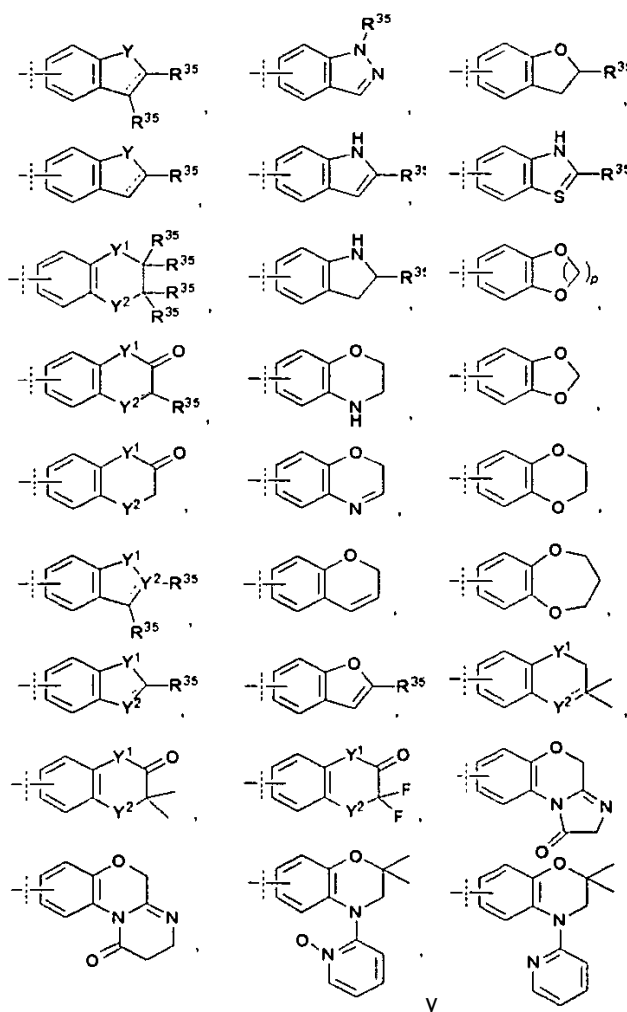
10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es de fórmula I o es una sal, hidrato, solvato o N-óxido del mismo:



5 en la que cada R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente un fenilo sustituido con uno o más grupos R<sup>8</sup> o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en



en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>8</sup>, y al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> es el heteroarilo;

10 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos R<sup>8</sup> o diferentes, -OR<sup>d</sup>, -SR<sup>d</sup>, fluoro, haloalcoxi (C1-C3), perhaloalcoxi (C1-C3), -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, haloalquilo (C1-C3), -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>, -S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>d</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>, -OS(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>d</sup>, -C(O)OR<sup>d</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(NH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>d</sup>, -SC(O)R<sup>d</sup>, -OC(O)OR<sup>d</sup>, -SC(O)OR<sup>d</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; -SC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(NH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -SC(NH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -[NHC(O)]<sub>n</sub>R<sup>d</sup>, -[NHC(O)]<sub>n</sub>OR<sup>d</sup>, -[NHC(O)]<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -[NHC(NH)]<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, arilo (C5-C10) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos R<sup>8</sup> o diferentes, arilalquilo (C6-C16), opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos R<sup>8</sup> o diferentes, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos R<sup>8</sup> o diferentes, y heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos R<sup>8</sup> o

diferentes;

R<sup>35</sup> es hidrógeno o R<sup>8</sup>;

5 R<sup>8</sup> es R<sup>e</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> sustituido con uno o más del mismo o diferente R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup> sustituido con uno o más del mismo o R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup>, -B(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -B(NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -O-CHR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -O-CR<sup>a</sup>(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -O-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>b</sup>]R<sup>b</sup>, -S-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -C(O)NH-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -O-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)NH-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -S-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)NH-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -NH-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -NH[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>b</sup>], -N[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>b</sup>]<sub>2</sub>, -NH-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>, -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CHR<sup>b</sup>R<sup>b</sup> y -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>;

10 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), arilalquilo (C6-C16), heteroalquilo de 2 a 6 miembros, cicloheteroalquilo de 3 a 8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4 a 11 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 16 miembros;

15 cada R<sup>b</sup> es un grupo adecuado seleccionado independientemente del grupo que consiste en =O, -OR<sup>d</sup>, haloalquiloxi (C1-C3), -OCF<sub>3</sub>, =S, -SR<sup>d</sup>, =NR<sup>d</sup>, =NOR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>, -OS(O)R<sup>d</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>d</sup>, -C(O)OR<sup>d</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(NH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(NOH)R<sup>a</sup>, -C(NOH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>d</sup>, -OC(O)OR<sup>d</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(NH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(NR<sup>a</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -[NHC(O)]<sub>n</sub>R<sup>d</sup>, -[NR<sup>a</sup>C(O)]<sub>n</sub>R<sup>d</sup>, -[NHC(O)]<sub>n</sub>OR<sup>d</sup>, -[NR<sup>a</sup>C(O)]<sub>n</sub>OR<sup>d</sup>, -[NHC(O)]<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -[NR<sup>a</sup>C(O)]<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -[NHC(NH)]<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> y -[NR<sup>a</sup>C(NR<sup>a</sup>)]<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>;

20 cada R<sup>c</sup> es independientemente R<sup>a</sup>, o, como alternativa, dos R<sup>c</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales, y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R<sup>a</sup> o grupos R<sup>b</sup> adecuados;

cada R<sup>d</sup> es independientemente R<sup>a</sup>;

25 cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), arilalquilo (C6-C16), heteroalquilo de 2 a 6 miembros, cicloheteroalquilo de 3 a 8 miembros, cicloheteroalquilalquilo de 4 a 11 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 16 miembros;

cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S y NH; cada Y<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S, SO, SO<sub>2</sub> SONR<sup>36</sup>, NH y NR<sup>37</sup>;

30 cada Y<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH, CH<sub>2</sub>, S, N, NH y NR<sup>37</sup>;

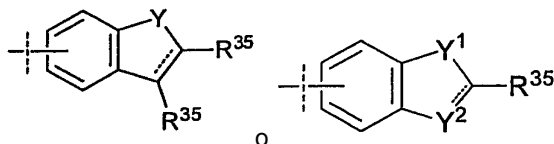
R<sup>36</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>37</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un progrupo seleccionado del grupo que consiste en arilo, arilalquilo, heteroarilo, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-O-C(O)R<sup>8</sup>, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-O-PO(OR<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-PO(OR<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-PO(OR<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-O-C(O)-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)CF<sub>3</sub> y -C(O)-NR<sup>8</sup>-C(O)R<sup>8</sup>;

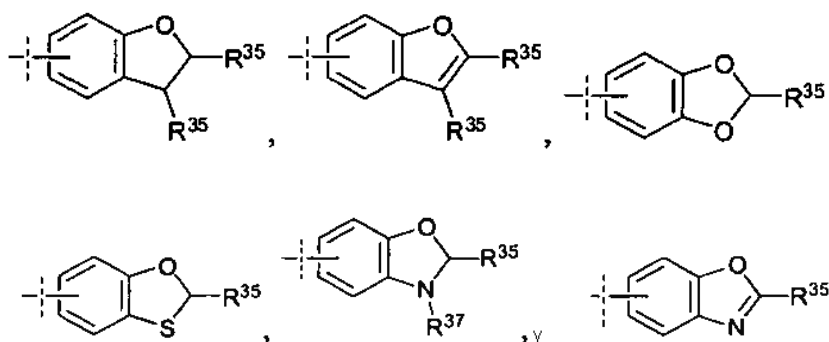
35 cada m es independientemente un número entero de 1 a 3; y

cada n es independientemente un número entero de 0 a 3.

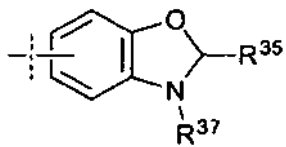
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el heteroarilo es



3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el heteroarilo se selecciona de



4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  y  $R^4$  son iguales.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada  $R^{35}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  $-NR^cR^c$ ,  $-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)OR^d$  y  $-(CH_2)_m-OR^d$ .
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos  $R^8$ .
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos  $R^8$ .
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, y 3, en el que  $R^2$  es fenilo trisustituido.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es un fenilo sustituido con un sustituyente  $R^8$  seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C1-C6),  $-OR^d$ ,  $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)OR^a$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$ ,  $-O-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-NH-C(O)NR^cR^c$  y  $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ .
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es un fenilo sustituido con dos sustituyentes  $R^8$  seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C1-C6),  $-OR^d$ ,  $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)OR^a$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$ ,  $-O-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-NH-C(O)NR^cR^c$  y  $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ .
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es un fenilo sustituido con tres sustituyentes  $R^8$  seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C1-C6),  $-OR^d$ ,  $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)OR^a$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$ ,  $-O-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-NH-C(O)NR^cR^c$  y  $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ .
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que el  $R^2$  está sustituido en las posiciones 3, 4 y 5.
13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^4$  es un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos  $R^8$ .
14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que el fenilo  $R^4$  está sustituido en la posición 3, la posición 4, la posición 5, o una combinación de las mismas.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que  $R^4$  es un fenilo sustituido con un sustituyente  $R^8$  seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C1-C6),  $-OR^d$ ,  $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)OR^a$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$ ,  $-O-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-NH-C(O)NR^cR^c$  y  $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ .
16. El compuesto de la reivindicación 13, en el que  $R^4$  es un fenilo sustituido con dos sustituyentes  $R^8$  seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C1-C6),  $-OR^d$ ,  $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)OR^a$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$ ,  $-O-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-NH-C(O)NR^cR^c$  y  $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ .
17. El compuesto de la reivindicación 13, en el que  $R^4$  es un fenilo sustituido con tres sustituyentes  $R^8$  seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C1-C6),  $-OR^d$ ,  $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ ,  $-O-C(O)OR^a$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$ ,  $-O-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$ ,  $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$ ,  $-NH-C(O)NR^cR^c$  y  $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$ .
18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno de  $R^2$  y  $R^4$  es un fenilo sustituido con uno o más grupos  $R^8$ , y el otro de  $R^2$  y  $R^4$  es



opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>8</sup>.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

FIG. 1

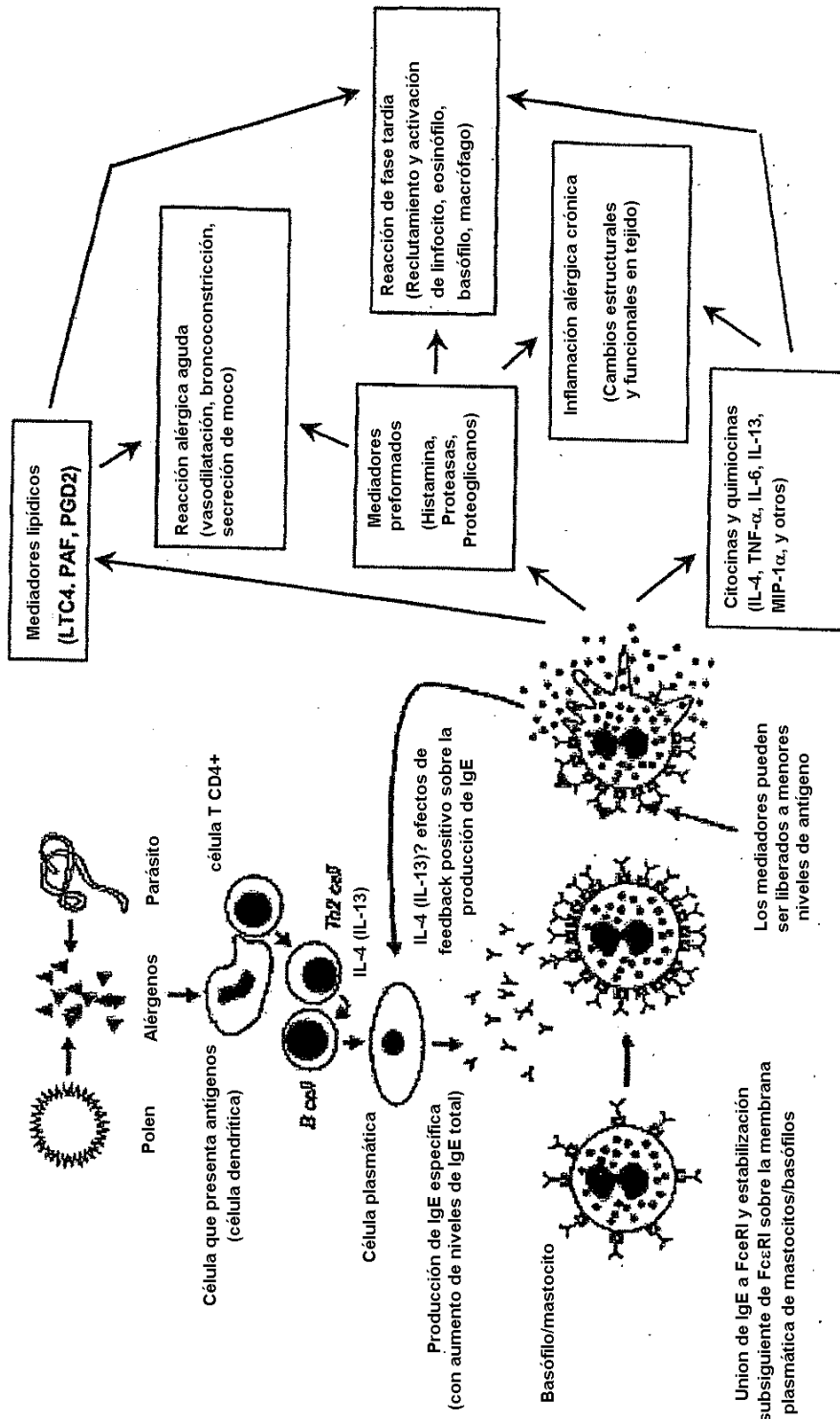




FIG. 2  
Ruta de señalización de FcεR1 en mastocitos

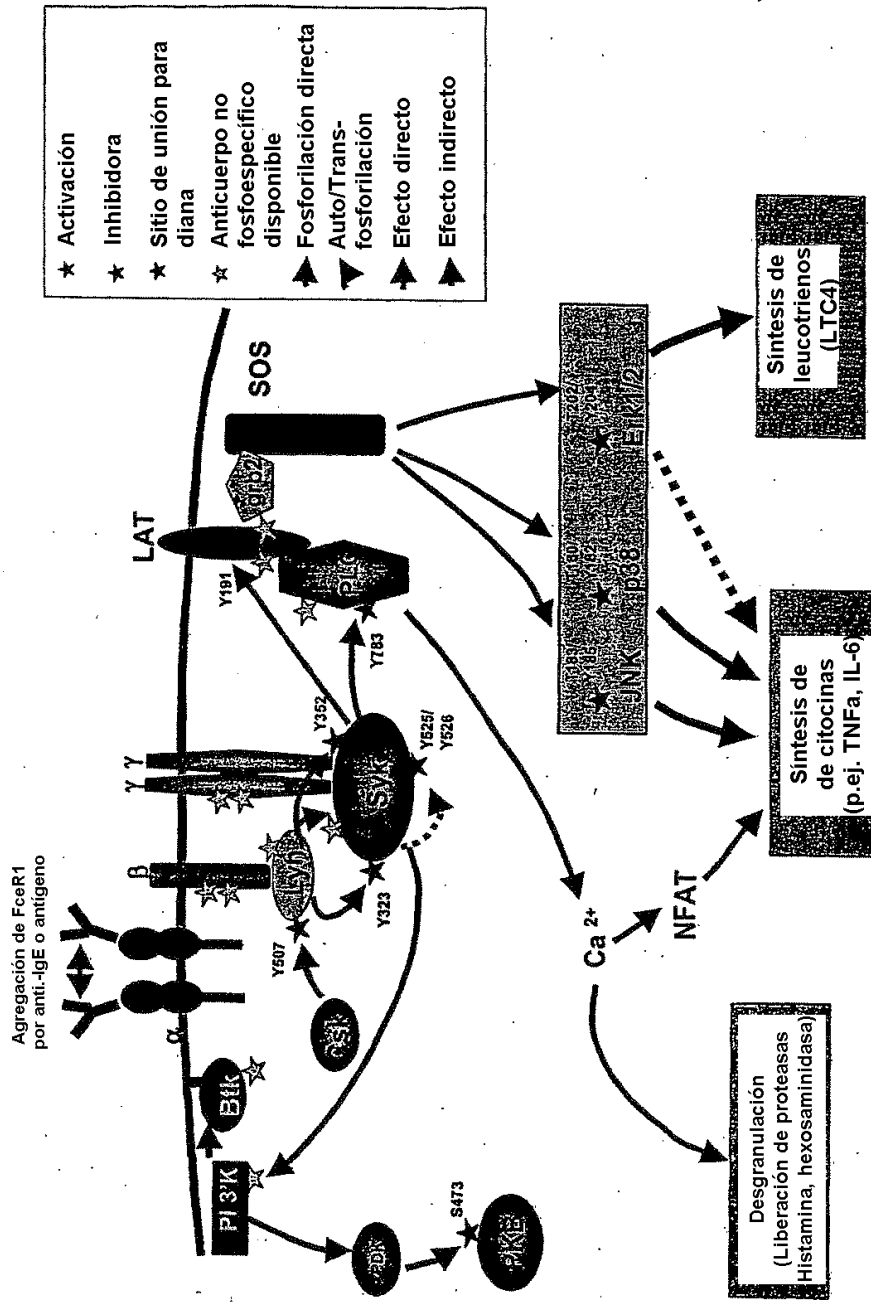


FIG. 3

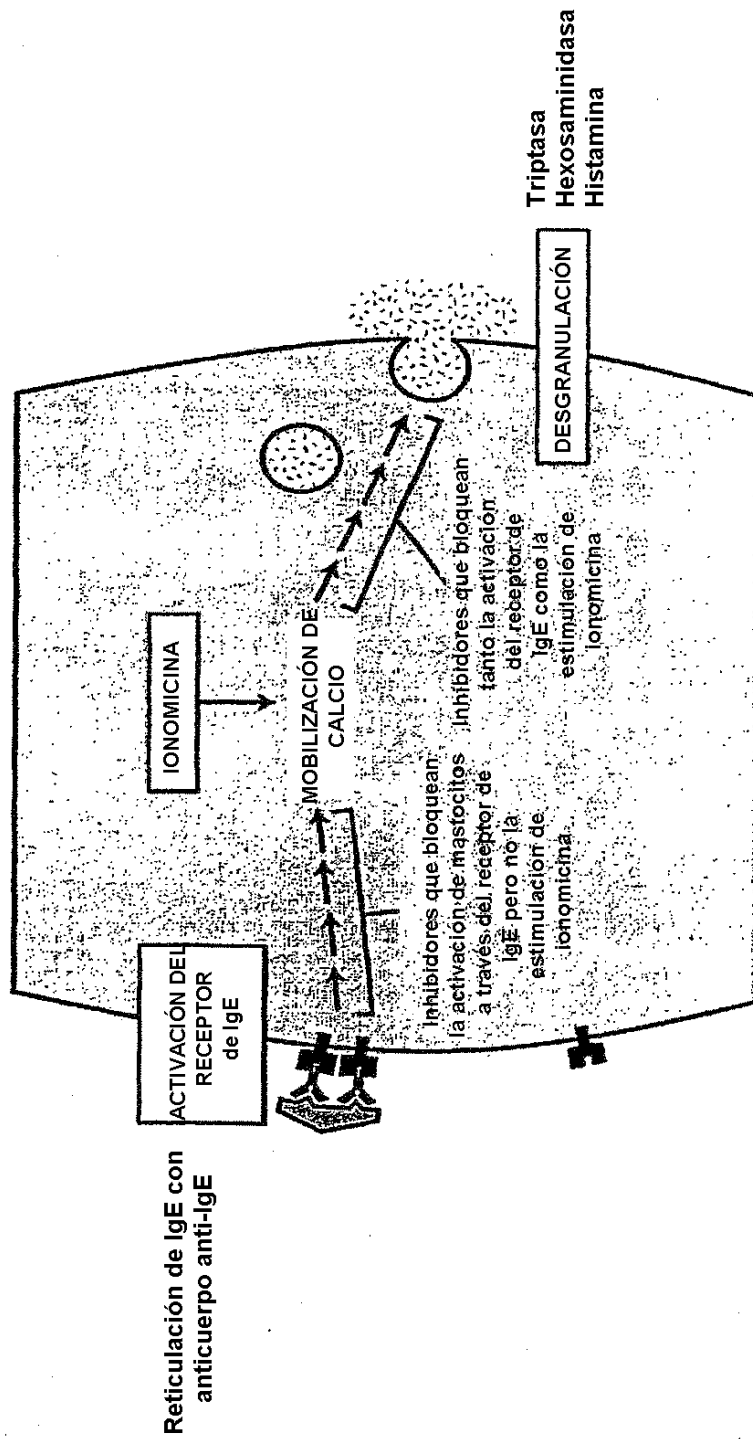


FIG. 4

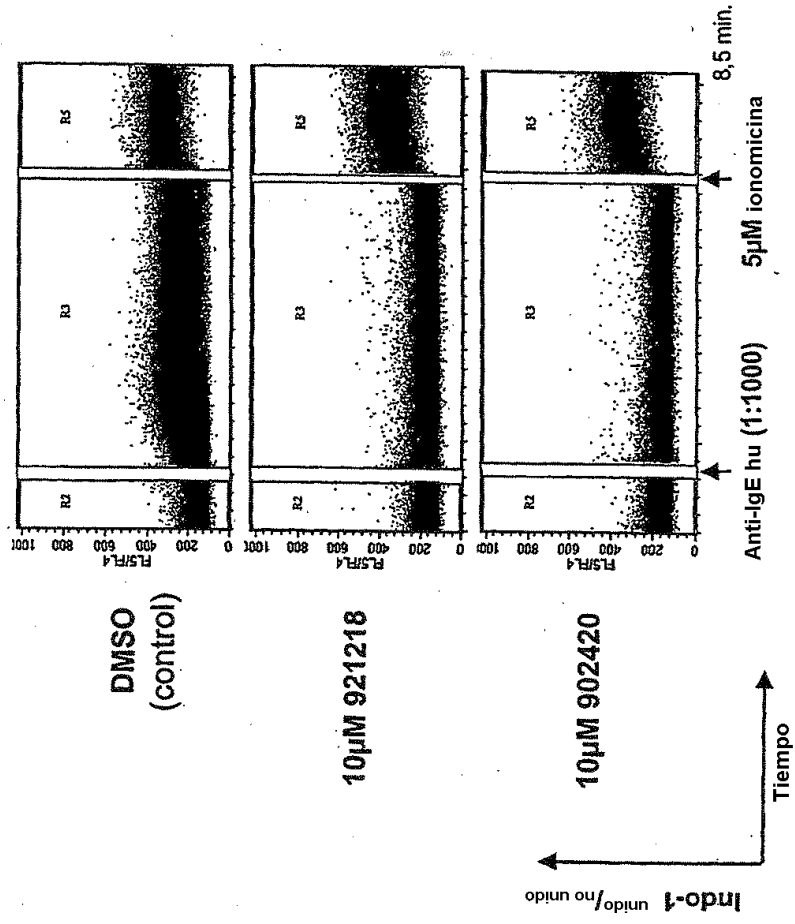


FIG. 5

R926495

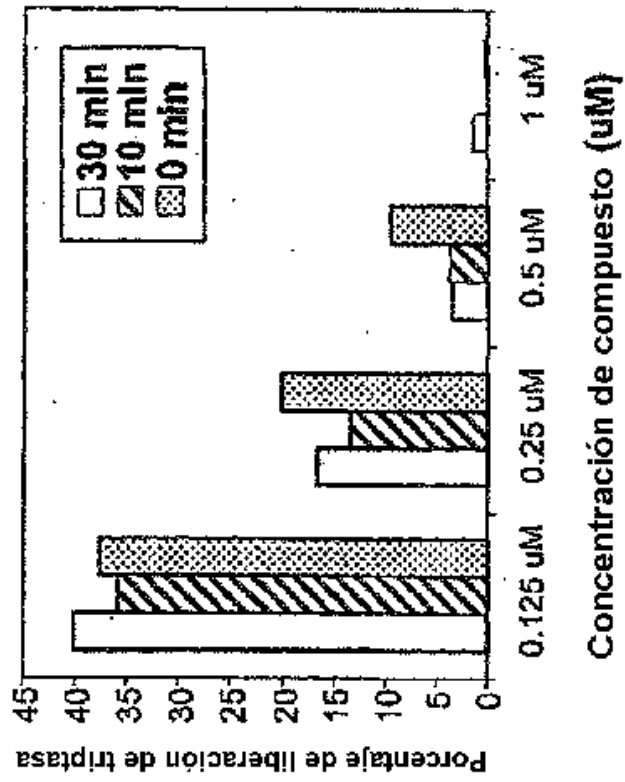
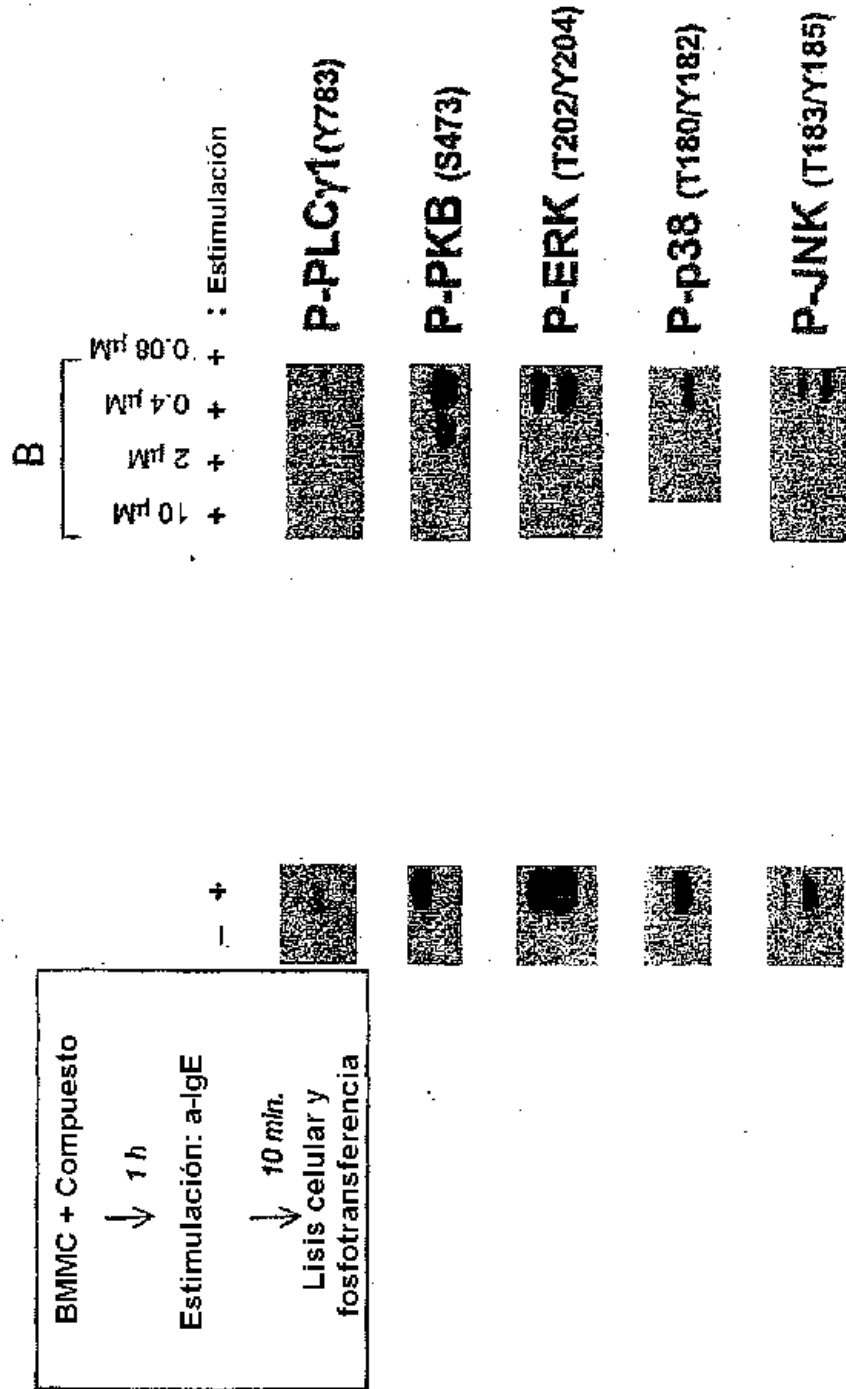
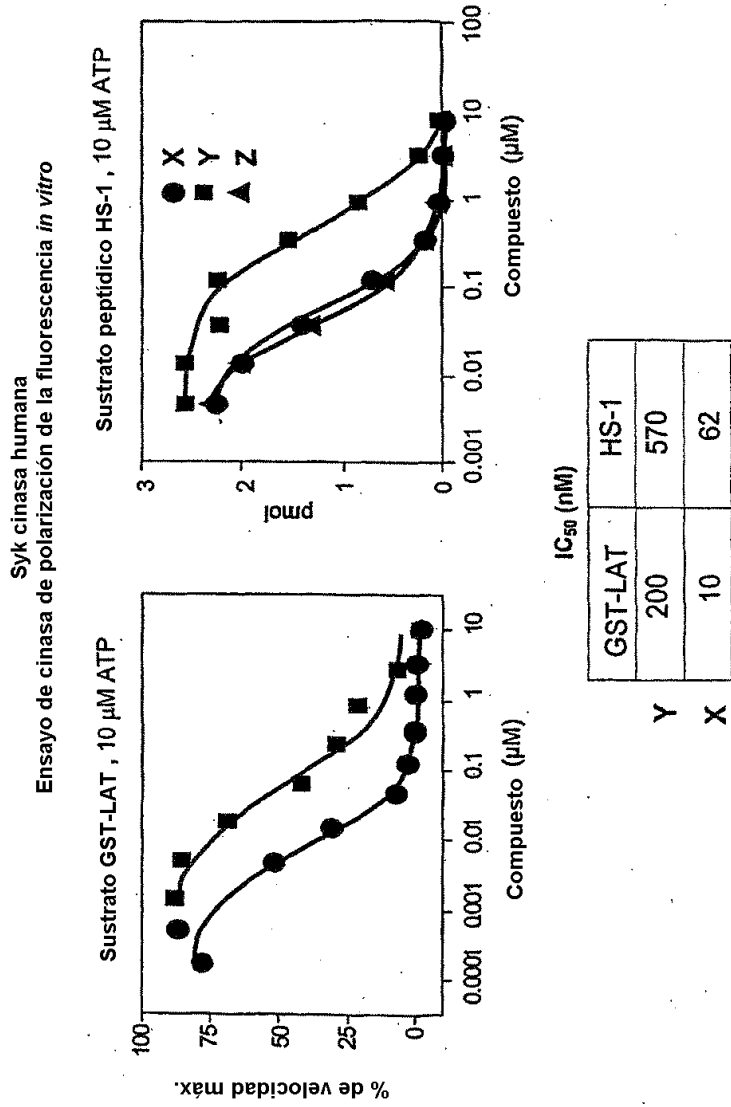


FIG. 7

Inhibición de la fosforilación de proteínas aguas debajo de Syk cinasa en células BMMC activadas con el receptor de Fce



**FIG. 8**  
 Los compuestos descritos inhiben potencialmente la actividad de Syk cinasa



**FIG. 9**  
Inhibición de Syk por el compuesto es ATP competitiva

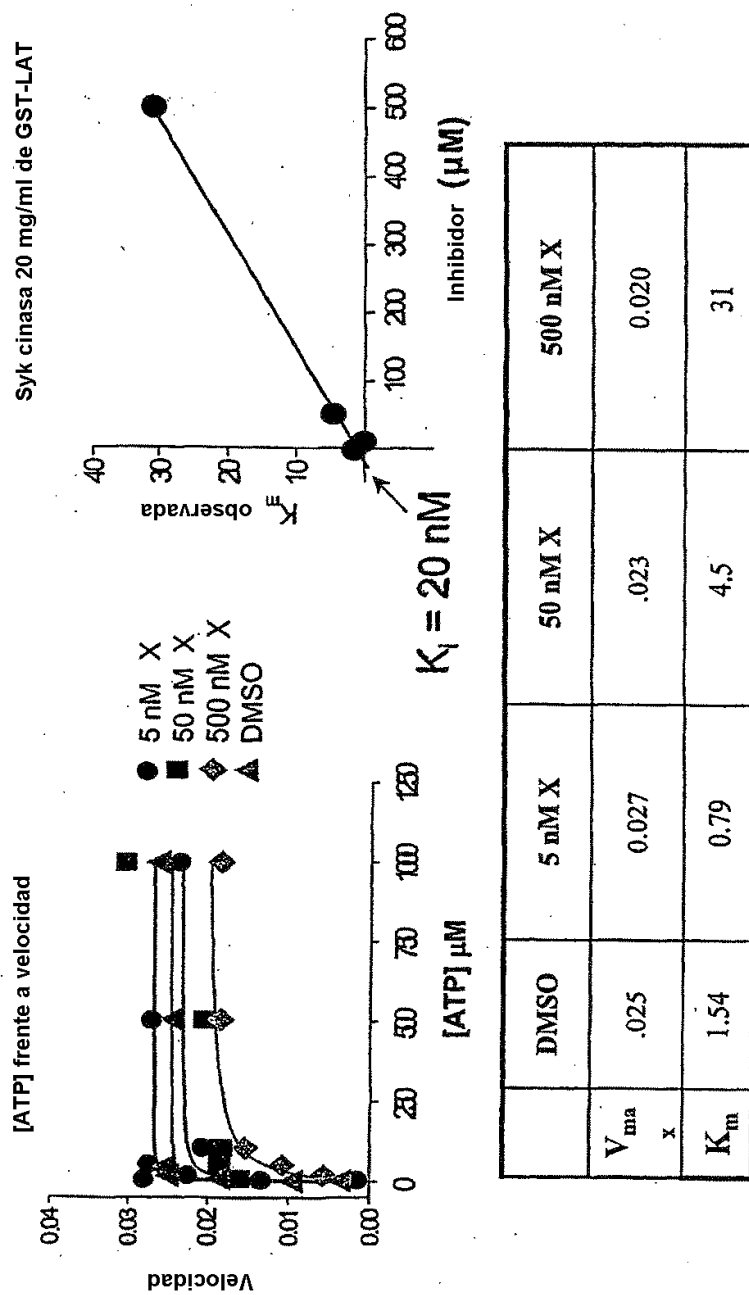


FIG. 10

CHMC: Mastocitos humanos cultivados

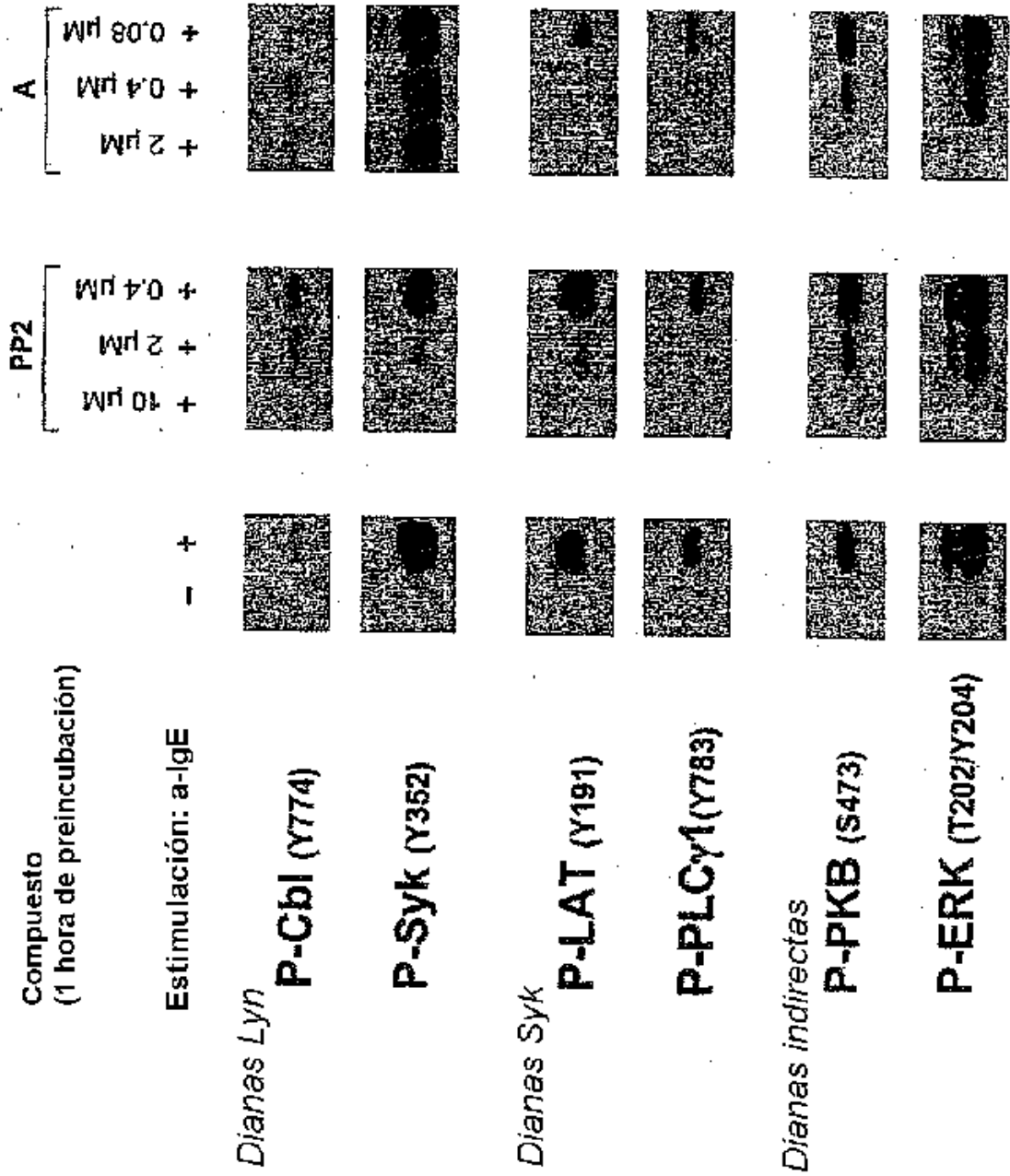




FIG. 11A

Inhibición de la fosforilación de proteínas aguas debajo de Syk en BMMC

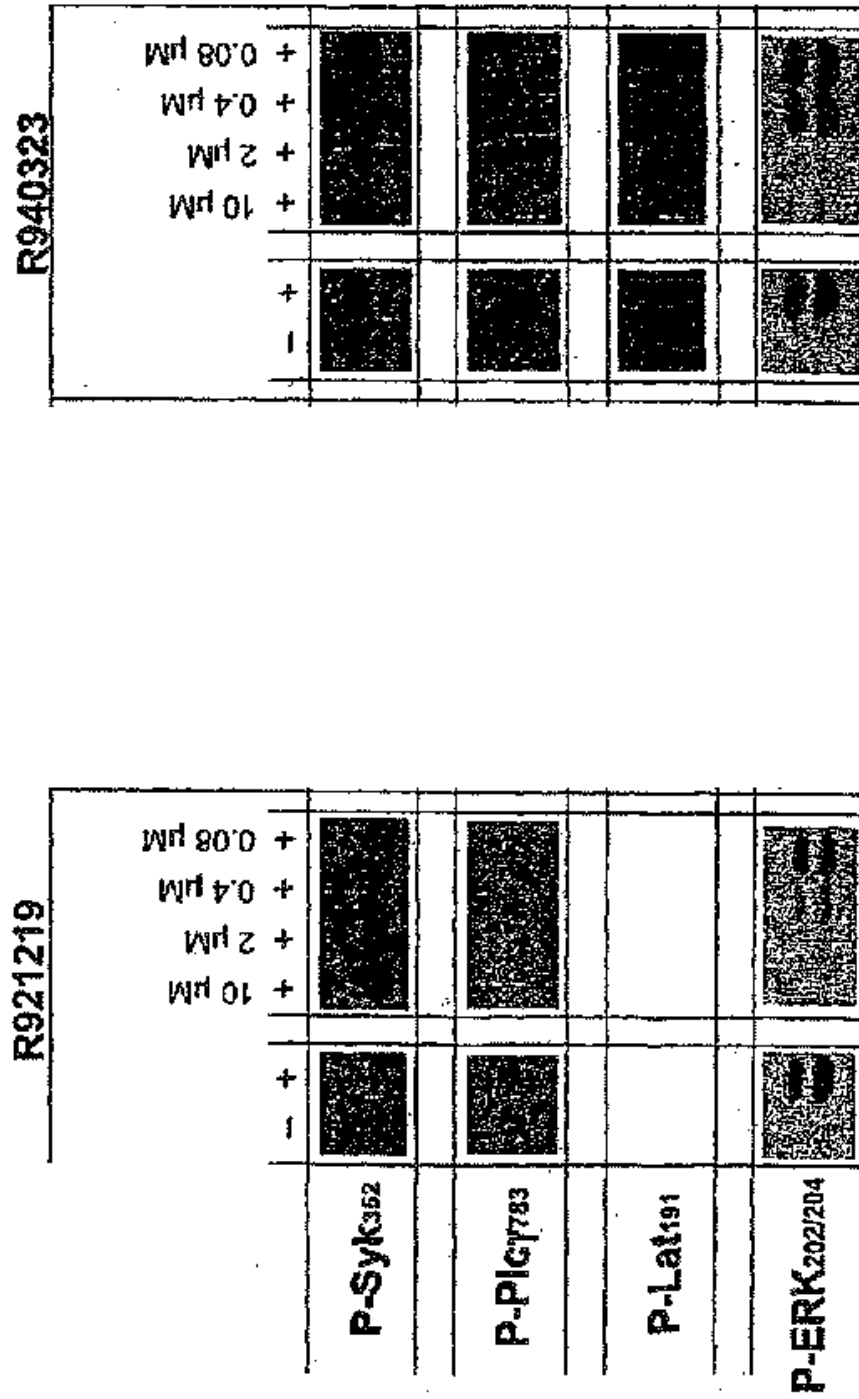
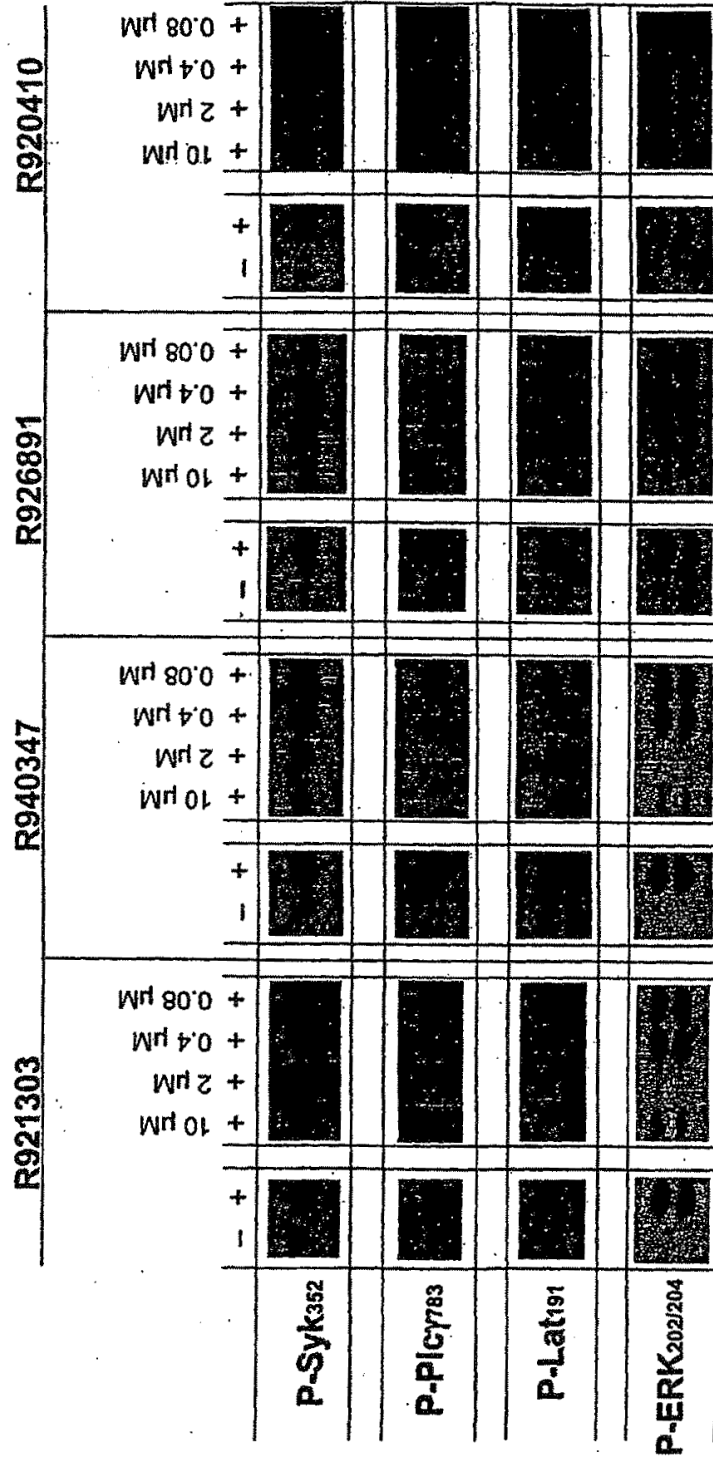


FIG. 11B  
 Inhibición de la fosforilación de proteínas aguas debajo de Syk en BMMC



**FIG. 11C**  
**Inhibición de la fosforilación de proteínas aguas debajo de Syk en BMMC**

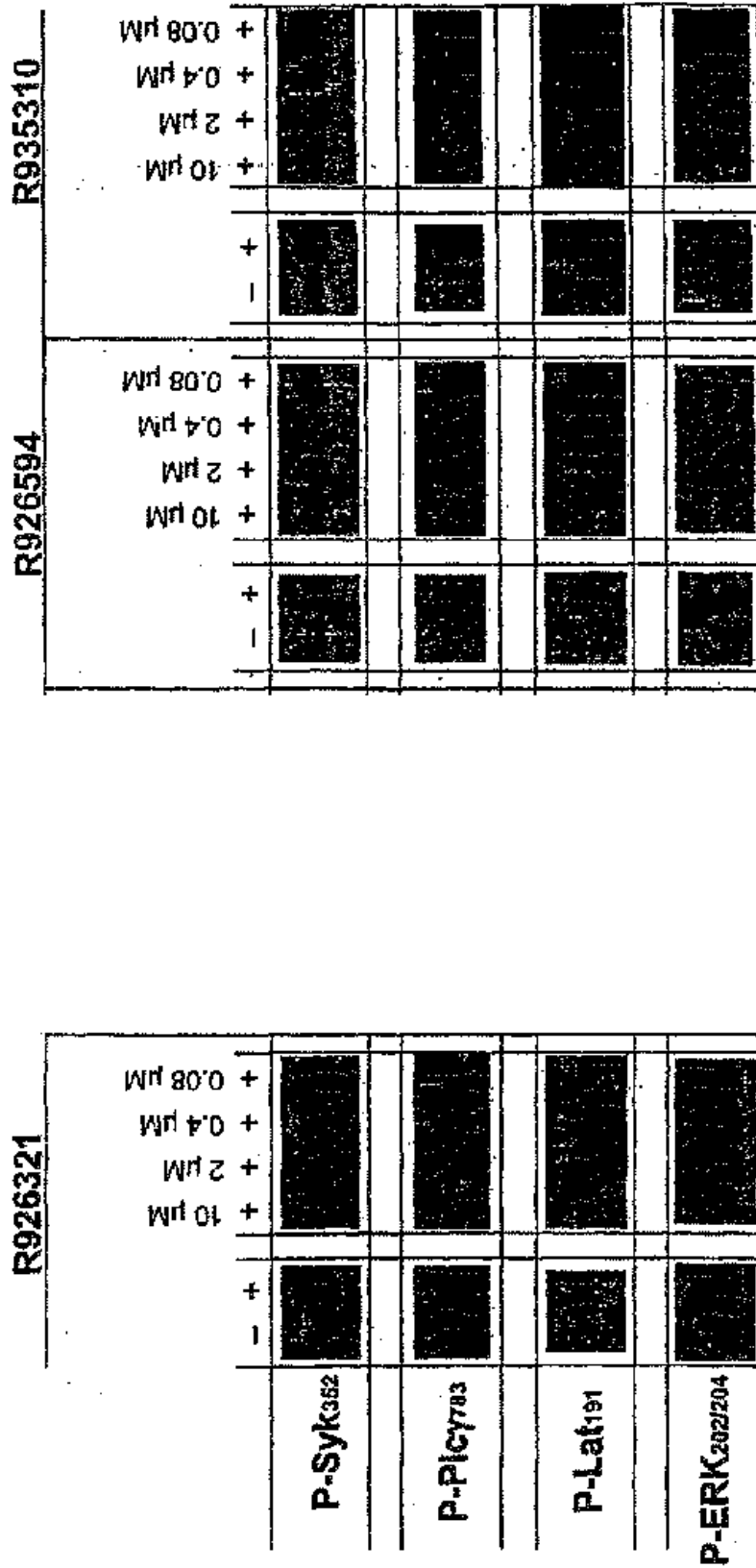


FIG. 11D

Inhibición de la fosforilación de proteínas aguas debajo de Syk en BMMC

