

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 009**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 239/95 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2007 E 07864693 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2091918**

54 Título: **Compuestos y composiciones como inhibidores de la proteína quinasa**

30 Prioridad:

08.12.2006 US 869299 P

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

03.12.2014

73 Titular/es:

**IRM LLC (100.0%)
131 FRONT STREET P.O. BOX HM 2899
HAMILTON HM LX, BM**

72 Inventor/es:

**MICHELLYS, PIERRE-YVES;
PEI, WEI;
MARSILJE, THOMAS H.;
CHEN, BEI y
UNO, TETSUO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 524 009 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 y composiciones como inhibidores de la proteína quinasa

Ámbito técnico

5 Esta invención se relaciona con inhibidores de quinasa de proteína, más particularmente con nuevos derivados de pirimidina y composiciones farmacéuticas de ellos, y su uso como farmacéuticos.

Estado de la técnica

10 La quinasa de linfoma anaplásico (ALK), un miembro de la superfamilia del receptor de insulina de tirosina quinasa receptora, ha estado implicada en la oncogénesis en tumores hematopoyéticos y no-hematopoyéticos. La expresión aberrante de proteínas receptoras ALK de longitud completa ha sido reportada en neuroblastomas y glioblastomas; y proteínas de fusión ALK han ocurrido en linfoma anaplásico de célula grande. El estudio de proteínas de fusión ALK también ha elevado la posibilidad de nuevos tratamientos terapéuticos para pacientes con malignidad positiva a ALK. (Pulford et al., Cell. Mol. Life Sci. 61:2939-2953 (2004)).

15 La quinasa de adhesión focal (FAK) es una enzima clave en la cascada de señal de afeura a adentro mediada por integrina (D. Schlaepfer et al., Prog Biophys Mol Biol 1999, 71, 43578). Lo que desencadena la cascada de reducción de señal es la autofosforilación de Y397. El Y397 fosforilado es un sitio de acoplamiento de SH2 para la familia Src de las tirosina quinastas; la unión c-Src quinasa fosforila otros residuos de tirosina en FAK. Entre ellos, Y925 fosforilado se convierte en un sitio de unión para el sitio SH2 de proteína del pequeño adaptador Grb2. Esta unión directa de Grb2 a FAK es uno de los pasos claves para la activación de objetivos corriente abajo, tales como la cascada quinasa Ras-ERK2/MAP.

20 La proteína quinasa 70 (ZAP-70) asociada a la cadena zeta, un miembro de la familia de proteínas de tirosina quinasa, es de potencial importancia pronóstica en leucemia crónica linfocítica (CLL). ZAP-70, conocida por ser de importancia en el señalamiento de células T y NK pero ausente en células periféricas normales B, es expresada en la mayoría de la prognosis más pobre no mutada CLL y ausente en la mayoría de los casos con genes IgVH mutados. ZAP-70 es expresado también en una minoría de otros tumores de células B. (Orchard et al., Leuk. Lymphoma 46:1689-98 (2005)).

25 El señalamiento de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) está altamente implicado en cáncer, con el receptor IGF-1 (IGF-1R) como el factor predominante. IGF-1R es importante para la transformación tumoral y la supervivencia de células malignas, pero está implicado sólo parcialmente en el crecimiento de células normales. Se ha sugerido que la focalización de IGF-1R es una opción prometedora para la terapia de cáncer. (Larsson et al., Br. J. Cancer 92:2097-2101 (2005)).

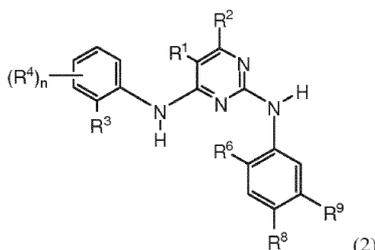
30 La WO 2006/021454 divulga derivados de pirimidina sustituidos en las posiciones 2 y 4 con derivados de anilina. La WO 2005/016894 divulga derivados de pirimidina sustituidos en la posición 2 con un derivado de amina y en la posición 4 con un derivado de anilina donde los derivados de pirimidina pueden ser usados en el tratamiento o prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de FAK y/o ALK y/o ZAP-70 y/o IGF-1R. La WO 2004/080980 divulga derivados de pirimidina sustituidos en la posición 2 con un derivado de anillo de seis miembros enlazado a amina y en la posición 4 con un derivado de anilina, donde los derivados de pirimidina pueden ser empleados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y en
35 desórdenes inflamatorios y del sistema inmune.

Debido a los papeles emergentes relacionados con enfermedades de ALK, FAK, ZAP-70 y IGF-1R, existe una necesidad continua de compuestos que pueden ser útiles para el tratamiento y prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de ALK, FAK, ZAP-70 y/o IGF-1R.

Divulgación de la invención

40 La invención se relaciona con nuevos derivados de pirimidina y derivados farmacéuticos de ellos, y su uso como farmacéuticos.

En un aspecto, la invención suministra un compuesto que tiene la fórmula (2):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

donde R¹ es halo o alquilo C₁₋₆;

R² es H;

5 R³ es (CR₂)₀₋₂SO₂R¹² (CR²)₀₋₂SO₂NRR¹², (CR₂)₀₋₂C(O)O₀₋₁R¹² (CR₂)₀₂CONRR¹², o ciano;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆; OR¹², NR(R¹²), halo, nitro, SO₂R¹², (CR²)_pR¹³ o X; o R⁴ es H;

R⁶ es isopropoxi o metoxi;

uno de R⁸ y R⁹ es (CR₂)_qY y el otro es alquilo C₁₋₆, ciano, C(O)O₀₋₁R¹², CONR(R¹²) o CONR(CR₂)_pNR(R¹²);

X es (CR₂)_qY, ciano, C(O)O₀₋₁R¹², CONR(R¹²), CONR(CR₂)_pNR(R¹²), CONR(CR₂)_pOR¹², CONR(CR₂)_pSR¹²,

10 CONR(CR₂)_pS(O)₁₋₂R¹² o (CR₂)₁₆NR(CR₂)_pOR¹²,

Y es pirrolidinilo, piperidinilo o acetidinilo, cada uno de los cuales está unido al anillo fenilo vía un átomo de carbono;

R¹² y R¹³ son independientemente un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que incluye N, O y/o S; arilo o heteroarilo; o R¹² es H o alquilo C₁₋₆;

R es H o alquilo C₁₋₆;

15 n es 0-1;

p es 0-4; y

q es 0.

En una modalidad R³ es SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NRR¹², CONRR¹², C(O)O₀₋₁R¹² o ciano; y R¹² es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo.

20 En otra modalidad, uno de R⁸ y R⁹ es (CR₂)_qY y el otro es alquilo C₁₋₆; y n es 0. En otras modalidades, dicho compuesto es seleccionado de entre el grupo consistente en: (S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; (R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-n-ietil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida; 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piperidin-4-il)benzamida; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina; y 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; o sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

25 (S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; (R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-n-ietil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida; 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piperidin-4-il)benzamida; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina; y 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; o sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

En una modalidad particular, dicho compuesto es 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina o sales farmacéuticamente aceptables de ella.

En otra modalidad, dicho compuesto es 2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida o sales farmacéuticamente aceptables de ella.

En otra modalidad, la invención suministra un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en: (2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona; 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopentilbenzamida; 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutilbenzamida; 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropilbenzamida; (2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)fenil]-pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-ciclobutoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 2-[4-(4-(5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)-piperidin-1-il]-etanol; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina; N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(propilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil) pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N4-(2-(ciclobutilaminosulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida; 2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino) benzamida; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina; 5-cloro-N4-(2-(ciclobutilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina; y (2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona; o sales de ellos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención suministra acetidin-1-il(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)metanona, o una sal de ella farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención suministra una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en un soporte farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención suministra un compuesto de la invención, o sales del mismo farmacéuticamente aceptables, para el empleo en un método de inhibición de quinasa de linfoma anaplásico para tratar una condición seleccionada de una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa y una enfermedad proliferativa de células.

La presente invención también suministra el empleo de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por quinasa de linfoma anaplásico, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, donde dicha condición es una enfermedad autoinmune, una enfermera de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno proliferativo celular.

En otro aspecto, la presente invención suministra el empleo de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, donde dicho trastorno proliferativo celular es linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de seno, renal, próstata, colorectal, tiroides, de ovarios, pancreático, neuronal, pulmones, uterino o tumor gastrointestinal, cáncer pulmonar de células no pequeñas o neuroblastoma.

En una modalidad, dicho trastorno proliferativo celular es cáncer pulmonar de células no pequeñas. En otra modalidad, dicho trastorno proliferativo celular es neuroblastoma. En otras modalidades, dicho segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

En otro aspecto, la presente invención suministra una combinación que incluye un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente quimioterapéutico.

En una modalidad, la combinación es para empleo en un método para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular, donde dicho trastorno proliferativo celular es linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de seno, renal, de próstata, colorectal, tiroides, ovarios, pancreático, neuronal, de pulmón, uterino o tumor gastrointestinal, cáncer pulmonar de células no pequeñas o neuroblastoma.

Definiciones

"Alquilo" se refiere a una fracción y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo y alcoxi sustituido con halógeno, y puede ser de cadena recta o ramificada. Un alquilo, alqueno o alquino sustituido opcionalmente como se usa aquí puede ser opcionalmente halogenado (por ejemplo CF₃), o puede tener uno o más carbonos que son sustituidos o reemplazados con un heteroátomo, tal como NR, O o S (por ejemplo -OCH₂CH₂O-, alquiltioles, tialcoxi, alquilaminas, etc).

"Ariilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene átomos de carbono. "Ariileno" significa un radical divalente derivado de un grupo ariilo. Por ejemplo, un grupo ariilo puede ser fenilo, indenilo, indanilo, naftilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, el cual opcionalmente puede estar sustituido en la posición orto, meta o para.

5 "Heteroarilo" como es usado aquí, es como se definió para ariilo arriba, donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Los ejemplos de heteroarillos incluyen pero no están limitados a piridilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirano, benzotipirano, benzo[1,3]dioxoles, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, pirrolilo, isoquinolinilo, purinilo, tiazolilo, tetrazinilo, benzotiazolilo, oxadiazolilo, benzoxadiazolilo, etc.

10 Como se usa aquí, un "anillo carbocíclico" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico con puente que contiene átomos de carbono, los cuales opcionalmente pueden estar sustituidos, por ejemplo con =O. Los ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen pero no están limitados a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropileno, ciclohexanona, etc.

15 Un "anillo heterocíclico" como se usa aquí, es como se definió arriba para un anillo carbocíclico, donde uno o más carbonos del anillo son un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo heterocíclico puede contener N, O, S, -N=, -S-, -S(O), -S(O)₂, o -NR- donde R puede ser hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen pero no están limitados a morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, etc. Como se usa aquí, los anillos heterocíclicos pueden incluir aminas bicíclicas y diaminas bicíclicas.

20 Como se usa aquí, se entiende que los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares, abarca administración a un paciente individual de los agentes terapéuticos seleccionados, y se entiende que incluyen regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no son administradores necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

25 Como se usa aquí, el término "combinación farmacéutica" se refiere a un producto obtenido de la mezcla o combinación de ingredientes activos e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula (1) y un co-agente, son administrados ambos a un paciente simultáneamente en forma de una entidad o dosis sencilla. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula (1) y un co-agente, son administrados ambos a un paciente como entidades separadas bien sea simultáneamente, de manera concurrente o secuencialmente sin límites específicos de tiempo, donde tal administración suministra niveles terapéuticamente efectivos de los ingredientes activos en el cuerpo del paciente. Esto último aplica también a terapia coctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad del compuesto sujeto que provocará una respuesta biológica o médica en una célula, tejidos, órganos, sistema animal o humano, la cual está siendo buscada por el investigador, veterinario, médico u otro doctor.

35 El término "administración" o "administrar" el compuesto sujeto significa suministrar un compuesto de la invención en prodrogas del mismo a un sujeto que requiere de tratamiento.

Modos de llevar a cabo la invención

La invención suministra nuevos derivados de pirimidina y composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos para usar tales compuestos.

40 En un aspecto, la invención suministra un compuesto descrito arriba.

En la fórmula de arriba, cualquier átomo asimétrico de carbono puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S). Así, los compuestos pueden estar presentes como la mezcla de isómeros o como isómeros puros, por ejemplo como enantiómeros puros o diastereoisómeros. Además, la invención involucra posibles tautómeros de los compuestos de la invención.

45 En la fórmula de arriba, cada fracción opcionalmente sustituida puede estar sustituida con alquilo C₁₋₆, C₂₋₆ alquenoilo o C₃₋₆ alquinilo, cada uno de los cuales pueden estar halogenado opcionalmente o tener adicionalmente un carbono que puede ser reemplazado o sustituido con N, S, O, o una combinación de ellos (por ejemplo, hidroxialquilo C_{1-C₈}, alcoxi C_{1-C₈} alquilo C_{1-C₈}); halo, amino, amidino, alcoxi C₁₋₆; hidroxilo, metilendioxi, carboxi; alquilcarbonilo C₁₋₈, alcoxycarbonilo C₁₋₈, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁₋₈, sulfamoilo, ciano, oxo, nitro, o un anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, ariilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se describió previamente.

Farmacología y utilidad

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables valiosas exhiben propiedades farmacológicas cuando son probadas in vitro en ensayos en células libres de quinasa y en ensayos celulares, y por eso son útiles como farmacéuticos.

- 5 En un aspecto, los compuestos de la fórmula (2) pueden inhibir la actividad de la tirosina quinasa de quinasa de linfoma anaplásico (ALK) y la proteína de fusión de NPM-ALK. Esta proteína de tirosina quinasa resulta de una fusión genética de nucleofosmina (NPM) y ALK, dando la actividad de proteína de tirosina quinasa de ligando independiente de ALK. NPM-ALK juega un papel clave en la transmisión de señal en varias células humanas hematopoyéticas y otras, conduciendo a enfermedades hematológicas y neoplásicas, por ejemplo en linfoma de células grandes (ALCL) y linfoma de no-Hodgkin (NHL), específicamente en ALK+NHL o alcomas, en tumores inflamatorios miofibroblásticos (IMT) y neuroblastomas. (Duyster et al. 2001 Oncogeno 20, 5623-5637). Adicionalmente a NPM-ALK, se han identificado otras fusiones de genes en enfermedades hematológicas y neoplásicas; por ejemplo, TPM3-ALK (una fusión de tropomiosina no muscular con ALK).

- 15 La inhibición de actividad de tirosina quinasa puede ser demostrada empleando métodos conocidos, por ejemplo empleando el dominio de quinasa recombinante de la ALK en analogía al ensayo de VEGF-R quinasa descrito en J. Wood et al. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). En general, los ensayos de enzimas in vitro empleando proteína de tirosina quinasa GST-ALK son ejecutados en placas de 96 pozos como un ensayo de filtro vinculante en 20 mM de Tris HCl, pH = 7.5, 3 mM de MgCl₂, 10 mM de MnCl₂, 1 mM de DTT, 0.1 µCi/ensayo (=30 µl) [³³P]-ATP, 2 µM de ATP, 3 µg/mL de poli (Glu, Tyr 4:1) Poly-EY (Sigma P-0275), 1 % de DMSO, 25 ng de enzima ALK. Los ensayos son incubados por 10 min a temperatura ambiente. Las reacciones son terminadas añadiendo 50 µl de 125 mM EDTA, y la mezcla de reacción es transferida a una placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA, EEUU), previamente humedecida con metanol, y rehidratada por 5 min con H₂O. Luego del lavado (0.5 % de H₃PO₄), se cuentan las placas en un contador líquido de escintilación. Se calculan los valores IC₅₀ mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición.

- 25 Los compuestos de la fórmula (2) pueden inhibir de manera potente el crecimiento de células humanas murina BaF3 que sobre-expresan NPM-ALK (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Alemania). La expresión de NPMALK puede ser lograda mediante transfección de línea de células BaF3 con un vector de expresión pCineo™ (Promega Corp., Madison WI, EEUU) que codifica para NPM-ALK y selección subsecuente de células resistentes G418. Las células BaF3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste, las células BaF3 que expresan NPM-ALK (nombradas en lo sucesivo BaF3-NPM-ALK) pueden proliferar en ausencia de IL-3 porque ellas obtienen señal proliferativa a través de quinasa de NPM-ALK. Por lo tanto, los inhibidores putativos de la quinasa de NPMALK suprimen la señal de crecimiento y pueden resultar en actividad antiproliferativa. La actividad antiproliferativa de inhibidores putativos de la quinasa de NPM-ALK pueden sin embargo ser superados mediante adición de IL-3, lo cual suministra señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente NPM-ALK. Un sistema celular análogo que usa quinasa de FLT3 ha sido también descrito (ver, E Weisberg et al. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)).

- 35 La actividad inhibitoria de los compuestos de la invención puede ser determinada como sigue. En general, las células BaF3-NPMALK (15,000/pozo de placa de microtítulo) son transferidas a placas de microtítulo de 96 pozos. Los compuestos de prueba disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO) son añadidos en una serie de concentraciones (series de dilución) de manera que la concentración final de DMSO no es superior a 1 % (v/v). Después de la adición, se incuban las placas por dos días durante los cuales los cultivos de control sin compuesto de prueba son capaces de soportar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK es medido por medio de tinción YOPRO™ [T Idziorek et al. J. Immunol. Methods; 185: 249-258 (1995)]: se añaden 25 ml de tampón de lisis que incluye 20 mM de citrato de sodio, pH 4.0, 26.8 mM de cloruro de sodio, 0.4 % de NP40, 20 mM de EDTA y se añade 20 mM a cada pozo. La lisis celular es completada dentro de 60 min a temperatura ambiente y se determina la cantidad total de YOPRO™ unida a ADN mediante medición empleando el lector Cytofluor II de 96 pozos (PerSeptive Biosystems) con los siguientes ajustes: excitación (nm) 485/20 y emisión (nm) 530/25.

- 45 Los valores IC₅₀ pueden ser determinados mediante un sistema ayudado por computador empleando la fórmula:

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

- Los valores IC₅₀ en estos experimentos son dados como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que resulta en un conteo celular que es 50 % más bajo que el obtenido empleando el control sin inhibidor. Los compuestos de la invención en forma libre o en forma de la sal farmacéuticamente aceptable, pueden exhibir valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica por las pruebas in vitro descritas en esta aplicación. En general, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ de 1 nM to 10 µM. En algunos ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ desde 0.01 µM hasta 5 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ desde 0.01 µM hasta 1 µM, o de manera más particular desde 1 nM hasta 1 µM. Aún en otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ inferiores a 1 nM o superiores a 10 µM. Los compuestos de la invención pueden exhibir un porcentaje de inhibición superior a 50%, o en otras modalidades, pueden exhibir un porcentaje de inhibición superior a aproximadamente 70%, contra ALK a 10 mM.

La acción antiproliferativa de los compuestos de la invención puede ser determinada también en la línea de células de linfoma humano KARPAS-299 (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania, descrito en WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002)) empleando la misma metodología descrita arriba para la línea de células BaF3-NPM-ALK. En algunas modalidades, los compuestos de la invención pueden exhibir actividad inhibitoria con un IC₅₀ en el rango de aproximadamente 0.01 a 1 µM. La acción de los compuestos de la invención sobre autofosforilación de la ALK puede ser determinada en la línea de células de linfoma humano KARPAS-299 mediante una inmunotransferencia como se describe en WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002).

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden inhibir la Quinasa de Adhesión Focal (FAK), y pueden ser útiles como fármacos para tratar condiciones causadas por un mal funcionamiento de las cascadas de señal conectadas con FAK, tales como en el tratamiento de tumores particulares. La inhibición de la señal endógena de FAK genera motilidad reducida, y en algunos casos induce la muerte celular. Por otro lado, el incremento de la señal FAK mediante expresión exógena incrementa la motilidad celular. Adicionalmente, FAK es sobre-expresada en cánceres invasivos y metastásicos epiteliales, mesenquimales, de tiroides de próstata. Consecuentemente, es probable que un inhibidor de FAK sea una droga para crecimiento antitumor y metástasis. Así, los compuestos de la invención pueden ser útiles para prevenir y/o tratar un vertebrado y de modo más particular un mamífero afectado por una enfermedad neoplásica, en particular tumor de seno, cáncer intestinal (colon y recto), cáncer de estómago y cáncer de ovario y próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de vejiga y cáncer de cabeza y cuello.

La relación entre la inhibición de FAK y el sistema inmune es descrita por ejemplo en G.A. van Seventer et al., Eur. J. Immunol. 2001, 31, 1417-1427. Por ello, por ejemplo los compuestos de la invención son útiles para prevenir y/o tratar un vertebrado y de modo más particular un mamífero afectado por desórdenes del sistema inmune, enfermedades o desórdenes mediados por linfocitos T, linfocitos B, mastocitos y/o eosinófilos como por ejemplo rechazo agudo o crónico de órganos o tejidos, aloinjertos o xenoinjertos, aterosclerosis, oclusión vascular debida al daño vascular tal como angioplastia, restenosis, hipertensión, falla cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer o esclerosis amiotrófica lateral; cáncer; enfermedades infecciosas tales como SIDA; choque séptico o síndrome de distensión respiratoria adulta, daño por isquemia/reperfusión por ejemplo infarto del miocardio, accidente cerebro vascular, isquemia intestinal, falla renal o choque hemorrágico, o choque traumático.

En aún en otro aspecto, los compuestos de la invención pueden inhibir la proteína 70 (ZAP-70) asociada a la cadena zeta. La interacción de proteína ZAP-70 de tirosina quinasa de los agentes de la invención puede ser demostrada, por ejemplo, por su habilidad para prevenir la fosforilación de LAT-11 (enlace por activación de célula T) por proteína ZAP-70 humana de tirosina quinasa en solución acuosa. Por ello, los compuestos de la invención pueden ser útiles para la prevención o tratamiento de desórdenes o enfermedades donde la inhibición de ZAP-70 juega un papel importante.

Los compuestos de la invención pueden inhibir también al receptor de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R), y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por IGF-1 R. Los ejemplos de enfermedades mediadas por IGF-1R incluyen pero no están limitados a enfermedades proliferativas, tales como tumores, por ejemplo de seno, renales, de próstata, colorectal, de tiroides, de ovarios, de páncreas, neuronales, pulmonar, uterino y gastrointestinal, así como osteosarcomas y melanomas. La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de actividad IGF-1R de tirosina quinasa puede ser demostrada empleando una captura celular ELISA. En este ensayo, se determina la actividad de los compuestos de la invención contra autofosforilación del IGF-1R inducida por (IGF-1).

Los compuestos de la invención pueden también ser útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias o desórdenes o enfermedades autoinmunes agudas o crónicas, por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes (tipos I y II) y los desórdenes asociados con ellas, enfermedades respiratorias tales como asma o daño inflamatorio del hígado, daño glomerular inflamatorio, manifestaciones cutáneas de desórdenes o enfermedades mediadas por vía inmunológica, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel (tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgico, dermatitis por contacto irritante y además dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias del ojo, por ejemplo síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis o uveitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

Administración y composiciones farmacéuticas

En general, los compuestos de la invención serán administrados en cantidades terapéuticamente efectivas vía cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en el medio, bien sea individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores conocidos por aquellos con destreza ordinaria en el tema. Por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y desórdenes del sistema inmune, la dosis requerida variará también dependiendo del modo de administración, la condición particular que se va a tratar y el efecto deseado.

En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios de manera sistemática con dosis diarias de desde 0.01 hasta aproximadamente 100 mg/kg por peso del cuerpo o particularmente desde aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg por peso del cuerpo. Una dosis diaria indicada en mamíferos grandes, por ejemplo humanos, puede estar en el rango desde aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2000 mg, o más particularmente desde aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 100 mg, convenientemente administrada, por ejemplo en dosis divididas hasta por cuatro veces diarias o en forma retardada. Las formas adecuadas de dosis unitaria para administración oral incluyen desde aproximadamente 1 a 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados como composiciones farmacéutica por cualquier ruta convencional; por ejemplo por vía enteral, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas; por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables; o por vía tópica, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable en asociación con por lo menos un vehículo o diluyente farmacéutica mente aceptable, pueden ser fabricadas de manera convencional por procesos de mezcla, granulación, cobertura, disolución o liofilización. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención en asociación con por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden ser fabricadas de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas unitarias de dosis para administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas son soluciones del ingrediente activo, incluyendo suspensiones o dispersiones, tales como una solución acuosa isotónica. En el caso de composiciones liofilizadas que incluyen el ingrediente activo sólo o junto con un vehículo tal como manitol, antes del uso pueden fabricarse dispersiones o soluciones. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los conservantes adecuados incluyen pero no están limitados a antioxidantes tales como ácido ascórbico, o microbicidas, tales como ácido sórbico o ácido benzoico. Las soluciones o suspensiones pueden incluir además agentes para incrementar la viscosidad incluyendo, pero sin limitarse a carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextran, polivinilpirrolidona, gelatinas, o agentes de solubilidad, por ejemplo Tween 80 (polioxietileno(20)sorbitano mono-oleato).

Las suspensiones en aceite pueden incluir como componente de aceite, los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos corrientes para propósitos de inyección. Los ejemplos incluyen ésteres líquidos de ácidos grasos que contienen como componente ácido un ácido graso de cadena larga que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, como en algunas modalidades, de 12 a 22 átomos de carbono. Los ésteres líquidos adecuados de ácidos grasos incluyen, pero no están limitados a ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o los correspondientes ácidos grasos insaturados, por ejemplo ácido oleico, ácido elaidico, ácido erúxico, ácido brasídico y ácido linoleico, y si se desea, pueden contener antioxidantes, por ejemplo vitamina E, 3-caroteno o 3,5-di-tert-butil-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ésteres de ácidos grasos puede tener seis átomos de carbono y puede ser monovalente o polivalente, por ejemplo un alcohol mono-, di- o trivalente. Los componentes adecuados de alcohol incluyen pero no están limitados a metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o isómeros de ellos; glicol y glicerol.

Otros ésteres adecuados de ácidos grasos incluyen pero no están limitados a etil-oleato, isopropilmiristato, isopropilpalmitato, LABRAFIL® M 2375, (polioxietilenglicerol), LABRAFIL® M 1944 CS (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholólisis de aceite de núcleo de albaricoque que incluyen ésteres de glicéridos y polietileno glicol), LABRASOL™ (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholólisis de TCM e incluyen ésteres de glicéridos y polietilenglicol; todos disponibles de GaKefosse, Francia), y/o MIGLYOL® 812 (triglicéridos de ácidos grasos saturados de cadena de longitud de C₈ a C₁₂ de Hüls AG, Alemania), y aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de castor, aceite de sésamo, aceite de soya o aceite de cacahuete.

Pueden obtenerse composiciones farmacéuticas para administración oral, por ejemplo combinando el ingrediente activo con uno o más vehículos sólidos y, si se desea, formando un granulado con la mezcla resultante y procesando la mezcla o los gránulos mediante la inclusión de excipientes adicionales, para formar tabletas o núcleos de tableta.

Los vehículos adecuados incluyen pero no están limitados a agentes de relleno, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa, y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio, y también agentes ligantes, tales como almidones, por ejemplo almidón de maíz, trigo o patata, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, agentes de desintegración tales como los almidones arriba mencionados, carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona entrelazada, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes incluyen acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol, o derivados del mismo.

5 Pueden suministrarse los núcleos de tableta con coberturas adecuadas, opcionalmente entéricas a través del uso de, entre otras cosas, soluciones concentradas de azúcar que pueden incluir goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de cobertura en solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados, o, para la preparación de coberturas entéricas, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. A las tabletas o coberturas de tabletas pueden añadirse pigmentos o tinturas, por ejemplo para propósitos de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

10 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden también incluir cápsulas duras que incluyen gelatina o cápsulas con sellado suave que incluyen gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con rellenos, tales como almidón de maíz, agentes ligantes y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizantes. En cápsulas suaves el ingrediente activo puede ser disuelto o suspendido en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de ácidos grasos de etilen o propilenglicol, a los cuales pueden añadirse también estabilizantes y detergentes, por ejemplo del tipo de ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que incluyen una combinación del ingrediente activo y una base de supositorio. Las bases de supositorios adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcanoles superiores.

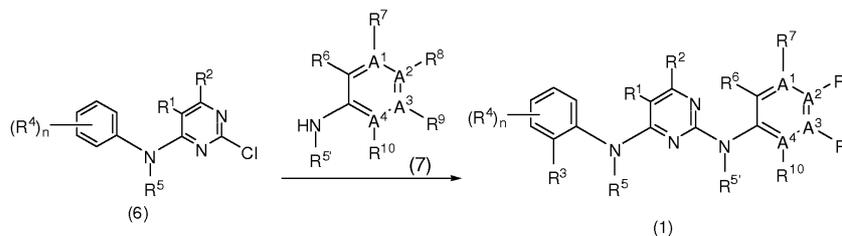
20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral pueden incluir soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo de una sal soluble en agua, o suspensiones acuosas para inyección que contienen sustancias que incrementan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextran, y, si se desea, estabilizantes. Opcionalmente, el ingrediente activo junto con excipientes, puede estar también en forma de un liofilizado y puede ser llevado hasta solución antes de la administración parenteral por la adición de solventes adecuados. Tal como son usadas por ejemplo, para administración parenteral, las soluciones pueden ser empleadas también como soluciones de infusión. La fabricación de preparaciones inyectables es llevada a cabo usualmente bajo condiciones estériles, como es el llenado, por ejemplo en ampollas o viales, y el sellado de los contenedores.

25 Los compuestos de la invención pueden ser administrados como el único ingrediente activo, o junto con otras drogas útiles contra enfermedades neoplásicas o útiles en regímenes de modulación de inmunidad. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser usadas de acuerdo con la invención en combinación con composiciones farmacéuticas efectivas en varias enfermedades tales como se describió arriba, por ejemplo con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, vincristina, vinblastina, etoposide, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib, o imatinib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus o everolimus, corticosteroides, por ejemplo prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, drogas contra la malaria, brequinar, leflunomide, mizoribine, ácido micofenólico, micofenolato, mofetilo, 15-desoxispergualina, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, I CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos, u otros compuestos que el modulan la inmunidad, por ejemplo CTLA41g.

La invención también suministra combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un equipo que incluye a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se divulga acá, en forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) por lo menos un co-agente. El equipo puede incluir instrucciones para su administración.

40 Procesos para fabricar compuestos de la invención

Los compuestos de la fórmula (2) pueden ser preparados siguiendo el Esquema de Reacción I, en el cual A¹, A², A³ y A⁴ son un átomo de C, R⁵, R^{5'}, R⁷ y R¹⁰ son H, y cada otros constituyentes como se definió en el Resumen de la Invención:



Esquema de Reacción I

45 Un compuesto de la fórmula (2) puede ser sintetizado mediante reacción de un compuesto de la fórmula (6) con un compuesto de la fórmula (7) en la presencia de catalizador de paladio (por ejemplo acetato de paladio y similares), ligando

(por ejemplo xantfos y similares) y base (por ejemplo carbonato de cesio y similares) en un solvente adecuado (por ejemplo THF, y similares). La reacción transcurre en un rango de temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 180°C y puede tomar 10 min. a 8 horas para completarse.

- 5 De modo alternativo, puede sintetizarse un compuesto de la fórmula (2) mediante reacción de un compuesto de la fórmula (6) con un compuesto de la fórmula (7) en la presencia de ácido (por ejemplo HCl, TsOH y similares), en un solvente adecuado (por ejemplo 2-propanol y similares). La reacción transcurre en un rango de temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 150°C y puede tomar hasta 12 horas para completarse.

Procesos adicionales para fabricar compuestos de la invención

- 10 Los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, pueden ser obtenidos también en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el solvente usado para la cristalización (presente como solvatos). Usualmente, las sales pueden ser convertidas en compuestos en la forma libre, por ejemplo mediante tratamiento con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, tales como carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Teniendo en cuenta la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser empleadas como compuestos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, anteriormente y en lo sucesivo cualquier referencia a los compuestos libres debe ser entendida como referente también a las sales correspondientes, según sea apropiado.

- 20 Pueden prepararse sales de los compuestos de la invención con un grupo que forma sal, de una manera conocida per se. Así, pueden obtenerse las sales de adición ácida de compuestos de la fórmula (2) mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo adecuado de intercambio aniónico. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención pueden ser formadas, por ejemplo, como sales de adición ácida con ácidos orgánicos o inorgánicos, desde compuestos de la fórmula (2), con un átomo básico de nitrógeno.

- 25 Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados, a ácidos halógenos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados, a ácidos carboxílicos, fosfóricos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4 aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4 metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos orgánicos protónicos, tales como ácido ascórbico.

- 35 Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, se emplean solo sales o compuestos libres, farmacéuticamente aceptables (donde sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas).

- 40 Pueden prepararse compuestos de la invención en forma no oxidada, a partir de óxidos de N de compuestos de la invención, mediante tratamiento con un agente reductor (por ejemplo azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro, tribromuro de fósforo, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) a 0 a 80°C.

Pueden producirse derivados protegidos de los compuestos de la invención, por medios conocidos para aquellos con destreza ordinaria en el tema. En T. W. Greene, "Protecting Groups en Organic Chemistry", 3a edición, John Wiley y Sons, Inc., 1999 puede encontrarse una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su remoción.

- 45 Pueden prepararse compuestos de la invención como sus estereoisómeros individuales mediante reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo, para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereoisómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de los enantiómeros puede ser llevada a cabo empleando derivados covalentes diastereoisoméricos de los compuestos de la invención, o empleando complejos que pueden ser disociados (por ejemplo sales cristalinas diastereoisoméricas). Los diastereoisómeros tienen diferentes propiedades físicas (por ejemplo punto de fusión, punto de ebullición, solubilidades, reactividades, etc.) y pueden ser separados fácilmente tomando ventaja de estas diferencias. Los diastereoisómeros pueden ser separados mediante cristalización fraccionada, cromatografía o técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. El enantiómero ópticamente puro es entonces recuperado, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no debería generar racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables

a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica, puede ser hallada en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates y Resolutions", John Wiley y Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de la invención pueden ser fabricados por un proceso, que involucra:

- (a) el del Esquema de Reacción I; y
- 5 (b) opcionalmente conversión de un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) opcionalmente conversión de una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma no salina;
- (d) opcionalmente conversión de una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un óxido de N farmacéuticamente aceptable;
- (e) opcionalmente conversión de una forma de óxido de N de un compuesto de la invención en su forma no oxidada; y
- 10 (f) opcionalmente resolución de un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros:

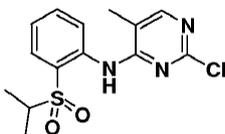
En tanto la producción de los materiales de partida no es descrita particularmente, los compuestos son conocidos o pueden ser preparados de manera análoga a métodos conocidos en el tema o como se divulga en los ejemplos a continuación. Una persona con destreza en el tema apreciará que las transformaciones de arriba son tan sólo representativas de métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que pueden usarse similarmente otros métodos bien conocidos. En los siguientes ejemplos se ilustran compuestos de la invención (y compuestos relacionados que no son parte de la invención).

- 15

Preparación de compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1

2-cloro-N-(2-(iso-propilsulfonyl)-fenil)-5-metilpirimidin-4-amina



20

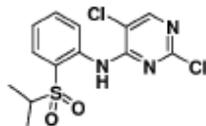
A una suspensión de 730 mg de NaH en una mezcla de DMF/DMSO (25/2.5 ml) se añaden gota a gota a 0°C, 2.53 g

(12.69 mmol) de 2-(iso-propilsulfonyl)bencenamina en DMF/DMSO (10 ml, relación 9/1). Se agita la solución por 30 minutos a 0°C y se añaden gota a gota 4,11 g (25.3 mmol, 2 eq.) de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina diluidos en 10 ml de DMF/DMSO (relación: 9/1). Se calienta la solución a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Después de la elaboración, se cristaliza directamente el producto crudo desde CH₃CN frío en varias porciones para suministrar 2-cloro-N-(2-(iso-propilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina como cristales coloreados con crema pálido: ESMS m/z 326.1 (M+H⁺).

- 25

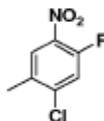
Compuesto intermedio 2

Síntesis de 2,5-dicloro-N-(2-(iso-propilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-amina



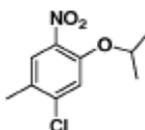
- 30 Empleando el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 2-cloro-N-(2-(iso-propilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina, se aísla 2,5-dicloro-N-(2-(iso-propilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-amina como un sólido con color cremoso: ESMS m/z 346.0 (M + H⁺).

Producto intermedio 3

2-cloro-4-fluoro-5-nitrotolueno

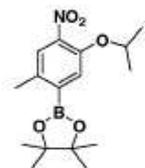
- 5 A una solución de 100 g (0.7 mol) de 2-cloro-4-fluorotolueno en 250 ml de H₂SO₄ concentrado se añaden en porciones 85 g (0.875 mol) de KNO₃ a 0°C (la adición de la cantidad total de KNO₃ es completada en aproximadamente 1 hora). Se calienta lentamente la mezcla rojiza hasta temperatura ambiente durante la noche y se enfría sobre hielo triturado y se extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Se purifica entonces el aceite crudo sobre un tapón grande de sílica (eluyente: 97/3 hexanos/EtOAc) para suministrar 2-cloro-4-fluoro-5-nitrotolueno como un aceite amarillo pálido que solidifica bajo reposo. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Mz): 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

- 10 Compuesto intermedio 4

2-cloro-4-isopropoxi-5-nitrotolueno

- 15 A una solución de 25 g (0.131 mol) de 2-cloro-4-fluoro-5-nitrotolueno en 250 ml de 2-propanol se añaden 208 g (0.659 mol, 5 eq.) de Cs₂CO₃. Se agita la mezcla a 60°C durante la noche y se evapora la mayor parte del 2-propanol bajo presión reducida. Se añade agua y se hace extracción a la solución con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas, se seca sobre MgSO₄, se concentra y se filtra el producto crudo sobre un tapón de sílica (eluyente: 95/5 hexanos/EtOAc) para suministrar 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitrotolueno como un sólido esponjoso amarillo pálido.

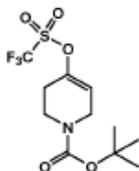
Compuesto intermedio 5

Éster del ácido 2-metil-4-nitro-5-isopropoxi-fenilborónico y pinacol

- 20 Una mezcla de 5.09 g 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitrotolueno (0.02216 mol), 6.20 g (0.02437 mol) de pinacol diborano, 595 mg (0.00212 mol) de PCy₃, 1.014 g (0.00108 mol) de Pd₂dba₃ y 3.16 g (0.0322 mol) de KOAc en 100 ml de dioxano seco, es calentada a 100°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra la solución oscura sobre Celite y se evapora el solvente bajo presión reducida. Se purifica el aceite crudo en columna de cromatografía de sílica gel (eluyente: 95/5 hexanos/EtOAc) para suministrar éster de ácido 2-metil-4-nitro-5-isopropoxi-fenilborónico y pinacol, un aceite que se convierte en sólido bajo reposo. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Mz): 7.51 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.36 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 1.35 (s, 12H).

- 25 Compuesto intermedio 6

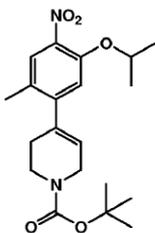
Tert-butiléster del ácido 4-trifluorometanesulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico



5 Una solución de N-tert-butoxicarbonil-4-piperidona (10.17 g, 0.05 mol) en THF (100 mL) es añadida gota a gota con vigorosa agitación dentro de una solución enfriada (-78 °C) de LDA (40 mL de solución 1.5 M en ciclohexanos, 0.06 mol) en THF (100 mL), bajo N₂. Se deja la mezcla de reacción a -78 °C por 30 min antes de añadir una solución de fenil trifluorosulfonimida (19.85 g, 0.055 mol) en THF (50 mL). Entonces se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita por 3 h. Se enfría la reacción hasta 0 °C con 100 mL de NH₄Cl acuoso saturado y se filtra a través de Celite. El filtrado es añadido a 100 mL de EtOAc y se separan las capas. La capa orgánica es lavada con H₂O, secada sobre MgSO₄ y concentrada. El producto crudo es purificado por cromatografía instantánea en columna de sílica (0-30% EtOAc en hexanos como eluyente y confirmada por TLC teñida con 2% de KMnO₄ en EtOH) para suministrar tert-butiléster del ácido 4-trifluorometanesulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico como un aceite amarillo.

Compuesto intermedio 7

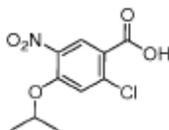
Tert-butiléster del ácido 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico



15 A una solución de éster del ácido 2-metil-4-nitro-5-isopropoxi-fenilborónico y pinacol (2.04 g, 6.4 mmol) y 4- tert-butiléster del ácido trifluorometanosulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (3.2 g, 9.6 mmol) en 110 mL de DME/H₂O (10:1 V/V), se añaden Pd(PPh₃)₄ (365 mg, 0.32 mmol) y Cs₂CO₃ (4.2 g, 12.8 mmol). Se calienta la mezcla de reacción bajo N₂ a 80°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra la reacción a través de Celite y se diluye el filtrado con 100 mL de EtOAc, se lava secuencialmente con H₂O, salmuera y finalmente se concentra al vacío. El producto crudo es purificado mediante cromatografía instantánea en sílica gel (5%-15% EtOAc en hexanos como eluyente) para suministrar tert-butiléster del ácido 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico como un aceite amarillo. ¹H NMR (CD₃OD, 400 Mz): 7.59 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.67 (amplitud s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Compuesto intermedio 8

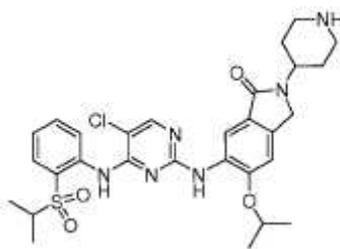
Ácido 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoico



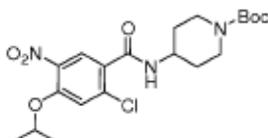
25 Se calienta a 50 °C durante la noche una mezcla de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-benzoico (5.0 g, 22.8 mmol) y carbonato de cesio (29.7 g, 91.1 mmol) en 2-propanol (100 mL). Se remueve el solvente al vacío y se añaden 100 mL de agua. A esta solución se añade gota a gota HCl concentrado acuoso a 0 °C hasta pH=2. El producto precipitado que se forma es aislado mediante filtración, es lavado con agua y secado bajo vacío para dar ácido 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitrobenzoico.

30 Ejemplo 1

6-[5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidroisoindol-1-ona (178)

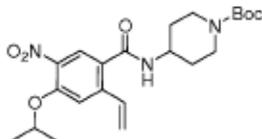


Pasos 1 y 2: tert-butiléster del ácido 4-(2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico



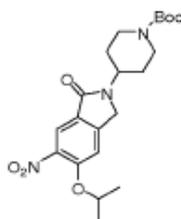
- 5 A una solución de ácido 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoico (Compuesto intermedio 8, 10 g, 38.5 mmol) en DCM (200 mL) y DMF (1mL), se añade lentamente cloruro de tionilo (9.17 g, 77 mmol) mediante una jeringa. Se agita la mezcla por 3 horas, y se concentra entonces hasta sequedad. El sólido blanco obtenido, cloruro de 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoilo, es secado bajo vacío. A una mezcla de tert-butiléster del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (1.44g, 7.2 mmol) y trietilamina (3 mL, 21.6 mmol) en DCM (100 mL), se añade lentamente cloruro de 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoilo (2g, 7.2 mmol) disuelto en DCM (10 mL) mediante una jeringa. Se agita la mezcla a temperatura ambiente por 3 horas, y entonces se concentra. El sólido obtenido es disuelto en acetato de etilo y lavado con agua y salmuera respectivamente.
- 10 Después de la evaporación del solvente, el compuesto del título es obtenido como sólido amarillo suave, y es usado directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: tert-butiléster del ácido 4-(4-Isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico



- 15 A una mezcla de tert-butiléster del ácido 4-(2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico (7.2 mmol) obtenido en el paso previo, dibutiléster del ácido vinilborónico (1.72 g, 9.4 mmol) y carbonato de sodio (5.34 g, 50.4 mmol) en THF/H₂O (100/25 mL) se añade diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (442 mg, 5% mmol). Se purga la mezcla con N₂ por 3 min y se calienta a 90°C bajo N₂ durante la noche en un balón de fondo redondo equipado con un condensador. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se coloca dentro de solución saturada de cloruro de amonio acuoso. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con salmuera y se concentran. El producto crudo es purificado con cromatografía en columna de sílica gel (40% acetato de etilo en hexanos) para suministrar tert-butiléster del ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico como sólido blanco.
- 20

Pasos 4, 5 y 6: tert-butil ester del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico



- 25 El tert-butiléster del ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico obtenido del paso previo (1.9 g, 4.38mmol) es disuelto en DCM (100 mL) y es enfriado hasta -78 °C. Se hace burbujear O₃ (g) dentro de la solución A hasta que el color de la solución se torna azul/gris. La solución es purgada entonces con N₂ (g) hasta que el color azul desaparece. Se calienta la solución a temperatura ambiente y se trata con resina de trifenilfosfina (5 g) hinchada previamente en DCM (100 mL). Después de 30 min, se filtra la mezcla, se concentra el filtrado y el residuo resultante se disuelve en DCM/TFA (100mL / 25 mL). A esta mezcla se añade trietilsilano (4.6 mL, 17.5 mmol). Se agita la mezcla
- 30

5 resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción y se disuelve nuevamente en DCM. Se lava la solución de DCM con HCl acuoso 1 N (3 x 20 mL). La capa acuosa combinada es tratada con NaOH acuoso concentrado hasta pH =12. Se hace extracción a la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 30 mL). Se lavan con salmuera las capas orgánicas combinadas, y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del solvente orgánico, se obtiene un sólido amarillo suave.

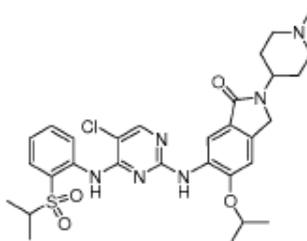
10 Se disuelve el sólido en una mezcla de metanol y trietilamina (100mL, 9:1 v/v). A esta mezcla se añaden ditert-butil dicarbonato (680 mg, 3.1mmol). Después de agitar a 50 °C por 30 minutos, se concentra la mezcla y se purifica mediante cromatografía instantánea en columna de sílica gel (eluyente: 40-50% de acetato de etilo en hexanos) para suministrar 4-(5-tert-butiléster del ácido isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.74 (q, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (d, 6H).

Pasos 7, 8 y 9

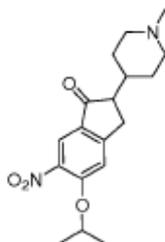
15 A una solución de tert-butiléster del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico del paso previo (850 mg, 2mmol) en metanol, se añade Pd/C (10% sobre carbón, 100 mg). Se hidrogena la mezcla bajo 1 atm de gas hidrógeno. Después de 4 horas, se filtra la mezcla y se concentra. La anilina obtenida como sólido amarillo, es utilizada para el siguiente paso sin purificación adicional. A una mezcla del producto crudo (2 mmol) del paso anterior, (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina (Compuesto intermedio 2, 770mg, 2.2 mmol), carbonato de cesio (1.3g, 4mmol), y xantfos (115 mg, 0.2mmol) en THF (20 mL), se añade acetato de paladio (22mg, 5% mmol) en un tubo de microondas. Se purga la mezcla con N₂ por 3 min. Se calienta el tubo sellado a 150°C por 20 min bajo radiación de microondas. Se enfría la mezcla, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía instantánea en columna de sílica gel (eluyente: 65% acetato de etilo en hexanos) para suministrar un sólido amarillo. El sólido es tratado con DCM/TFA (1/1, 10mL) por 1 hora, seguido de concentración bajo vacío. La purificación final empleando RP LC-MS preparativa suministra 6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidroisoindol-1-ona (178) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.60-9.50 (br, 1H), 9.34-9.21 (br, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.41 (d, 6H), 2.30 (d, 6H); ESMS m/z 599.2 (M + H⁺).

Ejemplo 2

30 6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (181)



Paso 1: 5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1-ona



35 A una solución de 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-indan-1-ona (Ejemplo 1, Paso 5) en THF (5 mL) y metanol (5 mL) se añaden secuencialmente formaldehído (104.2 uL, 1.39 mmol) y 10 gotas de AcOH. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 1h, después se añade en una porción cianoborohidruro de sodio (175.1 mg, 2.78 mmol), y se agita la reacción por 30 min adicionales. Se detiene la reacción mediante NH₄Cl acuoso saturado, se concentra al vacío para dar un residuo oleoso. Este aceite es repartido entre EtOAc y salmuera, el extracto orgánico es secado sobre Na₂SO₄,

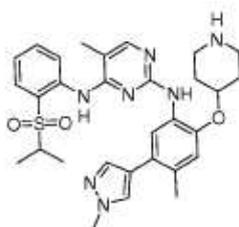
filtrado y concentrado bajo vacío. La cromatografía en sílica gel (5% MeOH en DCM) suministra 5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1-ona; MS m/z 333.2 (M+1).

Pasos 2 y 3

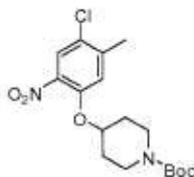
- 5 Siguiendo los procedimientos previamente descritos (Ejemplo 1, Pasos 7 y 8) empleando el producto del Paso 1 se genera el compuesto del título 6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (181) como un sólido blanco. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ con trazas de D₂O) δ 8.46 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.74(t, 1H), 7.36(t, 1H), 7.33(s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.41(s, 2H), 4.29(m, 1H), 3.65(m, 2H), 3.44(m, 1H), 3.17(t, 2H), 2.79(s, 3H), 2.07(m, 2H), 1.98(d, 2H), 1.28(d, 6H), 1.14(d, 6H); MS m/z 613 (M+1).

Ejemplo 3

- 10 5-Metil-N2-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (35)

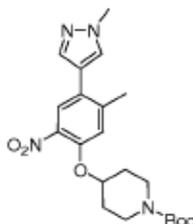


Paso 1: tert-butiléster del ácido 4-(4-cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico



- 15 A una mezcla de 4-Cloro-5-metil-2-nitro-fenol (3.752 g, 20.0 mmol), tert-butiléster del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (4.83 g, 24 mmol), y trifetilfosfina (6.23 g, 24 mmol) en 75 mL de THF se añade diisopropil asodicarboxilato (4.73 mL, 245 mmol) en varias porciones a 22 °C por 1 h. Se agita la reacción a la misma temperatura por 2 hrs adicionales. Se concentra la mezcla de reacción al vacío. Se toma el residuo en 50 mL de éter, y se deja reposar a 22 °C por 14 hrs. Se remueven los cristales resultantes por filtración. El filtrado es concentrado al vacío y el residuo es purificado sobre una columna de 330 g de SiO₂ (ISCO) empleando un gradiente de 20 a 40% de acetato de etilo en hexanos como eluyente, dando tert-butiléster del ácido 4-(4-cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico como aceite viscoso amarillo oscuro. MS (ES+); 315.1 (MH+ - C₄H₈), 393.1 (MNa+).
- 20

Paso 2: tert-butiléster del ácido 4-[5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitro-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico



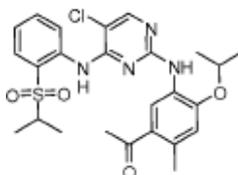
- 25 Una mezcla de tert-butiléster del ácido 4-(4-cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico del paso anterior (375.8 mg, 1.01 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (boro molecular, 224.4 mg 1.08 mmol), fosfato tribásico de potasio mono hidrato (392 mg), Pd₂(dba)₃ (45 mg), y dicitlofosfinobifenilo (43 mg) en 4 mL de 1,4-dioxano/H₂O (3/1), es calentada en un tubo sellado a 150 °C por 20 min bajo radiación de microondas. Se filtra la mezcla de reacción a través de un pequeño tapón de Celite, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo es purificado empleando una columna de SiO₂ (ISCO), dando tert-butiléster del ácido 4-[5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitro-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico. MS (ES+); 417.3 (MH+), 439.2 (MNa+).
- 30

Pasos 3, 4 y 5

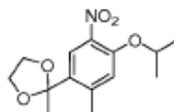
Empleando los mismos procedimientos descritos en la síntesis del Ejemplo 1 (Pasos 7, 8 y 9) y purificación final empleando RP LC-MS preparativa se suministra 5-metil-N2-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (35). MS (ES+): 576.3 (MH+).

5 Ejemplo 4

1-(5-(5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona (36)

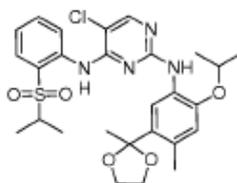


Paso 1: 2-(4-Isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano



- 10 Una mezcla de 1-(4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-etanona (0.788 g, 3.32 mmol), etilenglicol (1.8 mL), y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (6.3 mg) en 60 mL de benceno, es calentada a reflujo con una trampa Dean-Stark por 18 hrs. Se diluye la mezcla de reacción con 100 mL de acetato de etilo y se lava sucesivamente con 100 mL cada vez de NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O, y salmuera saturada. La fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada al vacío, dando 2-(4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano como cristales amarillos. MS (ES+): 282.2 (MH+).

- 15 Pasos 2 y 3: 5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina



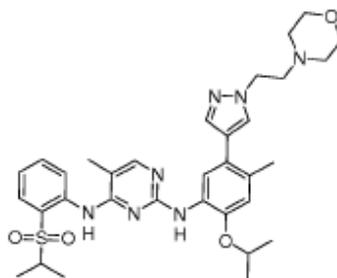
- 20 Empleando los mismos procedimientos descritos en la síntesis del Ejemplo 1 (Pasos 7 y 8), empleando 2-(4-Isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3] dioxolano del paso previo como material de partida y purificación empleando cromatografía en sílica gel (gradiente de 2% a 20% EtOAc en hexanos) suministra 5-cloro-N2-[2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina como un sólido blanco. MS (ES+): 561.2 (MH+).

Paso 4

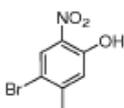
- 25 Se trata una solución de 5-cloro-N2-[2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina del paso previo (84 mg, 0.15 mmol) en 5 mL de 1,4-dioxano, con 1 mL de HCl 1 N acuoso a 22°C por 2 hrs. Se trabaja la reacción y suministra 1-(5-(5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona (36). MS (ES+): 517.2 (MH+).

Ejemplo 5

N²-[2-isopropoxi-4-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (37)

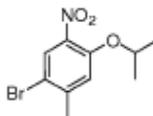


Paso 1: 4-Bromo-5-metil-2-nitro-fenol



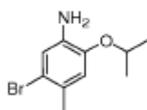
- 5 Se trata 4-bromo-3-metil-fenol (1.122 g, 6.00 mmol) y $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ (372 mg) en 30 mL de diclorometano con 0.38 mL de HNO_3 concentrado a 22°C. Después de agitar a la misma temperatura por 1 hr, se añade 0.1 mL adicional de HNO_3 concentrado y se agita la reacción por una hora adicional. Se lava la mezcla de reacción con H_2O , se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica al residuo empleando una columna de SiO_2 (ISCO), dando una mezcla de 4-bromo-5-metil-2-nitro-fenol como cristales amarillos y su subproducto regioisómero como cristales naranja.

Paso 2: 1-bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-benceno



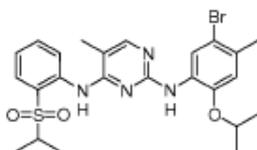
- 10 A una mezcla de 4-bromo-5-metil-2-nitro-fenol del paso previo (0.66 g, 2.84 mmol), 2-propanol (0.262 mL), y trifetilfosfina (894 mg) en 10 mL de THF se añaden diisopropilasodicarboxilato (0.671 mL) a 22°C. Se concentra la mezcla de reacción al vacío. El residuo es purificado empleando una columna de SiO_2 (ISCO), dando 1-bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-benceno como un sólido amarillo brillante.

15 Paso 3: 5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenilamina



- 20 A 1-bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-benceno del paso anterior (0.734 g, 2.68 mmol) e hierro (polvo, malla 325, 1.05 g) en 20 mL de etanol se añade 1 mL de HCl 1 N acuoso con enfriamiento en un baño de hielo. Siguiendo esta adición, se calienta la reacción a reflujo por 2 hrs. Entonces se añaden 0.5 g adicionales de hierro y se calienta la reacción a reflujo por 2 hrs adicionales. Se enfría la mezcla de reacción y se filtra a través de una paleta de Celite. Se concentra el filtrado al vacío, dando 5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenilamina como un aceite de naranja. El producto es empleado para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 4: N2-(5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina



- 25 Se condensan 5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenilamina del paso anterior (537 mg, 2.20 mmol) y 2-cloro-N-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina (compuesto intermedio 1, 652 mg, 2.00 mmol) en presencia de ácido

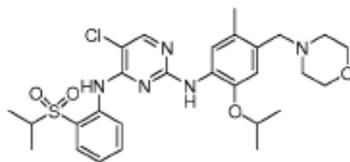
metanosulfónico (0.143 mL) en 4 mL de 2-propanol a 140 °C por 30 min, en un tubo sellado bajo radiación de microondas. Siguiendo el procesamiento, se obtiene N2-(5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina. MS (ES+): 535.1 (MH+).

Paso 5

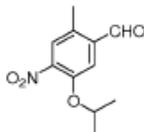
- 5 Una mezcla de N2-(5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina- 2,4-diamina del paso anterior (53 mg, 0.099 mmol), 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etil}-morfolina (Boron Molecular, 61 mg 0.20 mmol), K₃PO₄ (58 mg), Pd₂(dba)₃ (10 mg), y triciclohexilfosfina (8 mg) en 1 mL de 1,4-dioxano/H₂O (3/1 v/v), es calentada en un tubo sellado a 150°C por 20 min bajo radiación de microondas. Se filtra la mezcla de reacción a través de un pequeño tapón de Celite y se concentra. La purificación final empleando RP LC-MS preparativa suministra N2-
- 10 {2-isopropoxi-4-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-5-metil-N4- [2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (37). MS (ES+): 634.3 (MH+).

Ejemplo 6

5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina- 2,4-diamina (60)

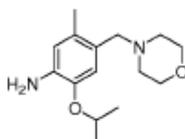


- 15 Pasos 1 y 2: 1-cloro-5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-benceno



- A una mezcla de 1-cloro-2-metil-4-nitro-5-isopropoxi-benceno (compuesto intermedio 4, 870 mg, 3.77mmol), dibutiléster del ácido vinilborónico (1.24 mL, 5.6 mmol), y carbonato de sodio (2.8 g, 26.4mmol) en THF/H₂O (20/5 mL) se añaden diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (132 mg, 5% mmol). Se sella el tubo de reacción, se purga la mezcla con N₂ por 3 min y entonces se calienta a 90°C bajo N₂ durante la noche. Se enfría la reacción a temperatura ambiente y se coloca dentro de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se realiza extracción a la mezcla cruda de reacción con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con salmuera y se concentran. El producto crudo es purificado con cromatografía en columna de sílica gel (10% de acetato de etilo en hexanos) para suministrar 1-metil-5-nitro-4-propoxi-2-
- 20 vinil-benceno, un sólido amarillo. El 1-metil-5-nitro-4-propoxi-2-vinil-benceno obtenido en el paso anterior (360 mg, 1.63mmol) es disuelto en DCM (20 mL) y es entregado a -78 °C. Se hace burbujear O₃ (g) dentro de la solución hasta que el color de la solución se torna azul/gris. La solución es entonces purgada con N₂ (g) hasta que el color azul desaparece. La solución es calentada hasta temperatura ambiente y tratada con resina de trifenilfosfina (2 g) pre-hinchada en DCM (30 mL). Después de 30 min, se filtra la mezcla y se concentra el filtrado para suministrar 2-metil-4-nitro-5-propoxi-benzaldehído como un sólido amarillo.

- 30 Pasos 3 y 4: 2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina



- A una solución de 2-metil-4-nitro-5-propoxi-benzaldehído obtenida en el paso anterior (34 mg, 0.152 mmol) en MeOH/THF (0.5/0.5 mL), se añade ácido acético (5 gotas). Se agita la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora. Se añade entonces cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0.30 mmol). Después de agitar por 30 min, se detiene la reacción mediante adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se hace extracción a la mezcla de reacción con acetato de etilo (3 x 5 mL). Se combinan las fases orgánicas y se concentran para suministrar el producto de amina, un aceite amarillo, el cual es usado directamente para el siguiente paso, sin purificación adicional. A una solución del producto obtenido en el paso anterior en metanol (5 mL), se añade Pd/C (10% sobre carbón, 2 mg). Se hidrogena la mezcla bajo 1 atm de hidrógeno. Después de 4
- 35

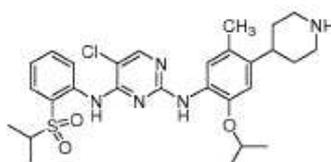
horas, se filtra la mezcla y se le concentra. El producto anilina obtenido (sólido amarillo), es usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 5

5 A una mezcla del producto anilina obtenido en el paso anterior (0.152 mmol), (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina (compuesto intermedio 2, 52 mg, 0.152 mmol), carbonato de cesio (99 mg, 0.30 mmol) y xantfos (8 mg, 0.02mmol) en THF (2 mL), se añade acetato de paladio (2 mg, 5% mmol) en un tubo para microondas. Se purga la mezcla con N₂ por 3 min y después se calienta el tubo sellado a 150 °C por 20 min. bajo radiación de microondas. La reacción es filtrada, concentrada y purificada mediante RP LC-MS preparativa de disparador por masa, para suministrar el compuesto del título 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)- N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina- 2,4-diamina (60) como un sólido amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35(s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.70-4.63(br, 1H), 4.30-4.18 (br, 2H), 4.15-4.10 (br, 2H), 4.00-3.97 (br, 2H), 3.52-3.46 (br, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95-2.84 (br, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (d, 12H); ESMS m/z 574.2 (M + H⁺).

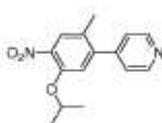
Ejemplo 7

5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (66)



15

Paso 1: 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina

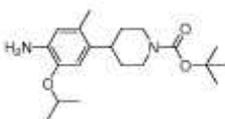


20

25

Se disuelve ácido 4-piridinborónico (147 mg, 1.20 mmol, 1.1 equiv.) en una mezcla 2:1 v/v de dioxano y H₂O (15 mL) y se hace burbujear N₂ a través de ella por 5 minutos. Bajo un manto de N₂ se añaden tris(dibenciliden acetona)dipaladio (0) (100 mg, 0.109 mmol, 0.1 equiv.), 2-diciclohexilfosfina-2'-6'-dimetoxi bifenilo (112 mg, 0.272 mmol, 0.25 equiv.), 1-cloro-5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-benceno (compuesto intermedio 4, 250 mg, 1.09 mmol, 1.0 equiv.) y K₃PO₄ (462 mg, 2.18 mmol, 2.0 equiv.). Se sella la vasija de reacción y se calienta bajo radiación de microondas a 150 °C por 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la reacción con acetato de etilo y se lava con NaOH 1 N acuoso (2x), se seca entonces la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se filtra. Después de la concentración, el producto crudo es purificado mediante cromatografía en sílica gel (gradiente desde hexanos a 30% de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-piridina como un sólido marrón: ESMS m/z 273.1 (M + H⁺).

Pasos 2 y 3: tert-butiléster del ácido 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico



30

35

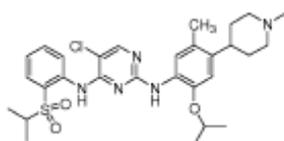
4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina del paso previo (438 mg, 1.61 mmol) disueltos en ácido acético (30 mL) son tratados con TFA (0.24 mL, 3.22 mmol) y PtO₂ (176 mg, 40% p/p). Se agita vigorosamente la mezcla de reacción bajo 1 atm. de H₂ por 36 horas. La mezcla de reacción es filtrada y el filtrado es concentrado bajo vacío. El residuo resultante es diluido con acetato de etilo y lavado con NaOH 1 N acuoso (2x), la capa orgánica es entonces secada sobre Na₂SO₄ y filtrada. Después de la concentración, el producto crudo (391 mg) es disuelto en CH₂Cl₂ anhidro (30 mL). Se añade TEA (0.44 mL, 3.15, 2 equiv.) seguido por Boc₂O (344 mg, 1.57 equiv, 1 equiv.). Se agita la reacción a temperatura ambiente por el 30 min. Se concentra la reacción bajo vacío. El residuo resultante es purificado por cromatografía en sílica gel (gradiente desde hexanos hasta 30% de acetato de etilo en hexanos) para dar tert-butiléster del ácido 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metilfenil)-piperidina-1-carboxílico como una espuma pegajosa: ESMS m/z 293.1 (M-tBu+H⁺).

Pasos 4 y 5

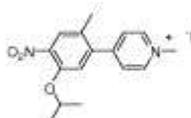
5 Tert-butiléster del ácido 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (170 mg, 0.488 mmol) del paso anterior, (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina (compuesto intermedio 2, 169 mg, 0.488 mmol, 1 equiv.), xantfos (28 mg, 0.049 mmol, 0.1 equiv.), acetato de paladio (5.5 mg, 0.024 mmol, 0.05 equiv.), y Cs₂CO₃ (477 mg, 1.46 mmol, 3 equiv.) son disueltos en THF anhidro (6 mL). Se hace burbujear N₂ a través de la mezcla de reacción por 5 minutos y entonces se sella el recipiente de reacción y se calienta con radiación de microondas hasta 150 °C por 20 min. Se filtra la reacción y se concentra el filtrado bajo vacío. Después de la concentración, el producto crudo es purificado mediante cromatografía en sílica gel (gradiente desde hexanos hasta 30% de acetato de etilo en hexanos) para dar tert-butiléster del ácido 4-(4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico como una película amarilla: ESMS m/z 658.3 (M + H⁺). Este producto (105 mg, 0.160 mmol) es disuelto en CH₂Cl₂ (3 mL) y tratado con TFA (3 mL). Después de 45 min., Se concentra la reacción bajo vacío. Se añade HCl 1 N en Et₂O (5 mL x 2) causando que precipite la sal de HCl producida. Se remueve el solvente por decantación. La 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (66) resultante es secada bajo alto vacío, generando un polvo blancuzco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + trazas de D₂O) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 3H), 3.10-2.91 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.22 (d, 6H), 1.13 (d, 6H); ESMS m/z 558.1 (M + H⁺).

Ejemplo 8

5-cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina- 2,4-diamina (67)

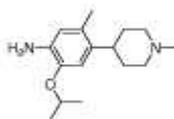


Paso 1: yoduro de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1-metil-piridinio



20 Se disuelve 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina (Ejemplo 7, Paso 1, 217 mg, 0.797 mmol) en THF anhidro (9 mL). Se añade yodometano (0.10 mL, 1.61 mmol, 2 equiv.) y se agita la reacción por 2 días a 40 °C en un tubo sellado. Se remueven los compuestos volátiles bajo vacío generando yoduro de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)- 1-metil-piridinio , un sólido marrón: ESMS m/z 287.1 (M+).

25 Pasos 2 y 3: 2-Isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamina



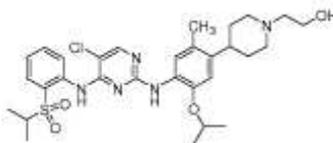
30 Se disuelve el yoduro de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1-metil-piridinio del paso anterior (0.697 mmol) en CH₃OH (20 mL) y se enfría a 0 °C. Se añade lentamente NaBH₄ (264 mg, 6.97 mmol, 10 equiv.). Una vez se ha completado ésta adición, se remueve el baño de enfriamiento y se agita la reacción a temperatura ambiente por 1 h. Se detiene la reacción mediante adición lenta de HCl 1N acuoso (14 mL). Se remueve parcialmente el CH₃OH bajo vacío. Se reparte el residuo resultante entre EtOAc y NaOH 1 N acuoso. Se añade 50 % adicional de NaOH acuoso hasta que la capa acuosa tiene un pH>12. Se lava la capa de EtOAc con NaOH 1 N acuoso (2x), se seca entonces la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo vacío. Después de la concentración, se disuelve el producto crudo (175 mg) en ácido acético (10 mL). Se añaden TFA (0.15 mL, 3 equiv.) y PtO₂ (53 mg, 30% p/p) y se coloca la reacción bajo 50 psi de gas H₂ en un agitador Parr por 14 h. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado bajo vacío. El residuo resultante es repartido entre EtOAc y NaOH 1 N acuoso. Se añade 50% adicional de NaOH acuoso hasta que la capa acuosa tiene un pH >12. Se lava la capa de EtOAc con NaOH 1 N acuoso (2x), se seca entonces la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo vacío para dar 2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamina la cual es usada en el Paso 4 sin purificación adicional: ESMS m/z 263.2 (M + H⁺).

40 Paso 4

Utilizando los mismos procedimientos descritos en la síntesis del Ejemplo 7 (Paso 4) y purificación final empleando RP LC-MS preparativa, suministra 5-cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (67) como un polvo amarillo pálido: (sal de HCl, DMSO-d₆ + trazas de D₂O) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 4H), 1.19 (d, 6H), 1.11 (d, 6H); ESMS m/z 572.2 (M + H⁺).

Ejemplo 9

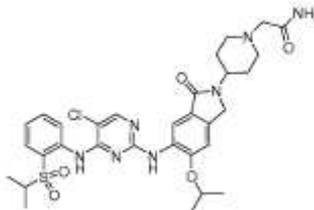
2-[4-(4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol (72)



Se disuelve 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 7, 0.087 mmol) en DMF anhidro (1 mL). Se añade TEA (0.04 mL, 0.262 mmol, 3 equiv.) Seguido por 2-bromoetanol (0.019 mL, 0.262 mmol, 3 equiv.) disuelto en DMF anhidro (0.7 mL). Se sella la vasija de reacción y se calienta a 70 °C por 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la reacción con acetato de etilo y se lava con NaOH 1 N acuoso (5x), se seca entonces la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se filtra. Después de la concentración, el producto crudo es purificado usando RP LC-MS preparativa para dar 2-[4-(4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol (72) como un polvo amarillo: ESMS m/z 602.2 (M + H⁺).

Ejemplo 10

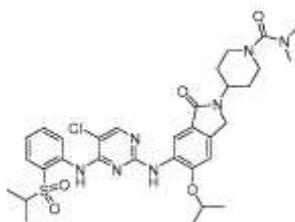
2-[4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida (149)



A una mezcla de 6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (Ejemplo 1, 20 mg, 0.033 mmol) y trietilamina (23 uL, 0.165 mmol) en DMF (1.5 mL), se añade 2-bromoacetamida (10 mg, 0.066 mmol). Se agita la mezcla a 60 °C por 4 horas. Se filtra la reacción y el filtrado es purificado mediante RP LC-MS preparativa de disparador de masa para suministrar el compuesto del título 2-[4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida (136) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.41 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (br, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.19-4.15 (br, 2H), 3.87-3.78 (br, 2H), 2.37-2.19 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.40 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); ESMS m/z 656.2 (M + H⁺).

Ejemplo 11

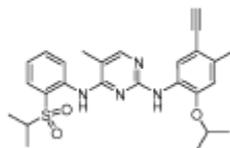
Dimetilamida del ácido 4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (155)



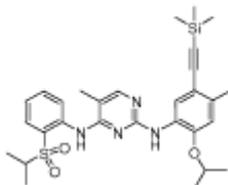
- 5 A una mezcla de 6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (Ejemplo 1, 20 mg, 0.033 mmol) y trietilamina (23 μ L, 0.165 mmol) en DMF (1.5 mL) se añade cloruro de dimetilcarbamilato (11 mg, 0.1 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora. Se filtra la reacción y el filtrado es purificado mediante RP LC-MS preparativa de disparador por masa, para suministrar el compuesto del título dimetilamida del ácido 4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (155) como un sólido blanco: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.26 (br, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 3H), 2.88 (s, 6H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.36 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); ESMS m/z 670.2 (M + H $^+$).

Ejemplo 12

- 10 N2-(5-etinil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (257)



Paso 1: N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina



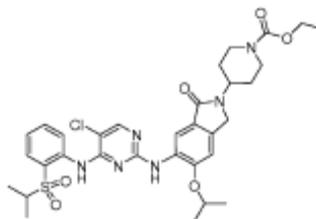
- 15 Una mezcla de N2-(5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (Ejemplo 5, Paso 4, 110 mg, 0.21 mmol), etinil-trimetil-silano (0.14 mL), N,N-diisopropiletilamina (0.10 mL), PdCl₂(PhCN)₂ (12 mg), tBu₃PtHF₄ (17 mg), y CuI (4 mg) en 1 mL de 1,4-dioxano es agitada a 22 °C por 20 hrs seguido de calentamiento a 60 °C por 2 hrs adicionales. Se filtra la mezcla de reacción a través de un pequeño tapón Celite y se concentra. Al residuo es purificado sobre una columna de 4 g de SiO₂ (ISCO) empleando un gradiente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos como eluyente, dando N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina como un aceite viscoso amarillo.

Paso 2

- 25 Se trata una solución de N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina del paso anterior (0.102 g, 0.18 mmol) en 2.5 mL THF con TBAF (0.5 mL, 1M en THF) y 30 mL AcOH a 22 °C por 2 hrs. Se concentra la mezcla de reacción y el residuo es purificado empleando una columna de 4 g de SiO₂ (ISCO), dando N2-(5-etinil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (257). MS (ES $^+$): 479.2 (MH $^+$).

Ejemplo 13

Etiléster del ácido 4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (175)

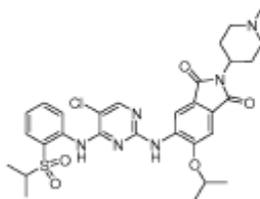


- 30 A una mezcla de 6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (Ejemplo 1, 15 mg, 0.025 mmol) y trietilamina (37.5 μ L, 0.25 mmol) en DMF (0.5 mL), se añaden clorofornato de etilo (5.4 mg, 0.05 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora. Se purifica la mezcla cruda de reacción

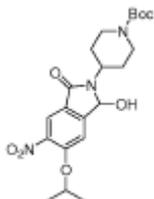
mediante una RP LC-MS preparativa con disparador de masa para dar el compuesto del título etiléster del ácido 4-(6-(5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (175) como un sólido blanco. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ con trazas de D₂O) δ 8.55 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.92 (m 2H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.17 (d, 6H); MS m/z 671 (M+1).

Ejemplo 14

5-[5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilaminol-pirimidin-2-ilamino]-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindol-1,3-diona (176)

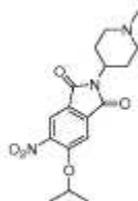


10 Paso 1: tert-butiléster del ácido 4-(1-hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico



15 Tert-butiléster del ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico (Ejemplo 1, paso 3, 1.2 g, 2.77 mmol) disuelto en 50 mL de DCM es enfriado a -78 °C. Se hace burbujear gas ozono a través de esta solución hasta que el material de partida es consumido y entonces se hace burbujear gas nitrógeno a través de la solución por 5 min. Se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añade resina de trifenilfosfina (2.77 g) en 10 mL de DCM y se agita la mezcla resultante por 1.5 h. Se remueve la resina mediante filtración y se concentra el filtrado. La cromatografía en sílica gel (5% MeOH en DCM) provee tert-butiléster del ácido 4-(1-hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico; MS m/z 336.2 (M-Boc + H+).

Pasos 2, 3 y 4: 5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1,3-diona



20 A la solución de tert-butiléster del ácido 4-(1-hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico del paso anterior (173.9 mg, 0.4 mmol) en DMF (4 mL) se añade en una porción dicromato de piridinio (286.5 mg, 0.8 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente por 2 h, se coloca la mezcla de reacción dentro de 25 mL de agua y se realiza extracción al producto con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío para dar tert-butiléster del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico crudo, el cual es empleado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

30 A una solución de tert-butiléster del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico generado en el paso anterior en 3 mL de DCM se añade TFA (3 mL). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 1 h. Después de la concentración, se añade agua (5 mL) a la mezcla cruda de reacción, se neutraliza la mezcla resultante a pH=8 mediante adición de NaHCO₃, y se realiza extracción al producto con DCM. Los extractos orgánicos son secados sobre Na₂SO₄, filtrados y concentrados al vacío para dar 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-isoindole-1,3-diona cruda, la cual es usada directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

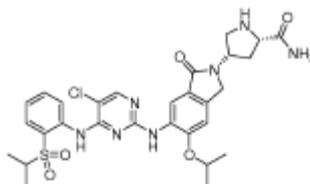
- 5 A una solución de la 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-isoindole-1,3-diona generada en el paso previo en THF (5 mL) y metanol (5 mL) se añade secuencialmente formaldehído (30 μ L, 0.4 mmol) y 2 gotas de AcOH. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 1h, después se añade en una porción cianoborohidruro de sodio (50.4 mg, 0.8 mmol) y se agita la mezcla resultante por 30 min adicionales. Se detiene la reacción mediante adición de NH_4Cl acuoso saturado seguido de concentración al vacío para dar un residuo aceitoso. Este aceite es repartido entre EtOAc y salmuera. El extracto orgánico es secado sobre Na_2SO_4 , filtrado y concentrado. La cromatografía en sílica gel (5% MeOH en DCM) provee 5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1,3-dione; MS m/z 347.2 (M+1).

Pasos 5 y 6

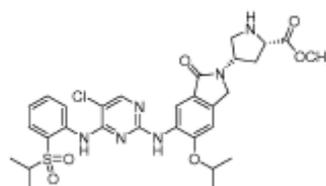
- 10 Siguiendo los procedimientos descritos previamente (Ejemplo 1, Pasos 7 y 8) empleando el producto del Paso 4 se genera el compuesto del título 5-(5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindole-1,3-diona (176) como un sólido amarillo. ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6 con trazas de D_2O) δ 8.44 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.91(m, 2H), 4.25(m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.10(m, 2H), 2.77(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.35(d, 6H), 1.13(d, 6H); MS m/z 627 (M+1).

Ejemplo 15

- 15 (2S, 4S)-4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxamida (177)



Paso 1: metiléster del ácido (2S, 4S)-4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



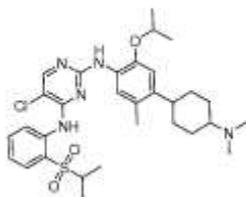
- 20 Siguiendo los procedimientos descritos previamente (Ejemplo 1) empleando metiléster de N-Boc-cis-4-amino-L-prolina en lugar de tert-butiléster del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico, se genera metiléster del ácido (2S, 4S)-4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico ; MS m/z 643.2 (M+1).

25 Paso 2

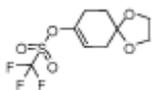
- 30 Se disuelve metiléster del ácido (2S, 4S)-4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico generado en el Paso 1 (20 mg, 0.03 mmol) en solución de amoníaco 7 N en MeOH (3 mL, 21 mmol). Se calienta la solución resultante usando radiación de microondas a 120 °C por 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción al vacío, se neutraliza a pH=8 con NaHCO_3 acuoso saturado y se realiza extracción con DCM. Se secan los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran al vacío para dar (2S, 4S)-4-(6-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxamida (177) como un sólido amarillo. ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6 con trazas de D_2O) δ 8.47(d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.31(t, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,71 (m, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m,1H) 2.63 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.22 (d, 6H), 1.10 (d, 6H); MS m/z 628 (M+1).

Ejemplo 16

5-cloro-N2-[4-(4-dimetilamino-ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (21)



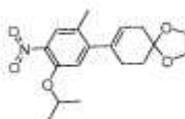
Paso 1: 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-ilo trifluorometanosulfonato



Se añade una solución de 0.5 M KHMDS en tolueno (4.7 mL, 2.34 mmol) a una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-

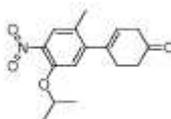
- 5 8-ona (1.80 mmol) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (2.34 mmol) en THF seco (18 mL) a -78°C bajo argón. Después de agitar a -78°C por 4 horas, se enfría la mezcla con H_2O , se realiza extracción con dietiléter y se seca con MgSO_4 . Después del proceso y de realizar cromatografía instantánea con sílica (hexano/EtOAc 90:10), se aísla 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-ilo trifluorometanosulfonato: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.66 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.90 (t, 2H). MS (ES⁺): 289.0 (M+1)⁺.

- 10 Paso 2: 8-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno



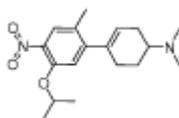
- 15 Se calienta una solución agitada del 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-ilo trifluorometanosulfonato (0.03 mmol) y 2-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (compuesto intermedio 5, 0.04 mmol) en THF (3 mL), que contiene $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.013 mmol) y $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.045 mmol), a 80°C bajo argón por 16 horas. Después de procesar y de cromatografía instantánea en sílica (hexano/EtOAc 4:1), se obtiene 8-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (t, 2H), 1.29 (d, 6H). MS (ES⁺): 334.16 (M+1)⁺.

Paso 3: 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)ciclohex-3-enona



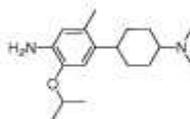
- 20 Se agita una solución de 8-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno (0.1 mmol) en 2.5 mL de TFA y CH_2Cl_2 (1:4 v/v), a temperatura ambiente por 6 horas. Después del proceso y de cromatografía instantánea en sílica (hexano/EtOAc 4:1), se obtiene 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)ciclohex-3-enona. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.63 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.37 (d, 6H). MS (ES⁺): 290.13 (M+1)⁺.

- 25 Paso 4: 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilciclohex-3-enamina



- 30 A una solución de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)ciclohex-3-enona (0.1 mmol) y dimetilamina (0.11 mmol) en 2 mL de 1,2-dicloroetano, se añaden AcOH (0.1 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.11 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 10 horas. Después del proceso de cromatografía instantánea en sílica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), se obtiene 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilciclohex-3-enamina. MS (ES⁺): 319.19 (M+1)⁺.

Paso 5: 4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-anilina



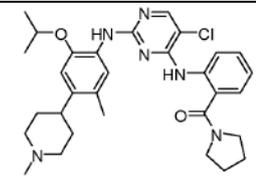
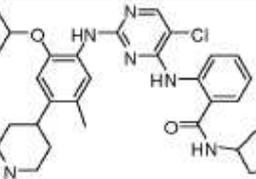
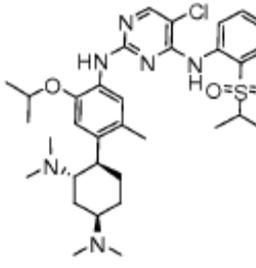
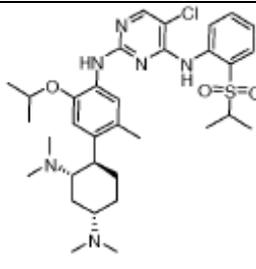
5 A una solución de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilciclohex-3-enamina (0.1 mmol) en 10 mL de MeOH, se añade Pd/C (5 mg) bajo argón. Se agita la suspensión bajo 1 atm. de H₂ por 6 horas. Después de filtrar, se remueve el solvente y se obtiene 4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-anilina. MS (ES+): 291.24 (M+1)+.

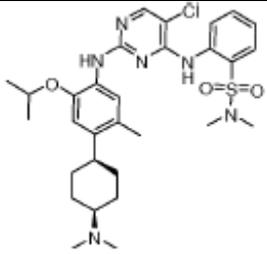
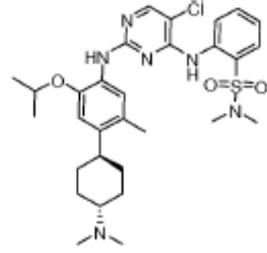
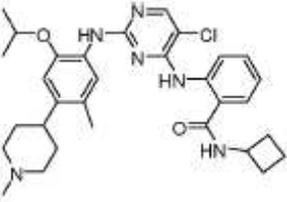
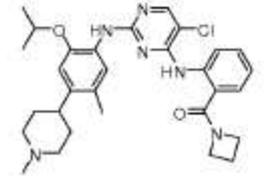
Paso 6

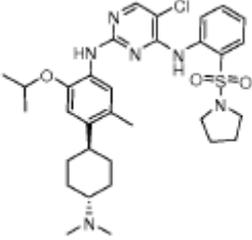
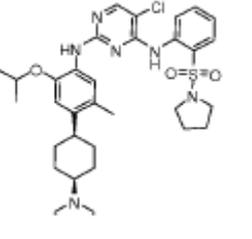
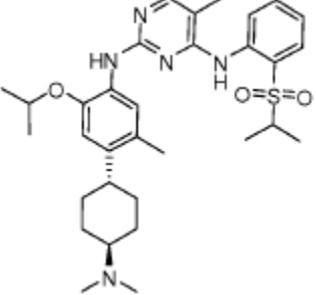
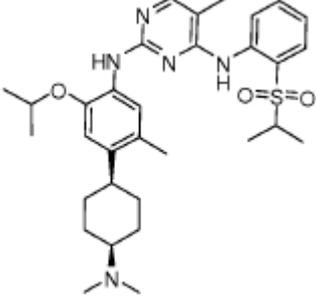
10 Siguiendo el procedimiento descrito previamente (Ejemplo 7, Paso 4) y usando el producto del Paso 5 se genera el compuesto del título 5-cloro-N₂-[4-(4-dimetilamino-ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N₄-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (21). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.46--7.52 (m, 2H), 6.89-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 4H), 1.64-2.01 (m, 8H), 1.25-1.32 (m, 12H); MS (ES+): 600.3 (M+1)+.

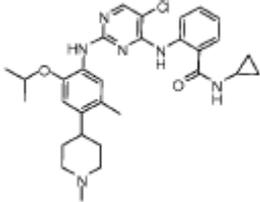
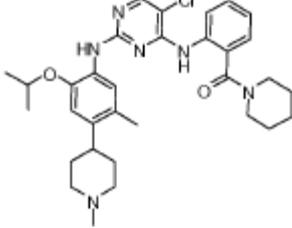
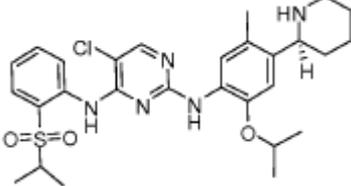
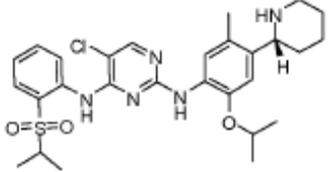
Abajo se muestran compuestos que son ejemplos de la invención (y compuestos relacionados que no son parte de la invención).

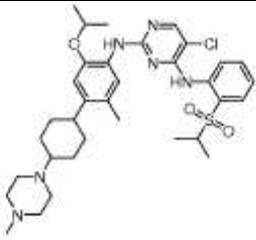
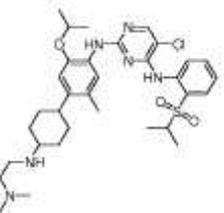
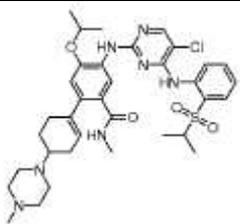
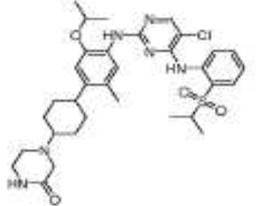
Tabla 1

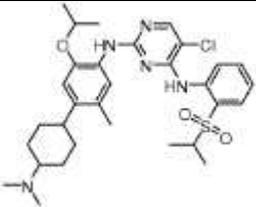
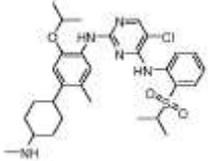
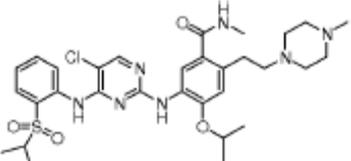
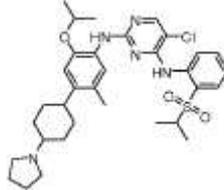
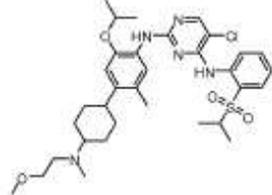
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
1	 <p>(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona</p>	MS (ES ⁺): 563.1 (M+1) ⁺ .
2	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopentilbenzamida</p>	MS (ES ⁺): 577.2 (M+1) ⁺
3	 <p>N2-(4-((1R,2S,4R)-2,4-bis(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .
4	 <p>N2-(4-((1R,2S,4S)-2,4-bis(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .

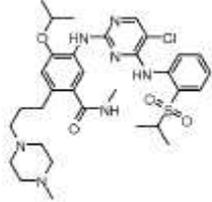
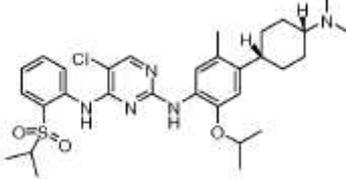
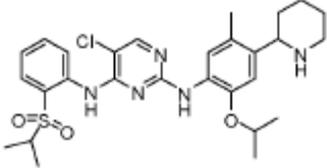
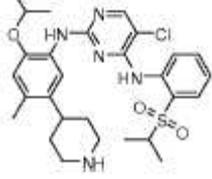
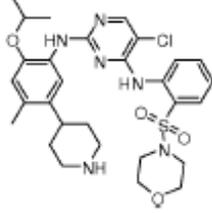
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
5	 <p>2-(5-cloro-2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
6	 <p>2-(5-cloro-2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
7	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutilbenzamida</p>	MS (ES ⁺): 563.1 (M+1) ⁺ .
8	 <p>acetidin-1-il(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)metanona</p>	MS (ES ⁺): 549.1 (M+1) ⁺ .

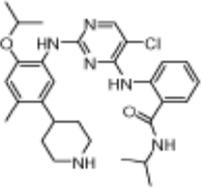
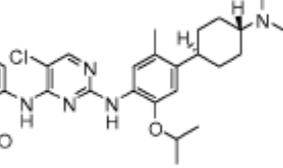
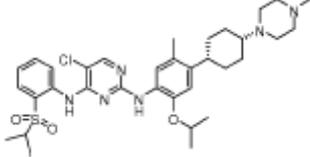
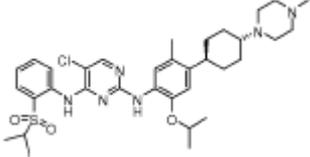
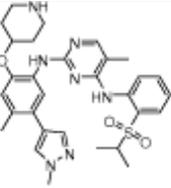
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
9	 <p>5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 627.2 (M+1) ⁺ .
10	 <p>5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 627.2 (M+1) ⁺ .
11	 <p>N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 580.8 (M+1) ⁺ .
12	 <p>N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 580.8 (M+1) ⁺ .

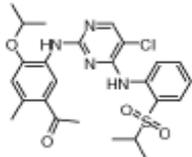
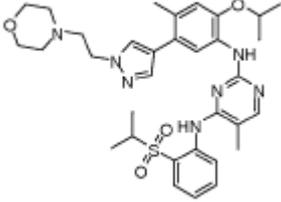
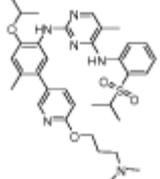
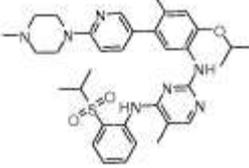
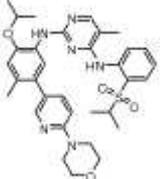
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
13	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropilbenzamida</p>	MS (ES ⁺): 549.1 (M+1) ⁺ .
14	 <p>(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona</p>	MS (ES ⁺): 577.1 (M+1) ⁺ .
15	 <p>(S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
16	 <p>(R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .

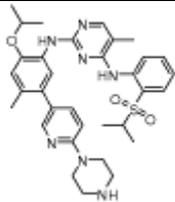
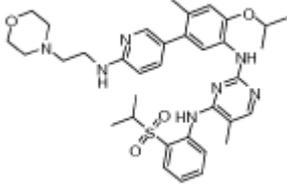
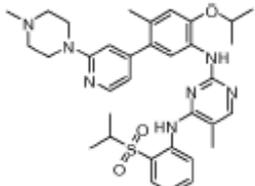
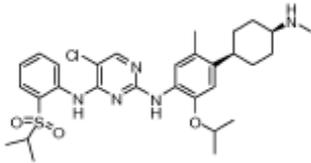
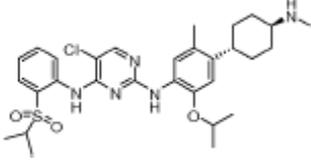
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
17	 <p>(cis,trans) 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.34-8.37 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 6.86-6.96 (d, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 3.34-3.53 (m, 1H), 2.15-2.91 (m, 12H), 1.94-1.97 (m, 4H), 1.23-1.72 (m, 20H); MS (ES ⁺): 654.8 (M+1) ⁺ .
18	 <p>(cis,trans) 5-cloro-N2-(4-[4-(2-dimetilamino-etilo amino)-ciclohexil]-2-isopropoxi-5-metil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.35-8.37 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 7.7--7.74 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 6.89-7.03 (d, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 3.30-3.60 (m, 5H), 3.01 (s, 6H), 2.81-2.84 (m, 1H), 1.25-2.30 (m, 24H); MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .
19	 <p>5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-N-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohex-1-enil]-benzamida</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.51-8.56 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.54--7.58 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 2.66-3.32 (m, 15H), 1.22-2.21 (m, 18H); MS (ES ⁺): 696.2 (M+1) ⁺ .
20	 <p>4-[4-(4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-ciclohexil]-piperazin-2-ona</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.34-8.36 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45--7.52 (m, 2H), 6.90-7.01 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.36-3.62 (m, 6H), 1.65-2.42 (m, 12H), 1.24-1.31 (m, 12H); MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .

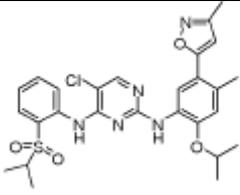
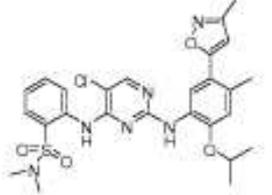
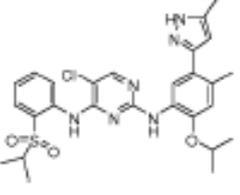
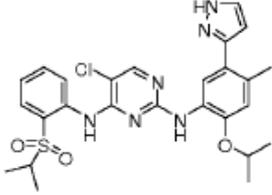
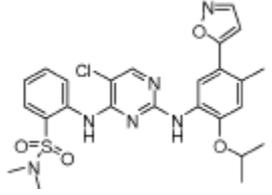
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
21	 <p data-bbox="252 593 901 683">5-cloro-N2-[4-(4-dimetilamino-ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 6.89-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 4H), 1.64-2.01 (m, 8H), 1.25-1.32 (m, 12H); MS (ES ⁺): 600.3 (M+1) ⁺ .
22	 <p data-bbox="252 907 901 974">5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(4-metilaminociclohexil)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.32-8.34 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.40-7.41 (d, 1H), 6.91-7.02 (d, 1H), 4.61-4.66 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 2.74-2.78 (d, 3H), 2.17-2.28 (m, 4H), 1.64-2.03 (m, 8H), 1.24-1.31 (m, 12H); MS (ES ⁺): 586.2 (M+1) ⁺ .
23	 <p data-bbox="252 1198 901 1265">5-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)benzamida</p>	MS (ES ⁺): 645.2 (M+1) ⁺
24	 <p data-bbox="252 1523 901 1590">5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(4-pirrolidin-1-ilciclohexil)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 6.88-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.16-3.20 (m, 2H), 2.77-2.96 (m, 1H), 1.22-2.35 (m, 28H); MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .
25	 <p data-bbox="252 1859 901 1937">5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-ciclohexil)-5-metil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 6.90-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.32-3.77 (m, 8H), 2.90-2.99 (m, 3H), 2.77-2.96 (m, 1H), 1.22-2.33 (m, 24H); MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .

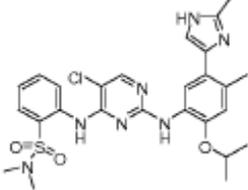
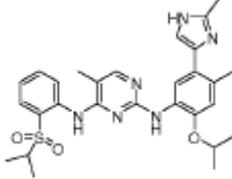
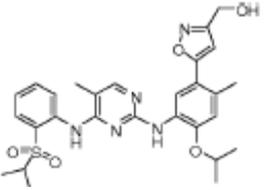
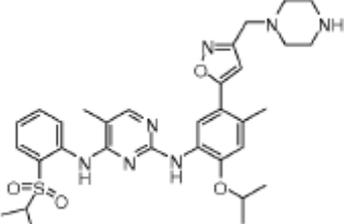
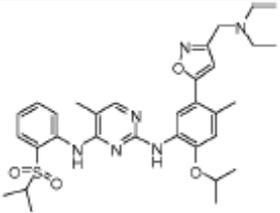
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
26	 <p data-bbox="252 600 900 680">5-(5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida</p>	<p data-bbox="922 353 1445 546">¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.44-8.46 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 8H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.81-2.87 (m, 5H), 2.16-2.20 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 12H); MS (ES⁺): 658.3 (M+1)⁺.</p>
27	 <p data-bbox="252 936 900 994">5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	<p data-bbox="922 716 1171 743">MS (ES⁺): 600.2 (M+1)⁺.</p>
28	 <p data-bbox="252 1234 863 1292">5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	<p data-bbox="922 1025 1171 1052">MS (ES⁺): 558.2 (M+1)⁺.</p>
29	 <p data-bbox="252 1554 863 1612">5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	<p data-bbox="922 1335 1171 1361">MS (ES⁺): 558.2 (M+1)⁺.</p>
30	 <p data-bbox="252 1897 836 1955">5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2(morfolinosulfonamido) fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	<p data-bbox="922 1644 1171 1671">MS (ES⁺): 601.2 (M+1)⁺.</p>

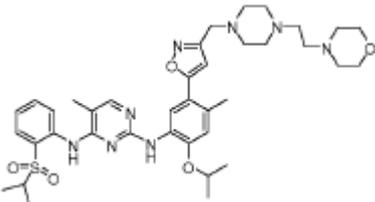
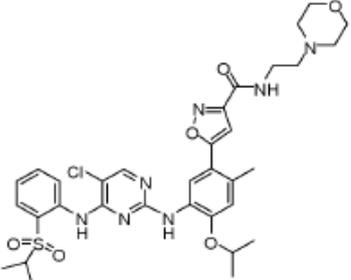
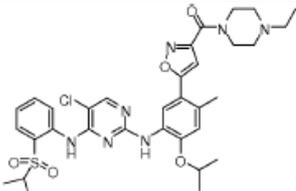
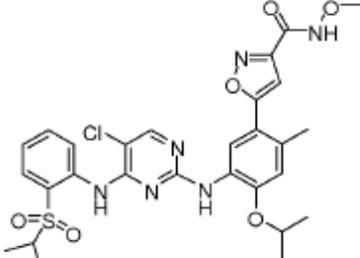
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
31	 <p data-bbox="256 577 815 638">2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida</p>	MS (ES ⁺): 537.3 (M+1) ⁺ .
32	 <p data-bbox="256 891 895 952">5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 600.3 (M+1) ⁺ .
33	 <p data-bbox="256 1176 879 1256">5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .
34	 <p data-bbox="256 1485 895 1570">5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .
35	 <p data-bbox="256 1825 847 1906">5-Metil-N2-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	1.10 (6H, d, J=5.7), 1.89 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.16 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.05 (2H, br), 3.49 (3H, br), 3.89 (3H, s), 4.72 (1H, br), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, br), 7.30 (1H, br), 7.41 (1H, br.s), 7.46 (1H, br.s), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J= 7.4), 7.95 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.79 (2H, br.s). MS (ES ⁺): 576.3 (M+1) ⁺ .

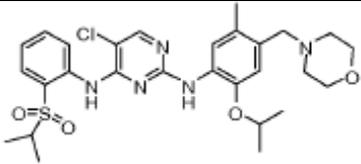
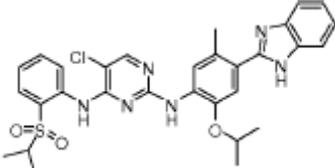
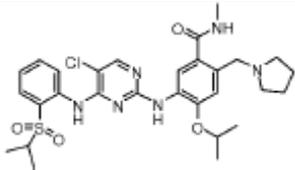
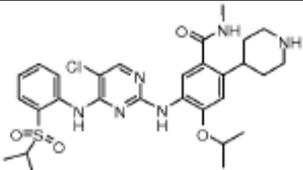
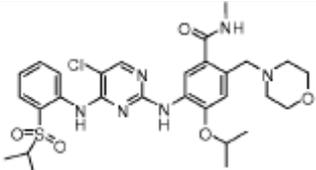
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
36	 <p>1-(5-(5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona</p>	1.10 (6H, d, J=5.7), 1.89 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.16 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.05 (2H, br), 3.49 (3H, br), 3.89 (3H, s), 4.72 (1H, br), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, br), 7.30 (1H, br), 7.41 (1H, br.s), 7.46 (1H, br.s), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J= 7.4), 7.95 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.79 (2H, br.s). MS (ES ⁺): 517.2 (M+1) ⁺ .
37	 <p>N2-{2-Isopropoxi-4-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1 H-pirazol-4-il]-fenil}-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	1.14 (6H, d, J=6.8), 1.25 (6H, d, J=6.0), 2.12 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.52 (superpuesta con DMSO), 3.14 (2H, muy amplia) 3.45 (1H, sep., J=6.8), 3.70 (4H, very br), 3.93 (2H, muy amplia), 4.6 (1 o 2H, br.S), 4.63 (1H, sept, J= 6.1), 6.99 (1H, s), 7.23 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.78 (2H, m)7.91 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.33 (1H, br.s), perdida anilino NH. MS (ES ⁺): 634.3 (M+1) ⁺ .
38	 <p>N2-(5-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropilo sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	1.06 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (6H, s), 2.19 (2H, br.m), 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.39 (1H, m), 4.39 (2H, t, J=6.1), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 6.86 (1H, d, J=8.5), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.48 (1H, br.m)7.74 (1H, br.d, J=6.4), 7.84 (2H, br.s), 8.05 (1H, br.s), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 633.8 (M+1) ⁺ .
39	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	1.06 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (6H, s), 2.19 (2H, br.m), 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.39 (1H, m), 4.39 (2H, t, J=6.1), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 6.86 (1H, d, J=8.5), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.48 (1H, br.m)7.74 (1H, br.d, J=6.4), 7.84 (2H, br.s), 8.05 (1H, br.s), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 630.8 (M+1) ⁺ .
40	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	1.08 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.59 (4H, br), 3.78 (4H, br), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 7.02 (1H, br.s), 7.07 (1H, s),7.24 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.49 (1H, br.s), 7.75 (1H, br.d, J=6.8), 7.81 (1H, br.s), 7.86 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.76 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 617.8 (M+1) ⁺ .

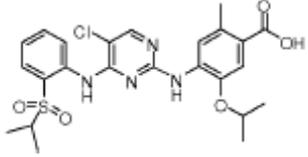
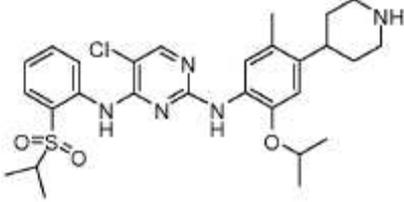
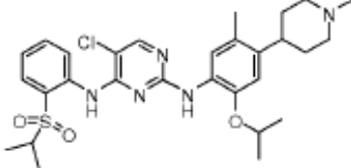
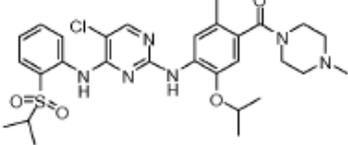
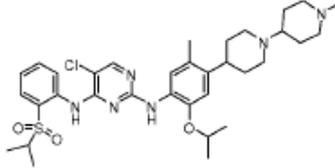
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
41	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	1.12 (6H, d, J=6.7), 1.31 (6H, d, J=6.0), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H,s), 3.25 (4H, br.s), 3.39 (1H, sept, J=6.8), 3.75 (4H, br.t, J=5.1), 4.68 (1H, sep., J=6.1), 6.90 (1H, d, J=9.0), 6.98 (1H, s), 7.01 (1H, br.s), 7.11 (1H, br.s), 7.44 (1H, s), 7.47 (1H,s) 7.70 (1H, d, J=7.7), 7.92 (1H, s) 8.04 (1H, s), 8.23 (1H, br.s), 8.90 (1H, br.s), 8.94 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 616.8 (M+1) ⁺ .
42	 <p>N2-(5-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p> <p>Diamina</p>	MS (ES ⁺): 660.8 (M+1) ⁺ .
43	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	1.13 (6H, d, J=6.8), 1.32 (6H, d, 6.0), 20.9 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.76 (3H, br.s), 3.1 (4H, very br.), 3.38 (sobrepuesta con H ₂ O), 3.40 (1H, sept, J=6.8), 4.36 (1H, very br), 4.70 (1H, sept, J=6.0), 6.60 (1H, d, J=4.7), 6.73 (1H, s), 7.00 (3h, br) 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J=1.8, 7.5), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=5.1), 8.31 (1H, br.d, J=7.6), 8.91 (1H, s). 630.8 (M+1) ⁺ .
44	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(metilamino)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 586.3 (M+1) ⁺
45	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 586.3 (M+1) ⁺

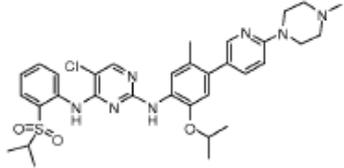
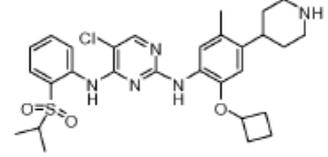
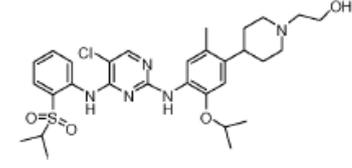
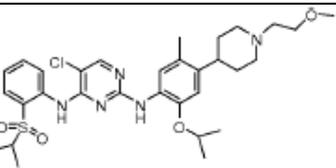
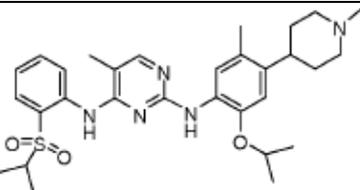
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
46	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	<p>1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.15 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (2H, m), 6.96 (1H, s), 6.18 (1H, s), 4.68 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.26 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 556.2 (M+1)⁺.</p>
47	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	<p>1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.20 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.97 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (2H, m), 7.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 4.74 (1H, m), 2.68 (6H, s), 2.43 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz). MS (ES⁺): 557.2 (M+1)⁺.</p>
48	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	<p>1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.29 (1H, s), 8.13 (1H, bs), 7.97 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.75 (1H, s), 7.35 (2H, m), 7.09 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.80 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.36 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 555.2 (M+1)⁺.</p>
49	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(1H-pirazol-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	<p>1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.27 (1H, s), 8.20 (1H, bs), 7.90 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.81 (1H, bs), 7.67 (1H, s), 7.37 (2H, bs), 7.08 (1H, s), 6.45 (1H, s), 4.76 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.41 (3H, s), 1.35 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 541.2 (M+1)⁺.</p>
50	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-(isoxazol-5-il)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	<p>1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.31 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.03 (1H, bs), 7.92 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.17 (2H, bs), 6.99 (1H, s), 6.34 (1H, s), 4.69 (1H, m), 2.64 (6H, s), 2.39 (3H, s), 1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz). MS (ES⁺): 543.2 (M+1)⁺.</p>

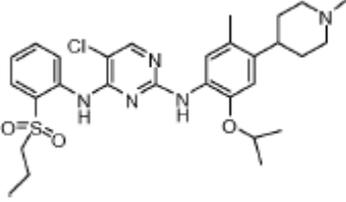
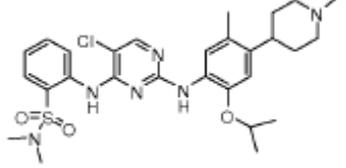
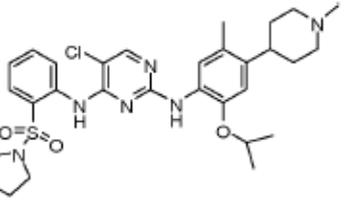
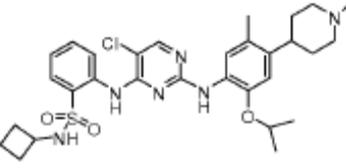
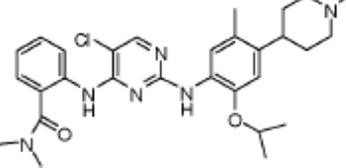
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
51	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	<p>1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.18 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.29 (2H, bs), 7.21 (2H, bs), 7.00 (1H,s), 4.68 (1H, m), 2.65 (6H, s), 2.58 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz). MS (ES⁺): 556.2 (M+1)⁺.</p>
52	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	<p>1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.10 (1H, bs), 7.90 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, s), 7.48 (1H, bs), 7.36 (2H, bs), 7.12 (1H,s), 4.70 (1H, m), 3.39 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.34 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.24 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 535.2 (M+1)⁺.</p>
53	 <p>(5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)isoxazol-3-il)metanol</p>	<p>1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.39 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.19 (1H, bs), 7.10 (1H, bs), 6.97 (1H, s), 6.29 (1H,s), 4.78 (1H, m), 4.66 (2H, s), 3.39 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.41 (6H, d, J = 5.6 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 552.6 (M+1)⁺.</p>
54	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-((piperazin-1-il)metil)isoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	<p>1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.98 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.88 (1H, s), 6.25 (1H,s), 4.67 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.22 (1H, m), 3.03 (4H, bs), 2.61 (4H, bs), 2.35 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.30 (6H, d, J = 5.6 Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 620.8 (M+1)⁺.</p>
55	 <p>N2-(5-(3-((dietilamino)metil)isoxazol-5-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	<p>1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.90 (1H, s), 6.47 (1H,s), 4.69 (1H, m), 4.19 (2H, s), 3.24 (1H, m), 3.00 (4H, bs), 2.38 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.22 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 607.8 (M+1)⁺.</p>

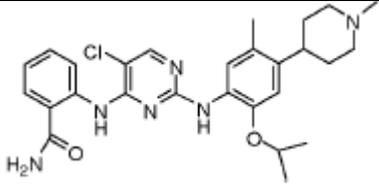
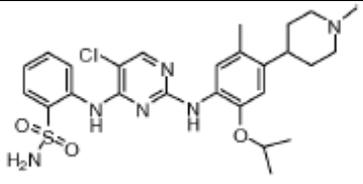
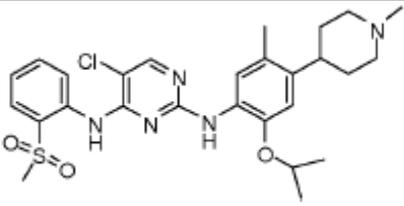
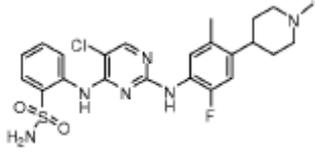
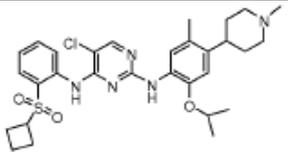
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
56	 <p data-bbox="255 593 869 683">N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-((4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)metil)isoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	<p data-bbox="925 353 1449 571">1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.28 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.87 (1H, s), 6.25 (1H,s), 4.66 (1H, m), 3.61 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.21 (1H, m), 2.34-2.59 (12H, m), 2.35 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 733.4 (M+1)⁺.</p>
57	 <p data-bbox="255 1041 877 1120">5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-N-(2-morfolinoetil)isoxazole-3-carboxamida</p>	<p data-bbox="925 712 1449 929">1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.33 (1H, s), 8.17 (1H, bs), 7.93 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.91 (1H, s), 7.37-7.39 (2H, m), 7.17 (1H, s), 6.83 (1H, s), 4.84 (1H, m), 4.11 (2H, dd, J = 2.8 y 12.8 Hz) 3.83-3.88 (4H, m), 3.70 (2H, d, J = 12.4 Hz), 3.42-3.48 (3H, m), 3.21 (2H, m), 2.54 (3H, s), 1.36 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 698.2 (M+1)⁺.</p>
58	 <p data-bbox="255 1377 893 1456">(5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)isoxazol-3-il)(4-etilpiperazin-1-il)metanona</p>	<p data-bbox="925 1153 1449 1344">1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.33 (1H, s), 8.12 (1H, bs), 7.93 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35-7.44 (2H, m), 7.15 (1H, s), 6.76 (1H, s), 4.85 (1H, m), 3.66-3.76 (4H, m) 3.38-3.43 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.54 (3H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.37 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 682.3 (M+1)⁺.</p>
59	 <p data-bbox="255 1803 829 1881">5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-N-metoxiisoxazole-3-carboxamida</p>	<p data-bbox="925 1494 1449 1657">1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.17 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.02 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.21 (1H, bs), 7.12 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.71 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.39 (3H, s), 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 615.1 (M+1)⁺.</p>

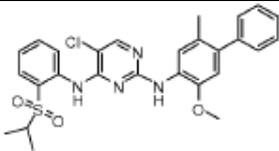
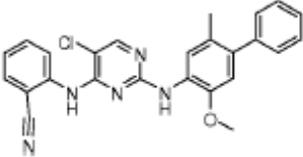
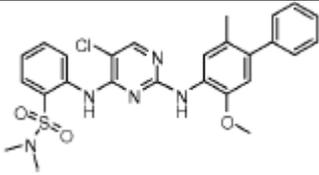
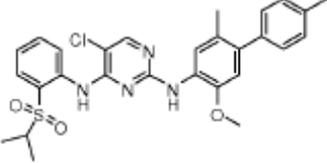
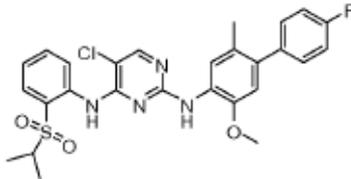
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
60	 <p>5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetilfenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	<p>1H NMR (400 MHz, CDCl3) 10.35(s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.70-4.63 (br, 1H), 4.30-4.18 (br, 2H), 4.15-4.10 (br, 2H), 4.00-3.97 (br, 2H), 3.52-3.46 (br, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95-2.84 (br, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (d, 12H). MS (ES⁺): 574.2 (M+1)⁺.</p>
61	 <p>N2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	<p>1H NMR (400 MHz, CDCl3) 10.43 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.40-7.37 (, 3H), 4.46-4.43 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.15 (d, 6H). MS (ES⁺): 591.2 (M+1)⁺.</p>
62	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(pirrolidin-1-il)metil)benzamida</p>	<p>MS (ES⁺): 601.2 (M+1)⁺.</p>
63	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piperidin-4-il)benzamida</p>	<p>1H NMR: (DMSO-d6 + trazas de D2O): δ 8.46(d,1H); 8.30(s,1H); 7.83(s,1H); 7.8 1 (s,1H); 7.5 8(t,1); 7.33(t,1H); 6.88(s,1H); 4.65(m,1H); 3.37 (m,1H); 3.35(d,2H); 3.18 (m,1H); 2.98(m,2H); 2.65 (s,3H); 1.90(d,2H); 1.84(m,2H); 1.28 (d,6H); 1.17(d,6H). MS (ES⁺): 602.2 (M+1)⁺.</p>
64	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(morfolinometil)benzamida</p>	<p>1H NMR: (DMSO-d6 + trazas de D2O): δ 8.48(d,1H); 8.36(s,1H); 8.27(s,1H); 7.82(dd,1H); 7.52 (m,1H); 7.36(d,1H); 7.33 (s,1H); 4.76(m,1H); 4.39 (s, 2H); 4.01 (d,2H); 3.70 (t,2H); 3.44 (m,1H); 3.36(d,2H); 3.19 (t,2H); 2.66(s, 3H); 1.30 (d,6H); 1.18(d,6H).MS (ES⁺): 617.2 (M+1)⁺.</p>

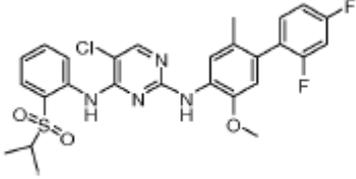
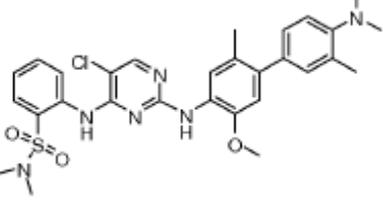
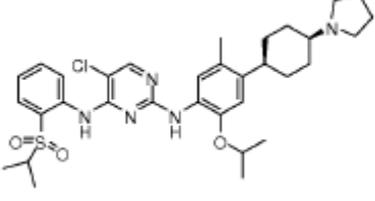
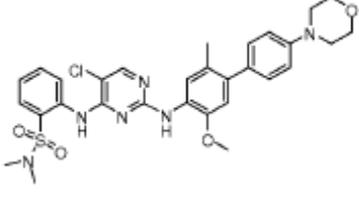
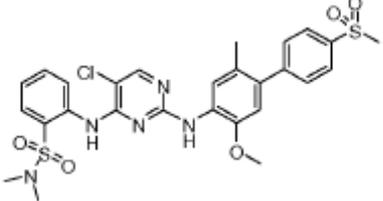
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
65	 <p>ácido 4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilbenzoic</p>	(TFA sal, CD ₃ OD) δ 8.44 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H, oscurecido parcialmente por pico de CD ₃ OD), 2.36 (s, 3H), 1.41 (d, 6H), 1.31 (d, 6H). MS (ES ⁺): 519.1 (M+1) ⁺ .
66	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	(Sal de HCl, DMSO-d6 + trazas de D2O) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 3H), 3.10-2.91 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.22 (d, 6H), 1.13 (d, 6H). MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
67	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	(Sal de HCl, DMSO-d6 + trazas de D2O) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 4H), 1.19 (d, 6H), 1.11 (d, 6H). MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .
68	 <p>(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
69	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .

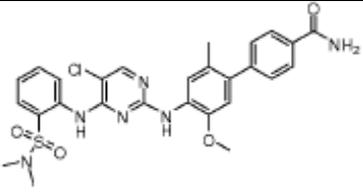
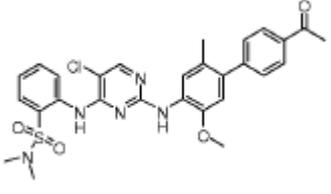
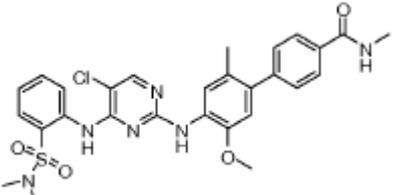
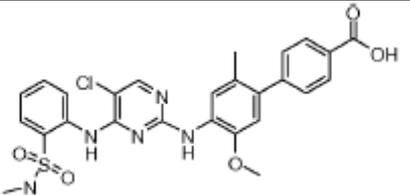
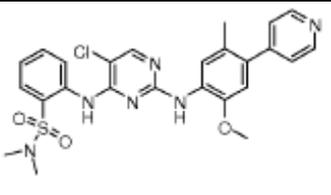
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
70	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 650.3 (M+1) ⁺ .
71	 <p>5-cloro-N2-(2-ciclobutoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 570.2 (M+1) ⁺ .
72	 <p>2-[4-(4-(5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)fenilamino]pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol</p>	MS (ES ⁺): 602.2 (M+1) ⁺ .
73	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 616.3 (M+1) ⁺ .
74	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (sal de HCl sal, DMSO-d6 + trazas de D2O, 400 MHz) 8.04 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 552.7 (M+1) ⁺ .

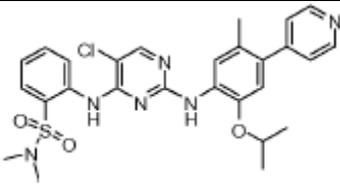
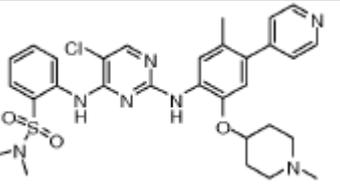
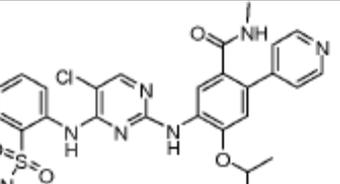
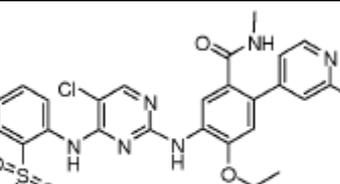
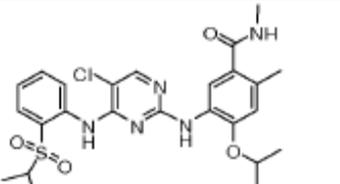
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
75	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(propilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (sal de HCl, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.19 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 0.82 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .
76	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida</p>	¹ H NMR (Sal de HCl, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 573.1 (M+1) ⁺ .
77	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (Sal de HCl, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.13 (m, 6H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 573.1 (M+1) ⁺ .MS (ES ⁺): 599.3 (M+1) ⁺ .
78	 <p>5-cloro-N4-(2-(ciclobutilaminosulfonyl)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (Sal de HCl, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.17 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.91 (m, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 599.3 (M+1) ⁺ .
79	 <p>2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida</p>	¹ H NMR (Sal de HCl, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 537.3 (M+1) ⁺ .

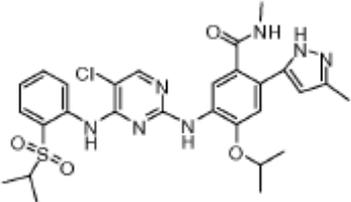
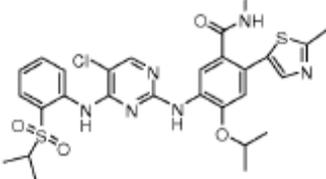
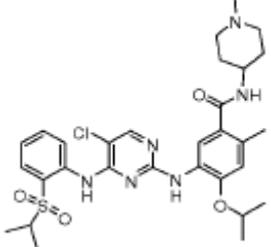
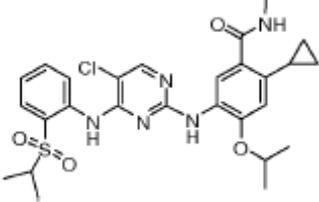
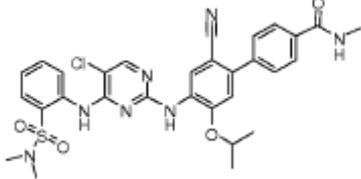
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
80	 <p>2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino) benzamida</p>	¹ H NMR (Sal de HCl, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.28 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 509.2 (M+1) ⁺ .
81	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (Sal de HCl, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 545.2 (M+1) ⁺ .
82	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (Sal de HCl, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 544.2 (M+1) ⁺ .
83	 <p>5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (Sal de HCl, DMSO-d6, 400 MHz) 9.61 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 2H). MS (ES ⁺): 505.2 (M+1) ⁺ .
84	 <p>5-cloro-N4-(2-(ciclobutilsulfonyl)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	¹ H NMR (Sal de HCl, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 6H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 584.2 (M+1) ⁺ .

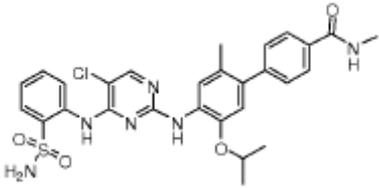
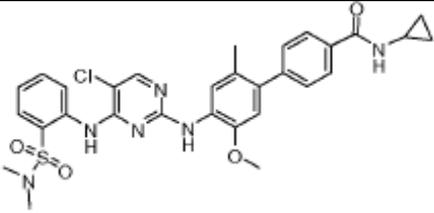
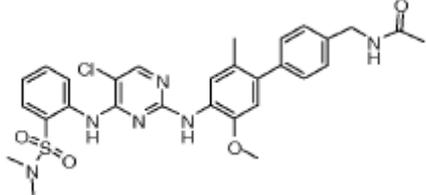
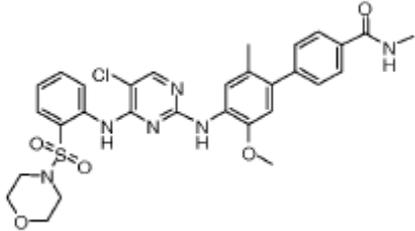
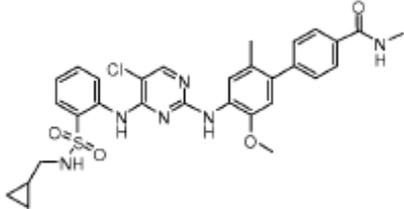
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
85	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-fenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 523.2 (M+1) ⁺ .
86	 <p>5-cloro-N4-(2-cianofenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-fenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 442.1 (M+1) ⁺ .
87	 <p>2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 524.1 (M+1) ⁺ .
88	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-metilfenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 537.0 (M+1) ⁺ .
89	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-fluorofenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 541.1 (M+1) ⁺ .

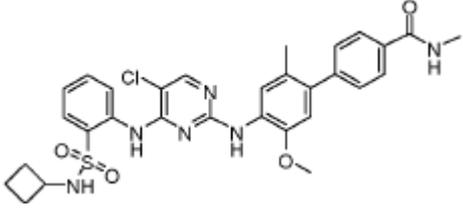
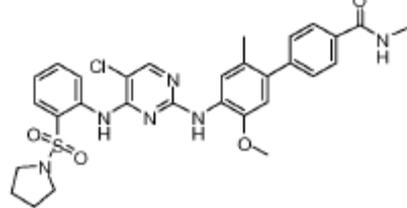
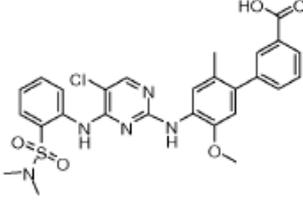
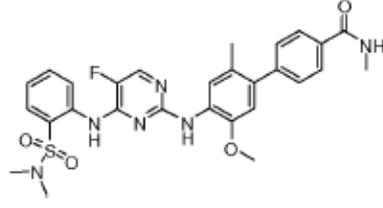
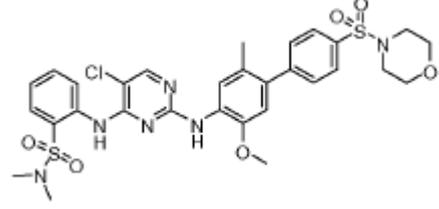
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
90	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(2,4-difluorofenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 559.0 (M+1) ⁺ .
91	 <p>2-(5-cloro-2-(4'-(dimetilamino)-5-metoxi-2,3'-dimetilbifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .
92	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .
93	 <p>2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-morfolinobifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 609.2 (M+1) ⁺ .
94	 <p>2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 602.1 (M+1) ⁺ .

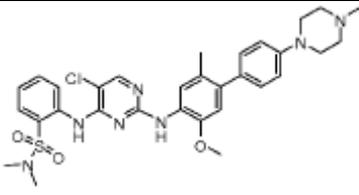
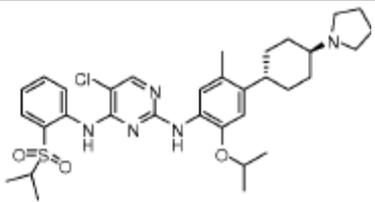
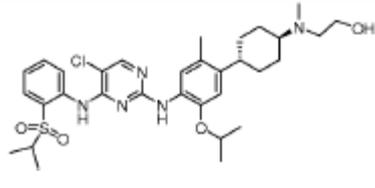
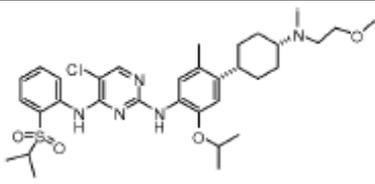
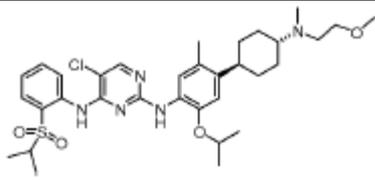
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
95	 <p>4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 567.2 (M+1) ⁺ .
96	 <p>2-(2-(4'-acetil-5-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 566.2 (M+1) ⁺ .
97	 <p>4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .
98	 <p>ácido 4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico</p>	MS (ES ⁺): 568.1 (M+1) ⁺ .
99	 <p>2-(5-cloro-2-(2-metoxi-5-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 525.1 (M+1) ⁺ .

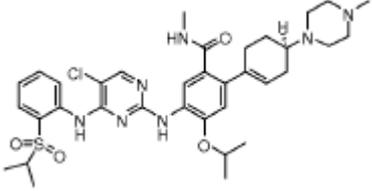
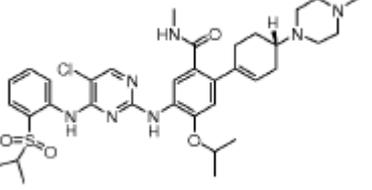
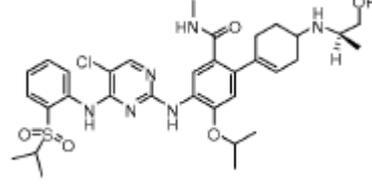
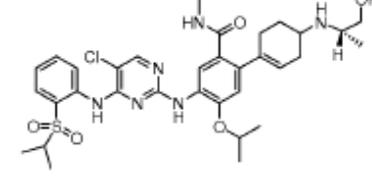
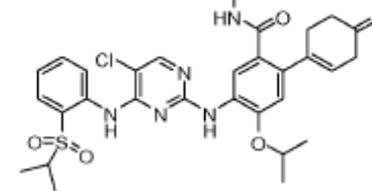
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
100	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 553.2 (M+1)
101	 <p>2-(5-cloro-2-(5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 608.2 (M+1) ⁺ .
102	 <p>5-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piridin-4-il)benzamida</p>	MS (ES ⁺): 596.2 (M+1) ⁺ .
103	 <p>5-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(2-fluoropiridin-4-il)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida</p>	MS (ES ⁺): 614.2 (M+1) ⁺ .
104	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N,2-dimetilbenzamida</p>	MS (ES ⁺): 532.0 (M+1) ⁺ .

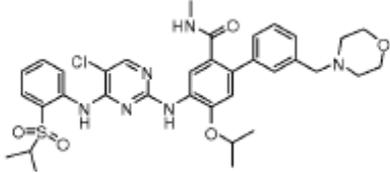
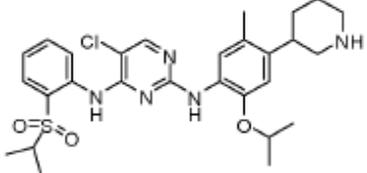
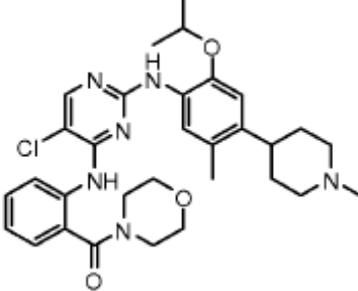
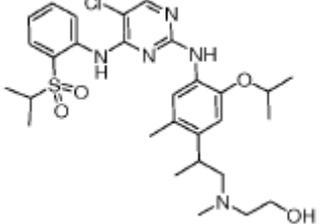
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
105	 <p data-bbox="252 600 900 658">5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida</p>	MS (ES ⁺): 598.2 (M+1) ⁺ .
106	 <p data-bbox="252 913 900 972">5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(2-metilthiazol-5-il)benzamida</p>	MS (ES ⁺): 615.2 (M+1) ⁺ .
107	 <p data-bbox="252 1294 900 1352">5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida</p>	MS (ES ⁺): 615.2 (M+1) ⁺ .
108	 <p data-bbox="252 1630 900 1688">5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-isopropoxi-N-metilbenzamida</p>	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
109	 <p data-bbox="252 1944 900 2002">4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2'-ciano-5'-isopropoxi-N-metilbifenil-4-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 620.2 (M+1) ⁺ .

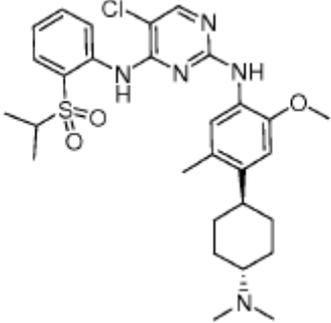
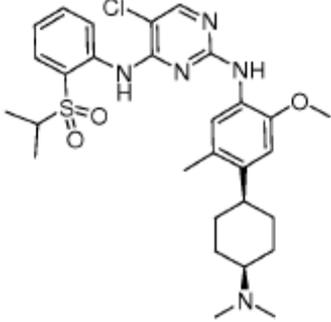
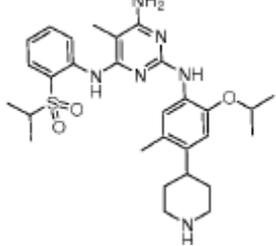
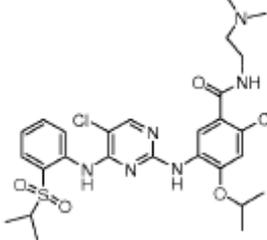
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
110	 <p>5-cloro-N4-(2-(sulfonilamino)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(3-metil-4-(metilacetamidofenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .
111	 <p>4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-Nciclopropil-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 607.2 (M+1) ⁺ .
112	 <p>N-((4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)metil)acetamida</p>	MS (ES ⁺): 595.2 (M+1) ⁺ .
113	 <p>5-cloro-N4-(2-(morfolinosulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-(metilacetamidofenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 623.2 (M+1) ⁺ .
114	 <p>4'-(5-cloro-4-(2-(N-(ciclopropilmetil) sulfamoil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 607.1 (M+1) ⁺ .

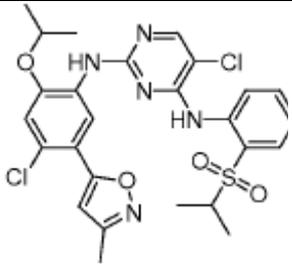
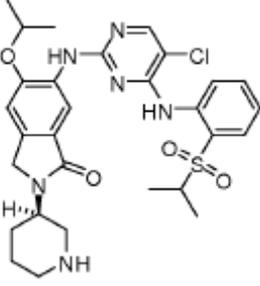
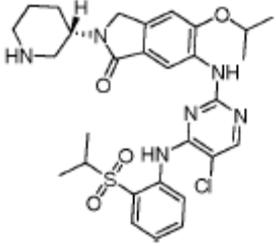
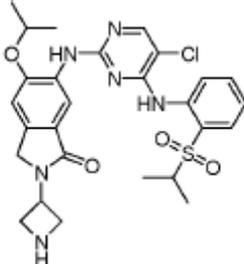
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
115	 <p>4'-(5-cloro-4-(2-(N-ciclobutilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 607.1 (M+1) ⁺ .
116	 <p>5-cloro-N4-(2-(pirrolidinosulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-acetamidometilfenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 607.2 (M+1) ⁺ .
117	 <p>ácido 4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-3-carboxílico</p>	MS (ES ⁺): 568.1 (M+1) ⁺ .
118	 <p>4'-(4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 565.2 (M+1) ⁺ .
119	 <p>2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 673.2 (M+1) ⁺ .

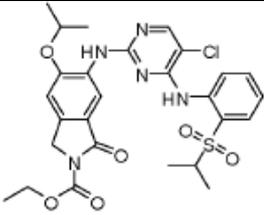
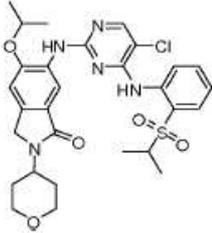
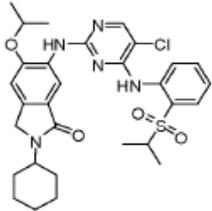
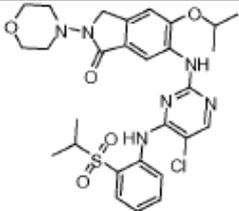
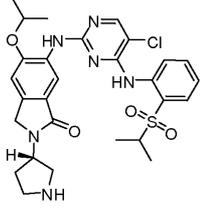
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
120	 <p>2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(4-metilpiperazin-1-il)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 622.2 (M+1) ⁺ .
121	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .
122	 <p>2-(N-((1r,4r)-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)ciclohexil)-N-metilamino)etanol</p>	MS (ES ⁺): 630.3 (M+1) ⁺ .
123	 <p>N2-(4-((1s,4s)-4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .
124	 <p>N2-(4-((1r,4r)-4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .

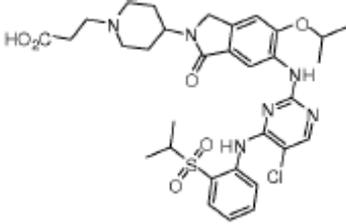
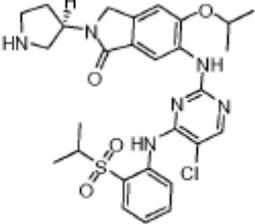
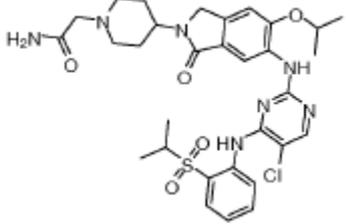
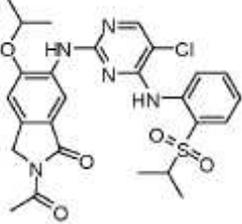
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
125	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)benzamida</p>	MS (ES ⁺): 696.3 (M+1) ⁺ .
126	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((S)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)benzamida</p>	MS (ES ⁺): 696.3 (M+1) ⁺ .
127	 <p>2-(4-((R)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)ciclohex-1-enil)-5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida</p>	MS (ES ⁺): 671.3 (M+1) ⁺ .
128	 <p>2-(4-((S)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)ciclohex-1-enil)-5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida</p>	MS (ES ⁺): 671.3 (M+1) ⁺ .
129	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(4-oxociclohex-1-enil)benzamida</p>	MS (ES ⁺): 612.2 (M+1) ⁺ .

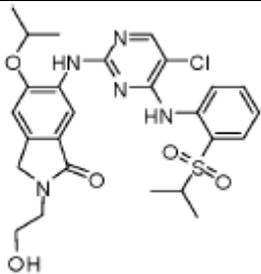
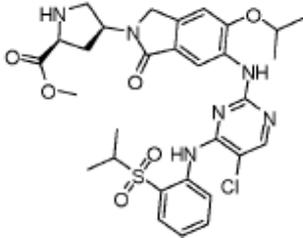
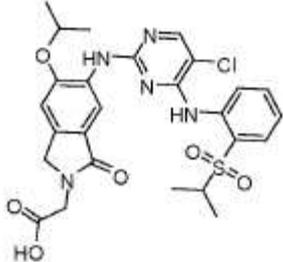
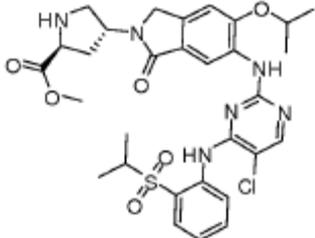
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
130	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-(Nmetilcarboxamido)-4-(3-metil-4-(3-morfolinometil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 693.3 (M+1) ⁺ .
131	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl) fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
132	 <p>(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona</p>	MS (ES ⁺): 579.1 (M+1) ⁺ .
133	 <p>2-((2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil) propil)(metil)amino)etanol</p>	MS (ES ⁺): 590.1 (M+1) ⁺ .

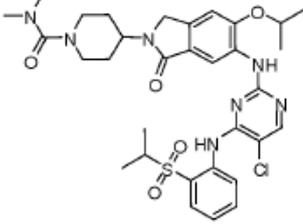
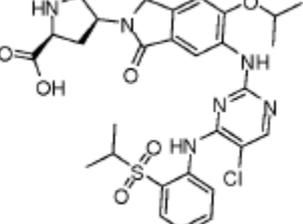
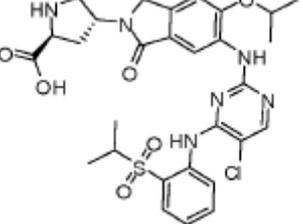
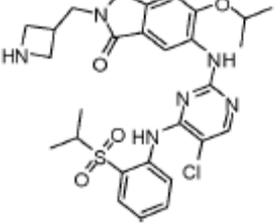
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
134	 <p data-bbox="252 719 900 775">5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 572.1 (M+1) ⁺ .
135	 <p data-bbox="252 1164 900 1220">5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 572.1 (M+1) ⁺ .
136	 <p data-bbox="252 1541 791 1597">N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4,6-triamina</p>	MS (ES ⁺): 552.7 (M+1) ⁺ .
137	 <p data-bbox="252 1915 887 1971">5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-isopropoxibenzamida</p>	MS (ES ⁺): 610.0 (M+1) ⁺ .

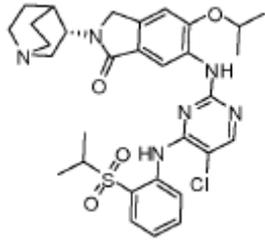
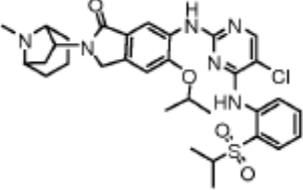
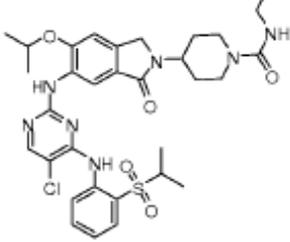
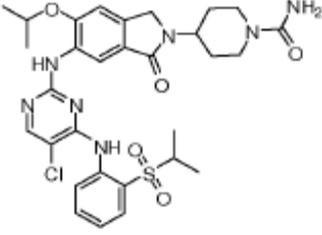
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
138	 <p>5-cloro-N2-(4-cloro-2-isopropoxi-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 577.5 (M+1) ⁺ .
139	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((R)-piperidin-3-il)isoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 599.2 (M+1) ⁺ .
140	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-piperidin-3-il)isoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 599.2 (M+1) ⁺ .
141	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(acetidin-3-il)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 571.2 (M+1) ⁺ .

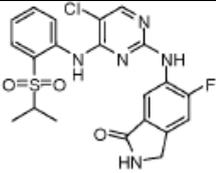
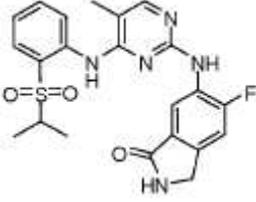
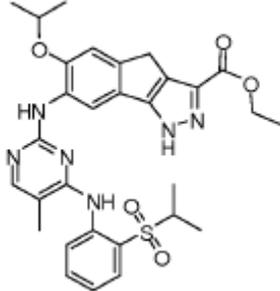
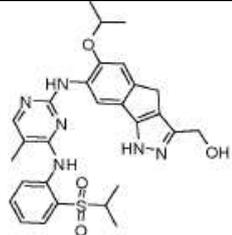
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
142	 <p data-bbox="252 600 900 658">Etil 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-carboxilato</p>	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
143	 <p data-bbox="252 958 887 1016">6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5-isopropoxiisindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 600.2 (M+1) ⁺ .
144	 <p data-bbox="252 1294 900 1352">6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-2-ciclohexil-5-isopropoxi-isindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 598.2 (M+1) ⁺ .
145	 <p data-bbox="252 1630 893 1688">6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-morfolino-isindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
146	 <p data-bbox="252 1953 887 2011">6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-pirrolidin-3-il)isindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺ .

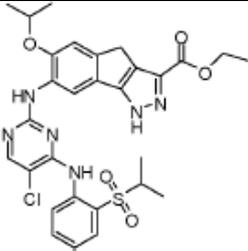
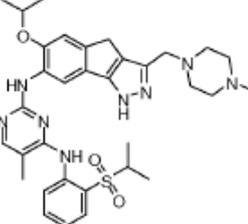
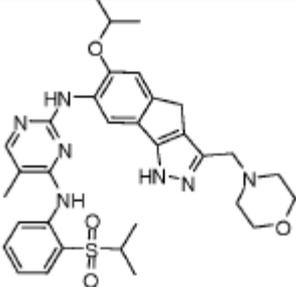
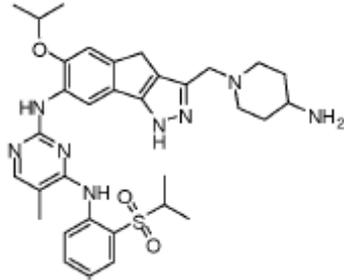
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
147	 <p>Ácido 3-(4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-1-il)propanoico</p>	MS (ES ⁺): 671.2 (M+1) ⁺ .
148	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((R)-pirrolidin-3-il)isoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺ .
149	 <p>2-[4-(6-(5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil-amino]-pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	MS (ES ⁺): 656.2 (M+1) ⁺ .
150	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-acetil-5-isopropoxiisoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .

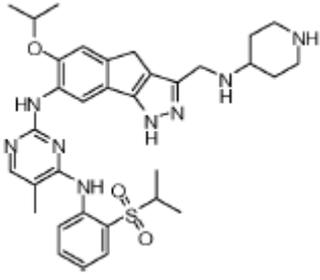
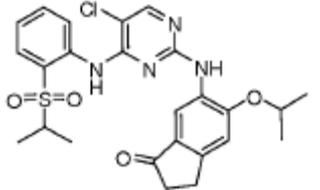
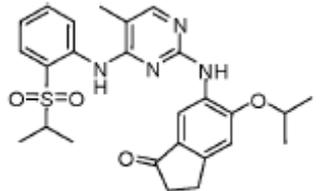
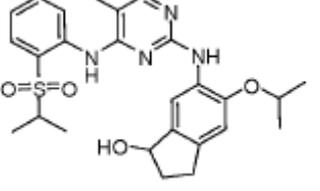
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
151	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(2-hidroxi-etil)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 560.2(M+1) ⁺ .
152	 <p>(2S,4S)-metil 4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato</p>	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
153	 <p>Ácido 2-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)acético</p>	MS (ES ⁺): 574.1 (M+1) ⁺ .
154	 <p>2S,4R)-metil 4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato</p>	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .

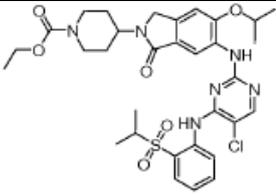
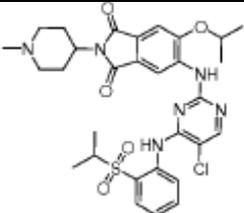
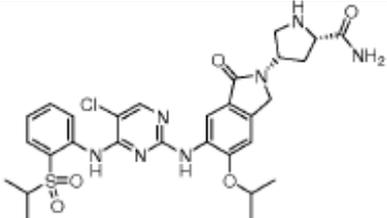
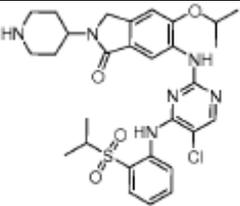
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
155	 <p>dimetilamida del ácido 4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)fenilamino]pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico</p>	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.29 (s, 1H), 8.26 (br, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 3H), 2.88 (s, 6H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.36 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); ESMS m/z 670.2 (M + H) ⁺ .
156	 <p>ácido (2S,4S)-4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico</p>	MS (ES ⁺): 629.2 (M+1) ⁺ .
157	 <p>ácido (2S,4R)-4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico</p>	MS (ES ⁺): 629.2 (M+1) ⁺ .
158	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-((acetidin-3-il)metil)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺ .

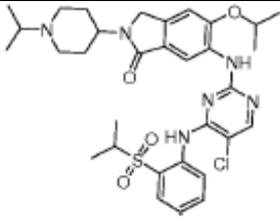
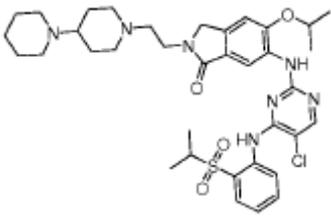
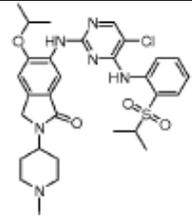
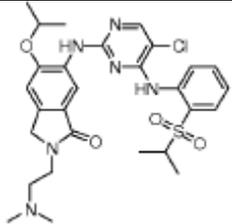
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
159	 <p data-bbox="252 636 890 689">6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-quinuclidin-3-il)isoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 625.2 (M+1) ⁺ .
160	 <p data-bbox="252 954 890 1032">6-(5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 639.2 (M+1) ⁺ .
161	 <p data-bbox="252 1413 858 1491">4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)-N-etilpiperidina-1-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 670.3 (M+1) ⁺ .
162	 <p data-bbox="252 1805 826 1883">4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-1-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 642.1 (M+1) ⁺ .

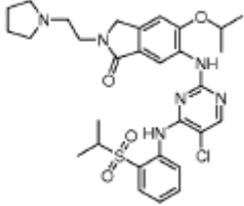
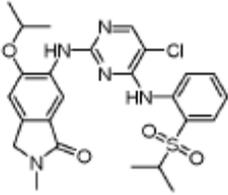
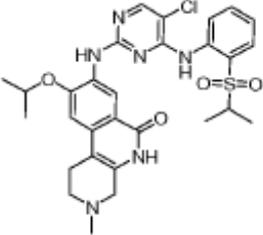
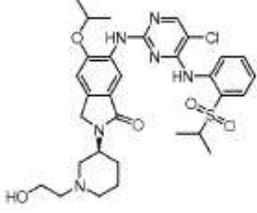
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
163	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-fluoroisindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 476.1 (M+1) ⁺ .
164	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-5-fluoroisindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 456.1 (M+1) ⁺ .
165	 <p>Etilo 7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazole-3-carboxilato</p>	MS (ES ⁺): 591.2 (M+1) ⁺ .
166	 <p>(7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno [1,2-c]pirazol-3-il)metanol</p>	MS (ES ⁺): 549.2 (M+1) ⁺ .

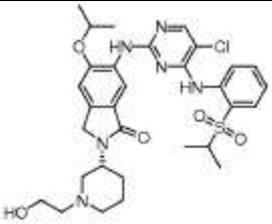
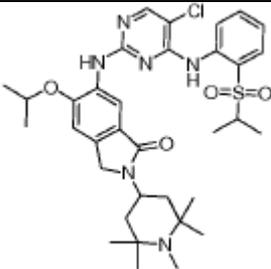
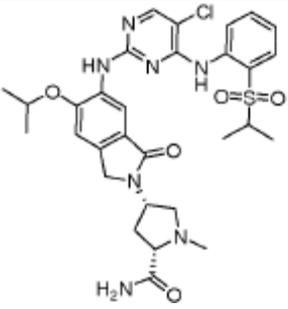
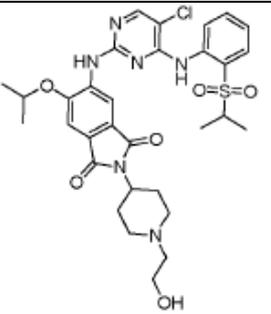
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
167	 <p data-bbox="252 645 850 723">Etilo 7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazole-3-carboxilato</p>	MS (ES ⁺): 611.2 (M+1) ⁺ .
168	 <p data-bbox="252 1025 890 1104">N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .
169	 <p data-bbox="252 1473 898 1552">N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-(morfolinometil) indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 618.3 (M+1) ⁺ .
170	 <p data-bbox="252 1910 898 1989">N2-(3-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .

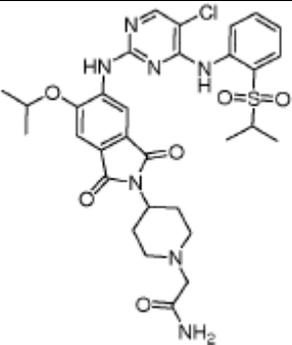
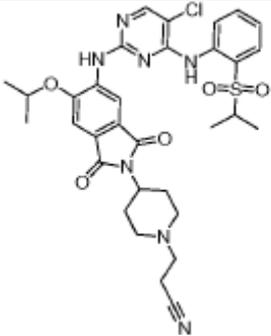
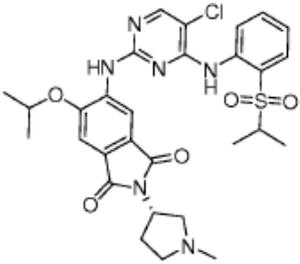
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
171	 <p data-bbox="252 660 774 750">N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-((piperidin-4-ilamino)metil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .
172	 <p data-bbox="252 1008 885 1075">6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxiinden-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 515.1 (M+1) ⁺ .
173	 <p data-bbox="252 1332 885 1400">6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxiinden-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 495.2 (M+1) ⁺ .
174	 <p data-bbox="252 1646 821 1713">6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilo pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxi-1H-inden-1-ol</p>	MS (ES ⁺): 497.2 (M+1) ⁺ .

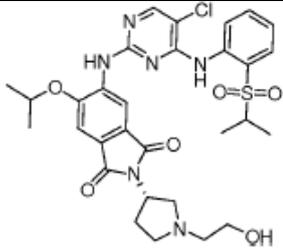
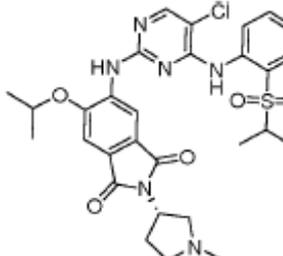
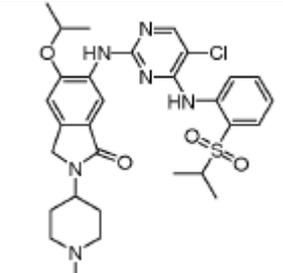
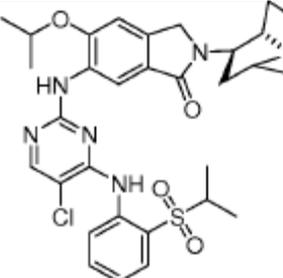
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
175	 <p data-bbox="252 589 882 667">etiléster del ácido 4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="922 353 1445 409">¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ con trazas de D₂O) δ 8.55 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14</p> <p data-bbox="922 443 1445 499">(s, 1H), 7.82 (dd,1H), 7.74 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.39</p> <p data-bbox="922 533 1445 589">(s, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.92 (m 2H), 1.76 (m, 2H), 1.68</p> <p data-bbox="922 622 1445 678">(m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.17 (d, 6H); MS m/z 671 (M+1).</p>
176	 <p data-bbox="252 1008 850 1086">5-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindole-1,3-diona</p>	<p data-bbox="922 761 1445 817">¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ con trazas de D₂O) δ 8.44 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.87</p> <p data-bbox="922 851 1445 907">(dd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.91(m, 2H), 4.25(m, 2H),</p> <p data-bbox="922 940 1445 996">3.51 (m, 3H), 3.10(m, 2H), 2.77(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.35(d, 6H), 1.13(d, 6H);</p> <p data-bbox="922 1030 1121 1052">MS m/z 627 (M+1).</p>
177	 <p data-bbox="252 1444 893 1523">(2S, 4S)-4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2-carboxamida</p>	<p data-bbox="922 1182 1445 1238">¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ con trazas de D₂O) δ 8.47(d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07</p> <p data-bbox="922 1272 1445 1328">(s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.31(t, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.43</p> <p data-bbox="922 1361 1445 1417">(dd, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m,1H), 2.63 (m, 1H), 2.28 (m, 1H),</p> <p data-bbox="922 1451 1393 1473">1.22 (d, 6H), 1.10 (d, 6H); MS m/z 628 (M+1).</p>
178	 <p data-bbox="252 1803 882 1859">6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>	<p data-bbox="922 1563 1445 1675">¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.60-9.50 (br, 1H), 9.34-9.21 (br, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71</p> <p data-bbox="922 1709 1445 1765">(m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62</p> <p data-bbox="922 1798 1445 1854">(m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.41 (d, 6H),</p> <p data-bbox="922 1888 1337 1910">2.30 (d, 6H); ESMS m/z 599.2 (M + H+).</p>

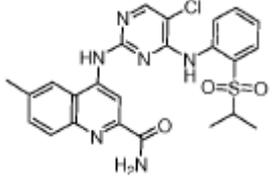
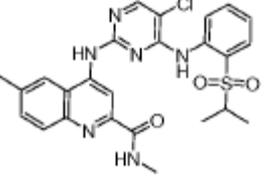
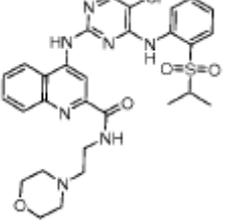
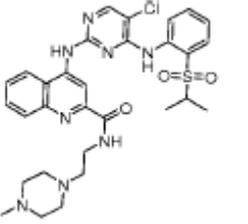
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
179	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 641.3 (M+1) ⁺ .
180	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(2-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)etil)isoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 710.3 (M+1) ⁺ .
181	 <p>6-(5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>	¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6 con trazas de D2O) δ 8.46 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.74(t, 1H), 7.36(t,1H), 7.33(s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.41(s, 2H), 4.29(m, 1H), 3.65(m, 2H), 3.44(m, 1H), 3.17(t, 2H), 2.79(s, 3H), 2.07(m, 2H), 1.98(d, 2H), 1.28(d, 6H), 1.14(d, 6H); MS m/z 613 (M+1).
182	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil) piperidin-4-il)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona</p>	8.60(d,1H), 8.33(s,1H); 8.20 (s,1H); 7.82(dd,1H); 7.77(dt, 1H); 7.35(s, 1H); 7.33(t,1H); 4.76 (m, 1H); 4.44(s,2H); 3.88 (t, 2H); 3.40 (m, 3H); 2.87 (s, 6H); 1.30 (d, 6H); 1.16 (d, 6H).). MS (ES ⁺): 587.2 (M+1) ⁺ .

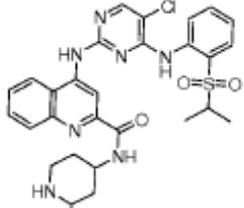
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
183	 <p data-bbox="252 600 900 678">6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	<p data-bbox="922 353 1445 409">8.60(d,1H); 8.32(s,1H); 8.20 (s, 1H); 7.83(dd,1H); 7.78 (dt,1H); 7.35</p> <p data-bbox="922 443 1445 499">(s,1H); 7.31(t,1H); 4.76(m,1H); 4.46 (s,2 H); 3.87 (t,2H); 3.63 (m,2H); 3.48 (m,1H);</p> <p data-bbox="922 533 1445 589">3.09 (m,2H); 2.05 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.30(d,6H); 1.17(d,6H). MS (ES⁺):</p> <p data-bbox="922 622 1066 656">613.2 (M+1)⁺.</p>
184	 <p data-bbox="252 969 900 1025">6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilisoindolin-1-ona</p>	<p data-bbox="922 734 1445 790">8.53(d, 1H); 8.32(s, 1H), 8.11(s, 1H); 7.81(dd, 1H); 7.73(dt, 1H); 7.33(t,</p> <p data-bbox="922 824 1445 880">1H); 7.28(s, 1H); 4.72 (m,1H); 4.39 (s, 2H); 3.30 (m, 1H); 3.06(s, 3H); 1.28 (d,</p> <p data-bbox="922 913 1358 947">6H), 1.15 (d, 6H). MS (ES⁺): 530.2 (M+1)⁺.</p>
185	 <p data-bbox="252 1346 900 1424">8-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-9-isopropoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[c][1,7]naphthyridin-6(5H)-ona</p>	<p data-bbox="922 1059 1177 1093">MS (ES⁺): 597.1 (M+1)⁺.</p>
186	 <p data-bbox="252 1709 900 1787">(S)-6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona</p>	<p data-bbox="922 1456 1177 1489">MS (ES⁺): 643.2 (M+1)⁺.</p>

	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
187	 <p>(R)-6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)-5-isopropoxiisindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
188	 <p>6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)isindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 669.3 (M+1) ⁺ .
189	 <p>(2S,4S)-4-(6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 642.2 (M+1) ⁺ .
190	 <p>5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-6-isopropoxiisindoline-1,3-diona</p>	MS (ES ⁺): 657.2 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
191	 <p>2-(4-(5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)acetamida</p>	MS (ES ⁺): 670.2 (M+1) ⁺ .
192	 <p>3-(4-(5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)propanonitrilo</p>	MS (ES ⁺): 666 (M+1) ⁺ .
193	 <p>(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metilpirrolidin-3-il)isoindoline-1,3-diona</p>	MS (ES ⁺): 613.1 (M+1) ⁺ .

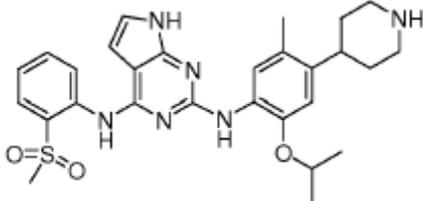
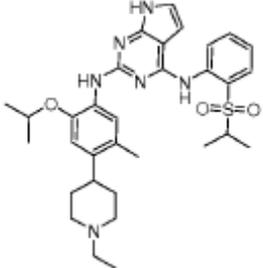
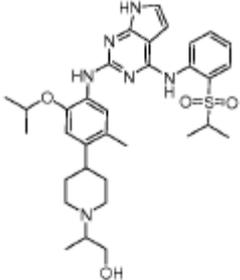
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
194	 <p>(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-3-il)-6-isopropoxiisindolina-1,3-diona</p>	MS (ES ⁺): 643.1 (M+1) ⁺ .
195	 <p>(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metilpirrolidin-3-il)isindolina-1,3-diona</p>	MS (ES ⁺): 613.1 (M+1) ⁺ .
196	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-metilpiperidin-4-il)isindolina-1-ona</p>	8.44(s,2H); 8.39(s,1H); 7.87(dd,1H); 7.7 8(dt,1H); 7.45(s,1H); 7.41(m,1H); 4.91(m,2H); 4.25(m,2H); 3.51 (m,3H); 3.10 (m,2H); 2.77 (s,3H); 1.80(m,2H),1.35(d,6H); 1.13(d,6H). MS (ES ⁺): 614.2 (M+1) ⁺ .
197	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((6S,7R)-9-metil-9-aza-biciclo[4.2.1]nonan-7-il)isindolina-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 654.2 (M+1) ⁺ .

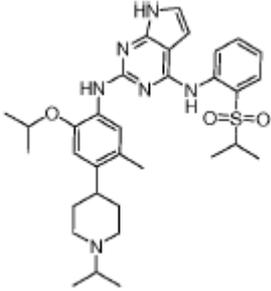
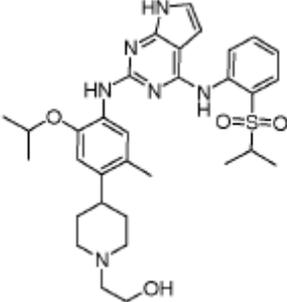
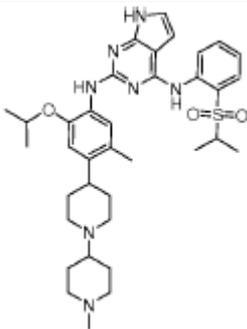
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
198	 <p>4-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-metil-quinoline-2-carboxamida</p>	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.47-8.63 (m, 3H), 8.18-8.23 (m, 2H), 7.97-7.99 (d, 1H), 7.54-7.82 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 1H), 3.31-3.33 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.15 (d, 6H). MS (ES ⁺): 511.1 (M+1) ⁺ .
199	 <p>metilamida del ácido 4-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-metil-quinoline-2-carboxílico</p>	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.21-8.55 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.18 (m, 1H), 7.90-7.92 (d, 1H), 7.81-7.83 (dd, 1H), 7.51-7.67 (m, 4H), 7.18-7.21 (m, 1H), 3.13-3.16 (m, 1H), 3.03-3.05 (d, 3H), 1.23-1.25 (d, 3H). MS (ES ⁺): 525.7 (M+1) ⁺ .
200	 <p>(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-quinoline-2-carboxílico</p>	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.79 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.11-8.13 (d, 1H), 7.99-8.01 (d, 1H), 7.88-7.91 (dd, 1H), 7.20-7.78 (m, 4H), 7.24-7.26 (m, 1H), 3.78-3.80 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.58-2.60 (m, 2H), 1.25-1.31 (d, 3H). MS (ES ⁺): 610.7 (M+1) ⁺ .
201	 <p>[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 4-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-quinoline-2-carboxílico</p>	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43-8.52 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.03-8.05 (d, 1H), 7.93-7.95 (d, 1H), 7.82-7.84 (dd, 1H), 7.54-7.72 (m, 4H), 7.16-7.20 (m, 1H), 4.43-4.48 (m, 8H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.23-1.25 (d, 6H). MS (ES ⁺): 623.8 (M+1) ⁺ .

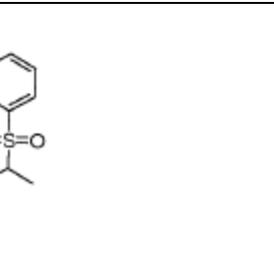
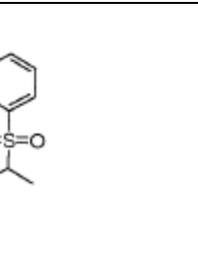
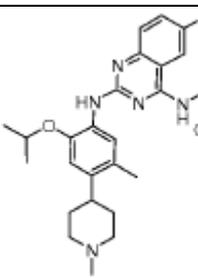
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
202	 <p data-bbox="252 607 884 663">piperidin-4-ilamida del ácido 4-(5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-quinoline-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="922 353 1445 551">¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.92 (s, 1H), 8.68-8.70 (d, 1H), 8.46-8.48 (m, 2H), 8.26-8.28 (d, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.79-7.83 (t, 1H), 7.67-7.71 (t, 1H), 7.38-7.42 (t, 1H), 4.31-4.33 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.35-1.37 (d, 6H). MS (ES⁺): 580.7 (M+1)⁺.</p>

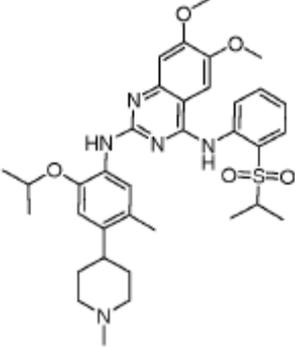
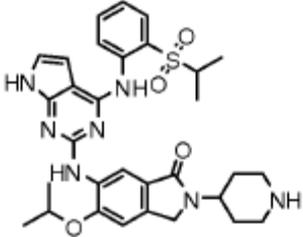
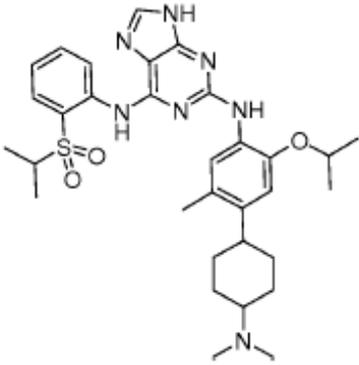
La Tabla 2 muestra compuestos que no son parte de la invención (pero que están relacionados con la invención).

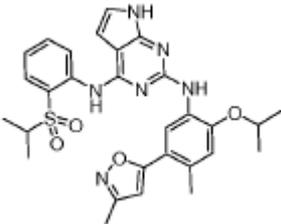
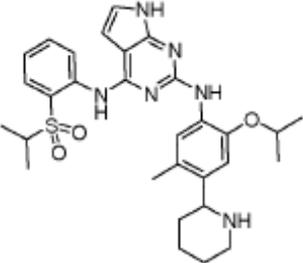
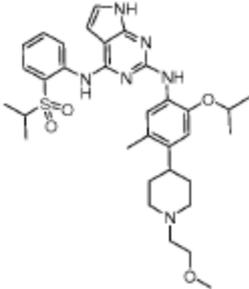
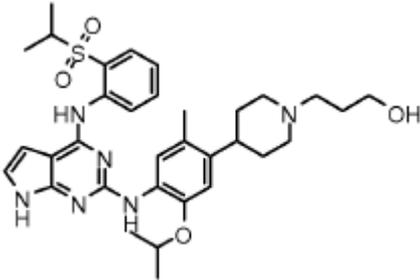
Tabla 2

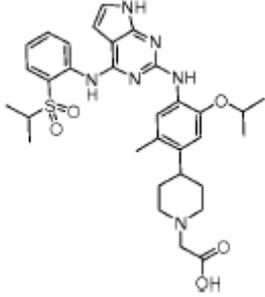
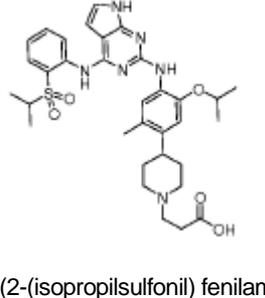
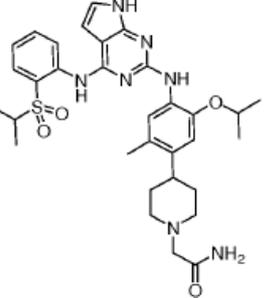
	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
203	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 534.6 (M+1) ⁺
204	 <p>N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 590.8 (M+1) ⁺
205	 <p>2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol</p>	MS (ES ⁺): 620.3 (M+1) ⁺

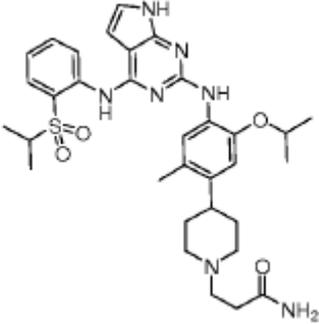
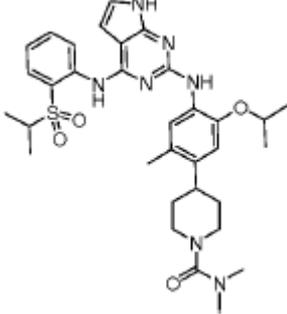
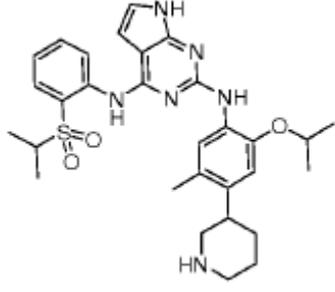
	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
206	 <p data-bbox="252 703 1114 763">N2-(2-isopropoxi-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrollo [2,3-d] pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 604.8 (M+1) ⁺ .
207	 <p data-bbox="252 1137 957 1234">2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol</p>	MS (ES ⁺): 606.8 (M+1) ⁺ .
208	 <p data-bbox="252 1630 1098 1691">N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 659.8 (M+1) ⁺ .

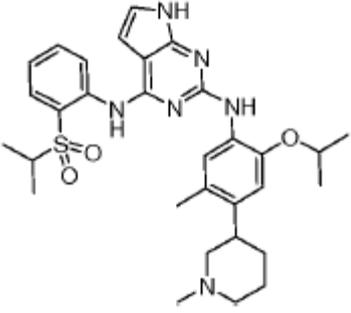
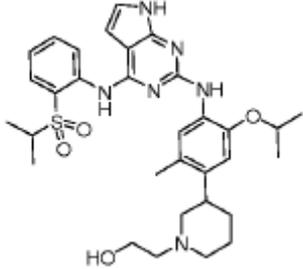
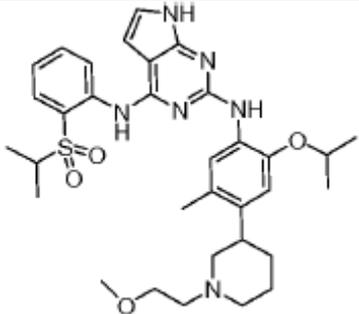
	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
209	 <p data-bbox="252 689 1115 745">N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purine-2,6-diamina</p>	MS (ES ⁺): 577.7 (M+1) ⁺ .
210	 <p data-bbox="384 1070 1078 1126">N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)quinazoline-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 588.7 (M+1) ⁺ .
211	 <p data-bbox="252 1529 1098 1585">N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6-metoxiquinazoline-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 618.8 (M+1) ⁺ .

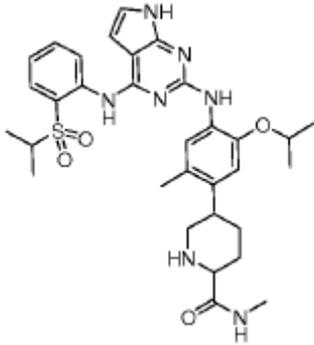
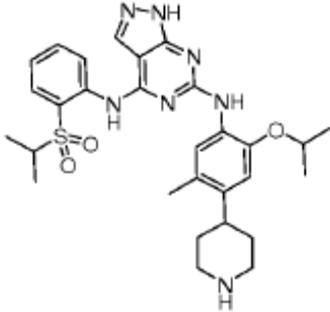
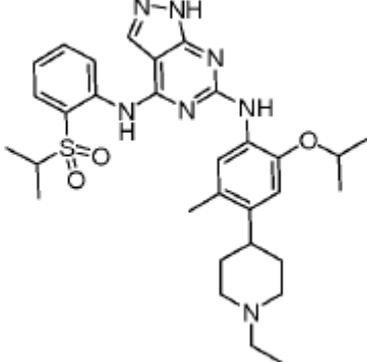
	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
212	 <p data-bbox="252 770 1078 826">N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazoline-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 648.8 (M+1) ⁺ .
213	 <p data-bbox="252 1133 1110 1189">5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-(piperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 604.7 (M+1) ⁺ .
214	 <p data-bbox="252 1626 919 1682">N2-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purine-2,6-diamina</p>	MS (ES ⁺): 606.7 (M+1) ⁺ .

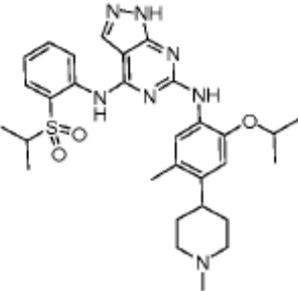
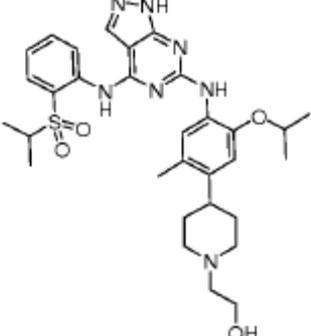
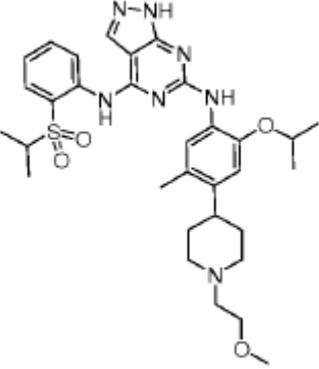
	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
215	 <p data-bbox="252 645 1115 701">N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilsoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 561.6 (M+1) ⁺ .
216	 <p data-bbox="252 1037 1046 1093">N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 563.2 (M+1) ⁺ .
217	 <p data-bbox="252 1453 938 1509">N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .
218	 <p data-bbox="252 1865 1086 1921">3-(4-(5-isopropoxi-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol</p>	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .

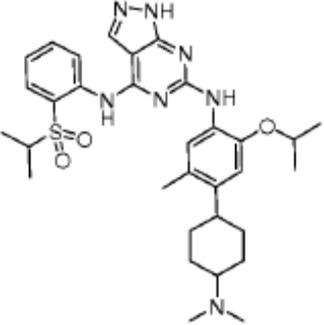
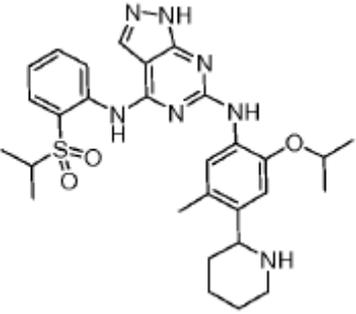
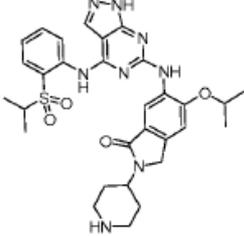
	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
219	 <p>Ácido 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acético</p>	MS (ES ⁺): 621.7 (M+1) ⁺ .
220	 <p>Ácido 3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanoico</p>	MS (ES ⁺): 635.8 (M+1) ⁺ .
221	 <p>2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida</p>	MS (ES ⁺): 620.2 (M+1) ⁺ .

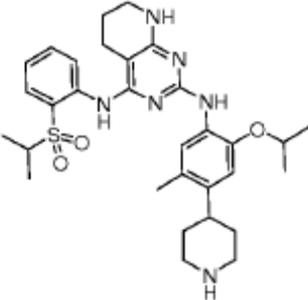
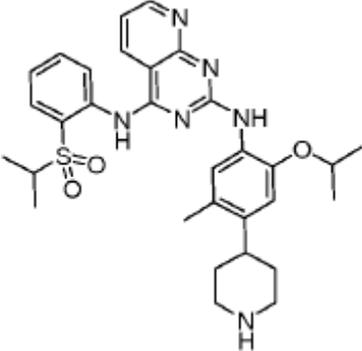
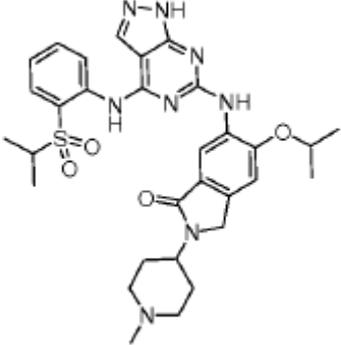
	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
222	 <p>3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanamida</p>	MS (ES ⁺): 634.8 (M+1) ⁺ .
223	 <p>4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 634.8 (M+1) ⁺ .
224	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 563.7 (M+1) ⁺ .

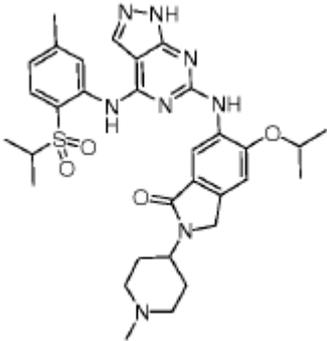
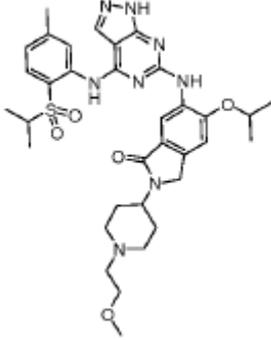
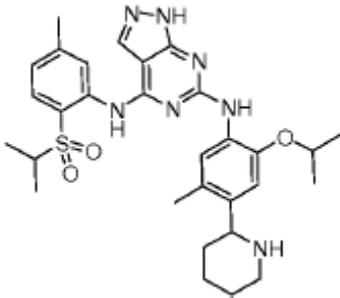
	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
225	 <p data-bbox="252 728 1117 795">N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 576.7 (M+1) ⁺ .
226	 <p data-bbox="252 1131 1093 1187">2-(3-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol</p>	MS (ES ⁺): 607.8 (M+1) ⁺ .
227	 <p data-bbox="252 1568 933 1624">N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .

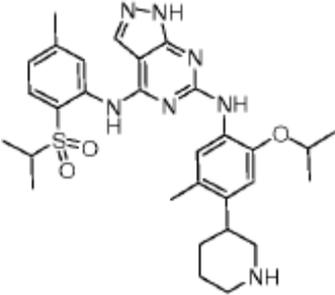
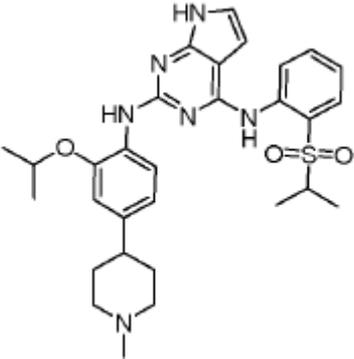
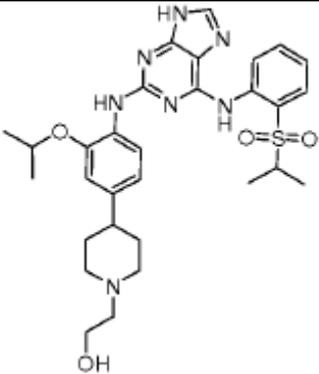
	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
228	 <p data-bbox="252 768 927 857">5-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N-metilpiperidina-2-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 620.7 (M+1) ⁺ .
229	 <p data-bbox="252 1238 1046 1299">N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES ⁺): 564.7 (M+1) ⁺ .
230	 <p data-bbox="252 1736 1094 1796">N6-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES ⁺): 592.7 (M+1) ⁺ .

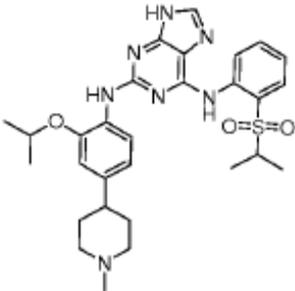
	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
231	 <p data-bbox="252 723 1115 779">N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺ .
232	 <p data-bbox="252 1198 1102 1254">2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol</p>	MS (ES ⁺): 608.7 (M+1) ⁺ .
233	 <p data-bbox="252 1697 938 1753">N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES ⁺): 622.7 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
234	 <p>N6-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES ⁺): 606.8 (M+1) ⁺ .
235	 <p>N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES ⁺): 564.7 (M+1) ⁺ .
236	 <p>5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(piperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 605.7 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
237	 <p data-bbox="252 734 1086 790">N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 579.7 (M+1) ⁺ .
238	 <p data-bbox="252 1223 1102 1279">N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 575.7 (M+1) ⁺ .
239	 <p data-bbox="252 1704 1042 1760">5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 619.7 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
240	 <p>5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenilamino)-1Hpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 633.7 (M+1) ⁺ .
241	 <p>5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenilamino)-1Hpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 677.8 (M+1) ⁺ .
242	 <p>N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺ .

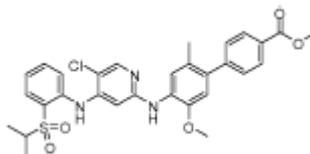
	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
243	 <p data-bbox="252 734 959 824">N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺ .
244	 <p data-bbox="252 1249 1034 1305">N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 562.3 (M+1) ⁺ .
245	 <p data-bbox="252 1753 927 1843">2-(4-(3-isopropoxi-4-(6-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-9H-purin-2-ilamino)fenil)piperidin-1-il)etanol</p>	MS (ES ⁺): 593.7 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Dato físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
246	 <p data-bbox="252 719 1110 770">N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-diamina</p>	MS (ES ⁺): 563.7 (M+1) ⁺ .

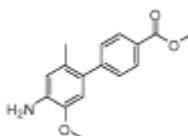
El ejemplo 17 muestra un compuesto que no es parte de la invención (pero está relacionado con la invención).

Ejemplo 17

- 5 Metil 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato (254)

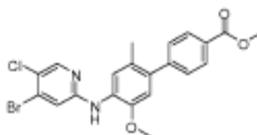


Paso 1: metil 4'-amino-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato



- 10 El metil 4'-amino-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato; MS m/z 272.1 (M+1), puede ser sintetizado siguiendo los procedimientos descritos previamente (Ejemplo 7, Paso s 1 y 2) empleando reactivos apropiados.

Paso 2: metil 4'-(4-bromo-5-cloropiridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato



- 15 Se añade metil 4'-amino-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato generado en el Paso 1 (200 mg, 0.75 mmol), 2,4- dibromo-5-cloropiridina (222 mg, 0.82 mmol, 1.1 equiv), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0.02 mmol, 0.025 equiv.), xantfos (22 mg, 0.04 mmol, 0.05 equiv.), y Cs₂CO₃ (365 mg, 1.1 mmol, 1.5 equiv.) A THF (5 mL). Se hace burbujear gas N₂ en la mezcla resultante por 5 minutos y después se trata a 150 °C por 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla de

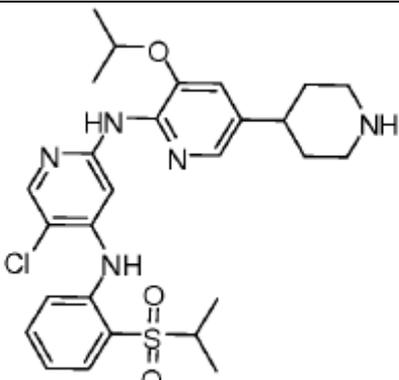
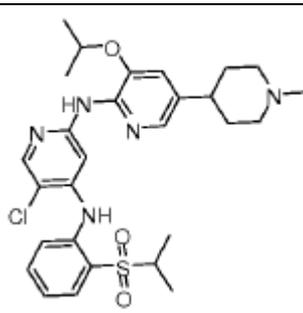
reacción dentro de EtOAc y se lava con H₂O. Se seca la capa de EtOAc sobre Mg₂SO₄ y se concentra al vacío. La cromatografía en sílica gel (hexanos-EtOAc) provee metil 4'-(4-bromo-5-cloropiridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato; MS m/z 461.0 (M+1).

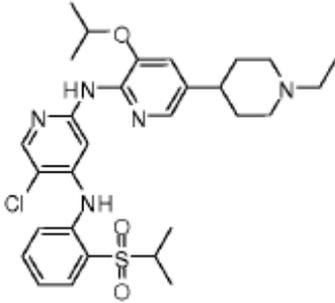
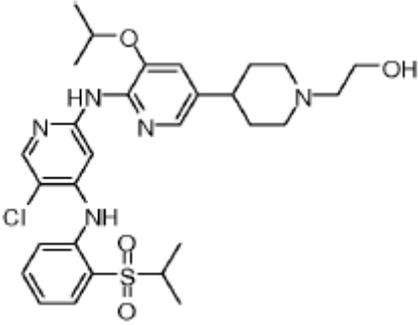
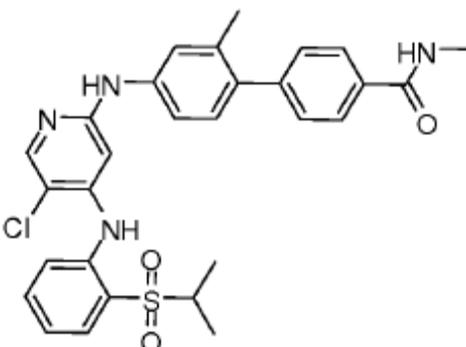
Paso 3: Metil 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato (254)

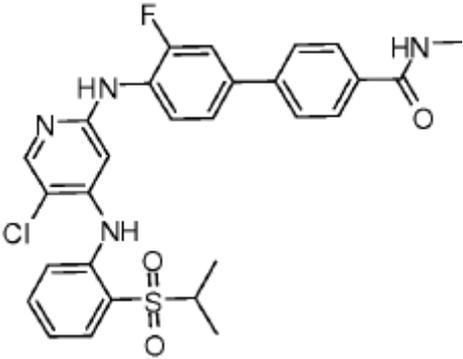
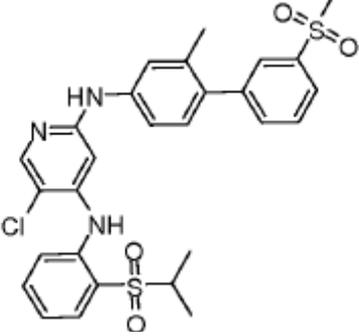
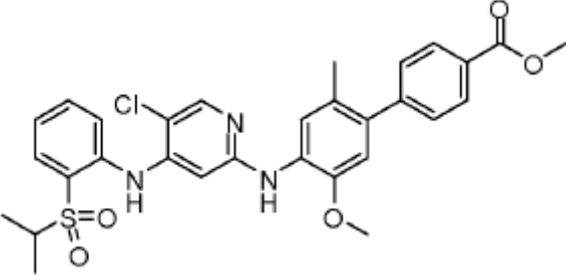
- 5 Se añaden metil 4'-(4-bromo-5-cloropiridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato generado en el Paso 2 (9 mg, 0.022 mmol), 2-(isopropilsulfonyl)anilina (4 mg, 0.022 mmol, 1 equiv), Pd₂(dba)₃ (1.7 mg, 0.002 mmol, 0.1 equiv.), 2-(dichlohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (1.8 mg, 0.004 mmol, 0.2 equiv.), y tertbutoxido de sodio (2.7 mg, 0.028 mmol, 1.3 equiv.) a THF (1 mL). Se hace burbujear gas N₂ en la mezcla resultante por 5 minutos y luego se calienta a 150 °C por 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla de reacción dentro de EtOAc y se lava con H₂O. Se seca la capa de EtOAc sobre Mg₂SO₄ y se concentran al vacío. La cromatografía sobre sílica gel (hexanos-EtOAc) suministra metil 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato (254); MS m/z 580.2 (M+1).

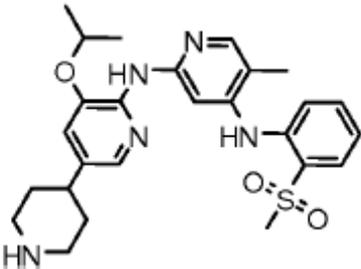
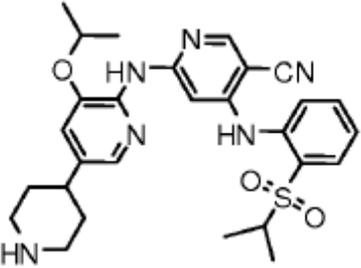
Abajo se muestran compuestos que no son parte de la invención (pero están relacionados con la invención).

Tabla 3

	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
247	 <p>5-cloro-N2-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)piridine-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 544.2 (M+1) ⁺ .
248	 <p>5-cloro-N2-(3-isopropoxi-5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)piridine-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
249	 <p data-bbox="252 701 1059 757">5-cloro-N2-(5-(1-etilpiperidin-4-il)-3-isopropoxipiridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)piridine-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .
250	 <p data-bbox="252 1167 943 1223">2-(4-(6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)piridin-2-ilamino)-5-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)etanol</p>	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
251	 <p data-bbox="252 1641 1070 1697">4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)piridin-2-ilamino)-N,N'-dimetilbifenil-4-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 549.2 (M+1) ⁺ .

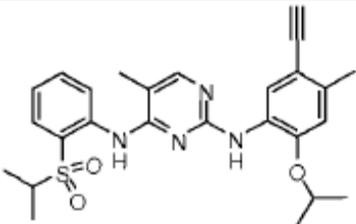
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
252	 <p>4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)piridin-2-ilamino)-3'-fluoro-N-metilbifenil-4-carboxamida</p>	MS (ES ⁺): 553.1 (M+1) ⁺ .
253	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N2-(2-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)piridina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 570.1 (M+1) ⁺ .
254	 <p>Metilo 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato</p>	MS m/z 580.2 (M+1) ⁺ .

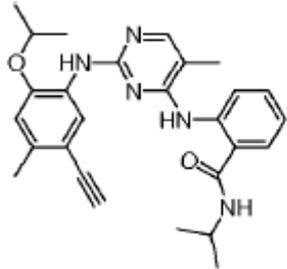
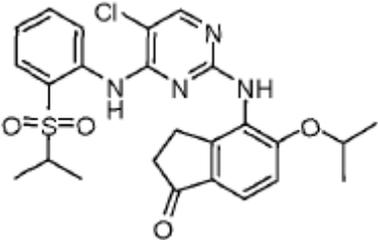
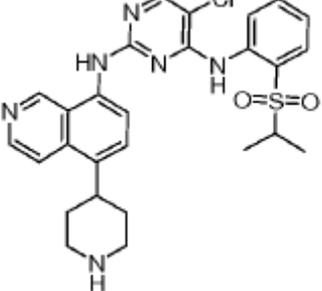
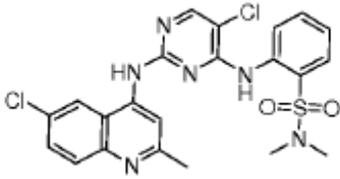
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
255	 <p>N2-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)-5-metil-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)piridine-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 495.6 (M+1) ⁺ .
256	 <p>6-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)nicotinonitrilo</p>	MS (ES ⁺): 534.6 (M+1) ⁺ .

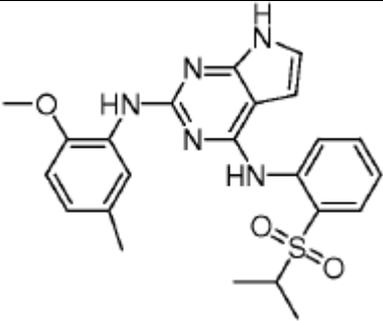
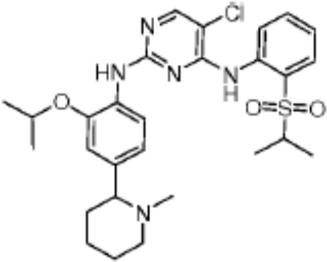
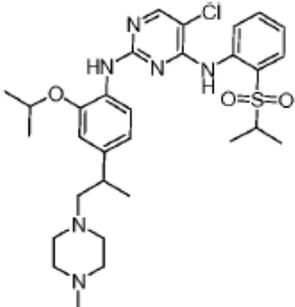
5 La Tabla 4 muestra otros compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento, mejoramiento o prevención de una condición que responde a la actividad de inhibición de linfoma anaplásico de quinasa (ALK), quinasa de adhesión focal (FAK), proteína quinasa asociada a la cadena zeta 70 (ZAP-70), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R).

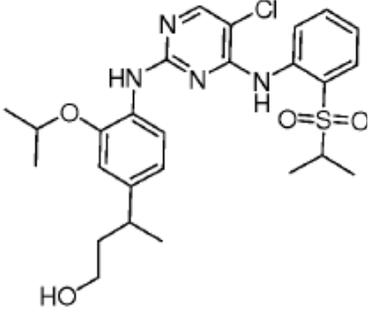
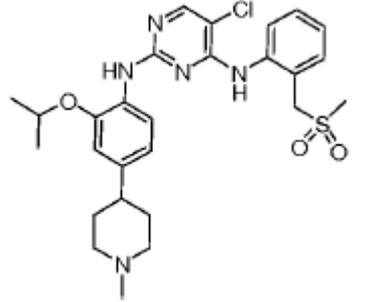
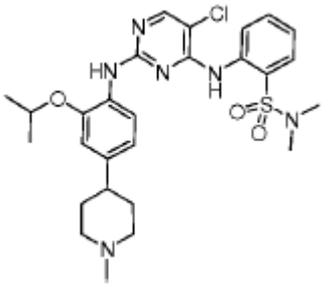
La Tabla 4 muestra compuestos que no son parte de la invención (pero están relacionados con la invención).

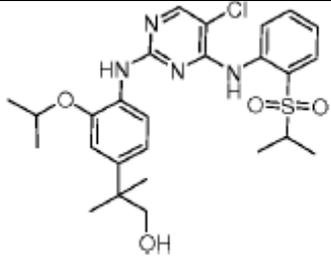
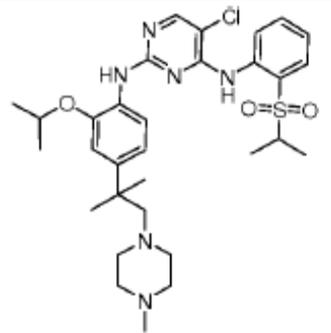
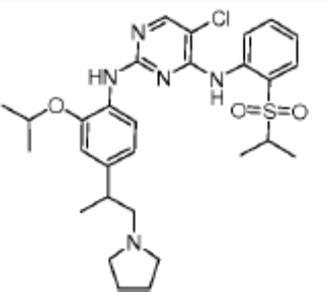
Tabla 4

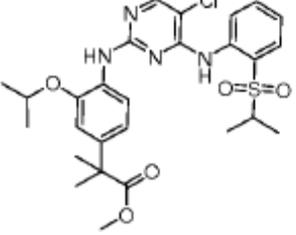
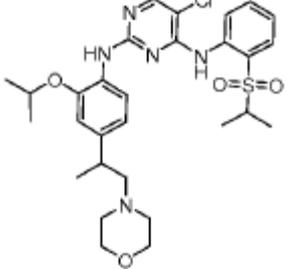
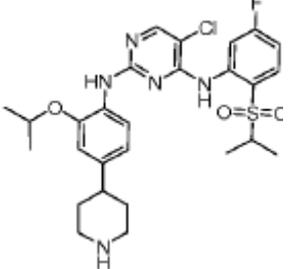
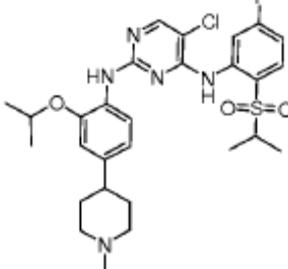
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSOd6) y/o MS (m/z)
257	 <p>N2-(5-Ethynil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 479.2 (M+1) ⁺ .

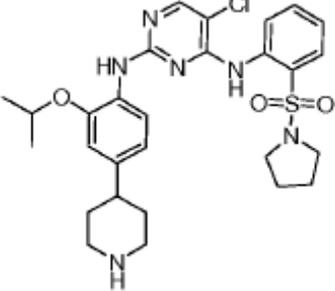
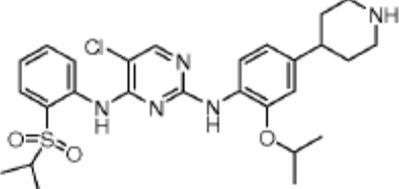
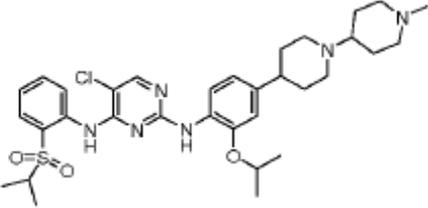
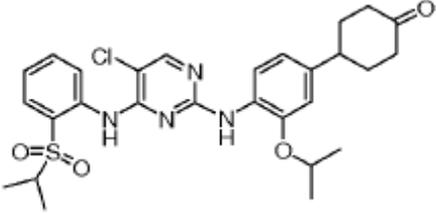
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSOd6) y/o MS (m/z)
258	 <p>2-(2-(5-ethynil-2-isopropoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida</p>	MS (ES ⁺): 458.6 (M+1) ⁺ .
259	 <p>4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxiinden-1-ona</p>	MS (ES ⁺): 515.1 (M+1) ⁺ .
260	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(5-(piperidin-4-il)isoquinolin-8-il)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 537.1 (M+1) ⁺ .
261	 <p>2-[5-Cloro-2-(6-cloro-2-metil-quinolin-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 8.34-8.37 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82-7.9 (m, 3H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.54 (s, 3H). MS (ES ⁺): 503.0 (M+1) ⁺ .

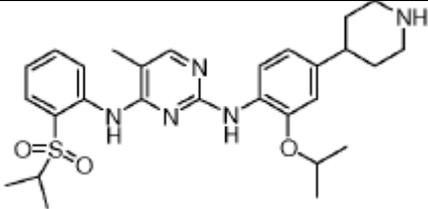
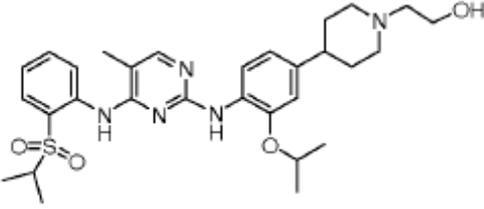
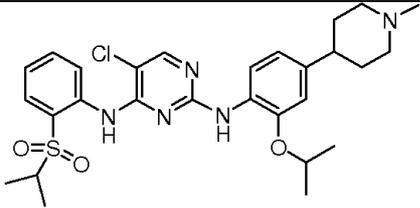
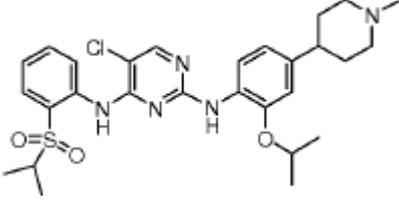
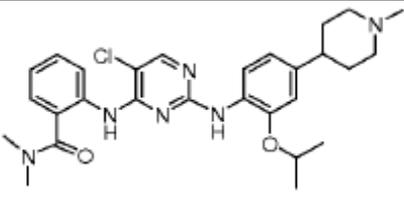
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSOd6) y/o MS (m/z)
262	 <p data-bbox="252 703 746 792">N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 451.5 (M+1) ⁺ .
263	 <p data-bbox="252 1122 855 1182">5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
264	 <p data-bbox="252 1570 863 1682">5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .

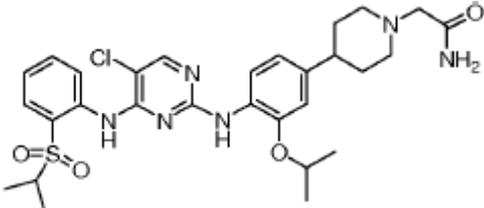
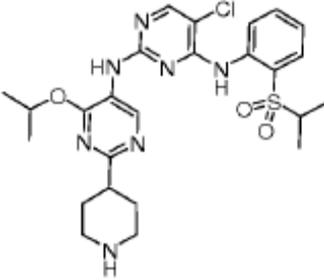
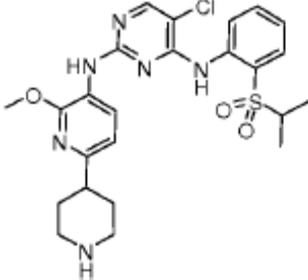
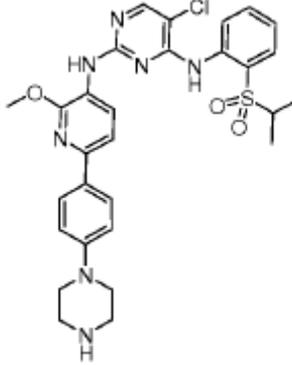
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSOd6) y/o MS (m/z)
265	 <p>3-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)butan-1-ol</p>	MS (ES ⁺): 533.1 (M+1) ⁺ .
266	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonilmetil) fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 544.1 (M+1) ⁺ .
267	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 559.1 (M+1) ⁺ .

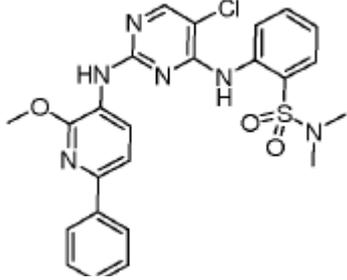
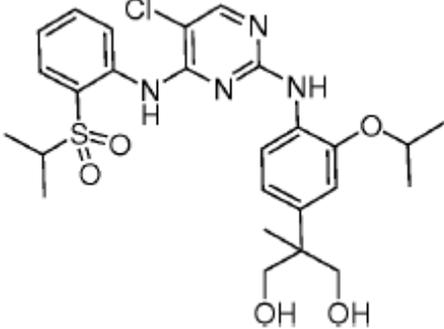
	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSOd6) y/o MS (m/z)
268	 <p>2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropan-1-ol</p>	MS (ES ⁺): 533.1 (M+1) ⁺ .
269	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 615.3 (M+1) ⁺ .
270	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSOd6) y/o MS (m/z)
271	 <p>Metilo 2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropanoato</p>	MS (ES ⁺): 561.1 (M+1) ⁺ .
272	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-morfolinopropan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
273	 <p>5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 562.1 (M+1) ⁺ .
274	 <p>5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 576.2 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSOd6) y/o MS (m/z)
275	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 571.1 (M+1) ⁺ .
276	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 544.1 (M+1) ⁺ .
277	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 641.3 (M+1) ⁺ .
278	 <p>4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)ciclohexanona</p>	MS (ES ⁺): 557.1 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSOd6) y/o MS (m/z)
279	 <p data-bbox="256 600 711 712">N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 524.2 (M+1) ⁺ .
280	 <p data-bbox="256 987 855 1043">2-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxi fenil)piperidin-1-il)etanol</p>	MS (ES ⁺): 568.7 (M+1) ⁺ .
281	 <p data-bbox="256 1317 855 1373">5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
282	 <p data-bbox="256 1637 775 1693">N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 538.7(M+1) ⁺ .
283	 <p data-bbox="256 1951 807 2007">2-(2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida</p>	MS (ES ⁺): 523.0 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSOd6) y/o MS (m/z)
284	 <p>2-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil) piperidin-1-il)acetamida</p>	MS (ES ⁺): 601.1 (M+1) ⁺ .
285	 <p>5-cloro-N2-(4-isopropoxi-2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 546.1 (M+1) ⁺ .
286	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-6-(piperidin-4-il)piridin-3-il) pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 517.1 (M+1) ⁺ .
287	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-6-(4-piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES ⁺): 594.1 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSOd6) y/o MS (m/z)
288	 <p data-bbox="252 674 823 734">2-(5-cloro-2-(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	MS (ES ⁺): 511.1 (M+1) ⁺ .
289	 <p data-bbox="252 1144 831 1205">2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropano-1,3-diol</p>	MS (ES ⁺): 548.1 (M+1) ⁺ .

Los compuestos de la presente invención pueden ser evaluados respecto a su capacidad para inhibir ALK usando los ensayos descritos abajo, así como otros ensayos conocidos en el tema.

Panel de líneas de células Ba/F3 y reactivos

- 5 Ba/F3 es una línea celular de linfoma pro-B dependiente de IL-3 murínico. Las células Ba/F3 parentales son usadas para generar un panel de sub-líneas cuya proliferación y supervivencia dada de manera independiente de IL-3 por transducción estable con tirosina quinasa individual activada por fusión con la porción terminal en amino de TEL (aminoácidos 1-375) o BCR. Con objeto de generar líneas de células Ba/F3 transformadas por fusiones de tirosina quinasa de Tel (TK), se infectan
- 10 células Ba/F3 parentales con un retrovirus que alberga cada uno un dominio de quinasa y sujeto a selección de puromicina y retiro de IL-3 para obtener células Ba/F3 transformadas independientes de IL-3.

Cada una de las células Ba/F3 transformadas son cultivadas en medio RPMI-1640 (Gibco Cat #11875093, Carlsbad, CA) suplementado con 10% FBS (Hyclone Cat #SV30014.03, Logan, UT), 4.5 g/L de glucosa (Sigma #G5400, St.Louis, MO), 1.5 g/L de bicarbonato de sodio (Biowhittaker #17-613E, Walkersville, MD) y Pen/Strep (Gibco #10378-016, Carlsbad, CA). Las células son divididas dos veces semanalmente.

- 15 Ensayo de inhibición de viabilidad de células Ba/F3

- La potencia de los compuestos de prueba contra varias líneas Ba/F3 transformadas con Tel-TK es determinada como sigue. Se diluyen células Ba/F3 Tel-TK en crecimiento exponencial en medio fresco hasta 75,000 células /mL y se siembran en placas de 384 pozos (3750 células/pozos) a 50 µL/pozo empleando un dispensador de líquidos µFill (BioTek, Winooski, VT, EEUU). Se corren placas en duplicado para cada línea de células. Se diluyen de manera serial compuestos de prueba y control con DMSO y se disponen en una placa de polipropileno de 384 pozos. Se transfieren 50 nL del compuesto hasta las
- 20 placas de ensayo empleando un dispositivo de transferencia de punta de alfiler, y se incuban las placas a 37 °C (5% de CO₂) por 48 horas. Se añaden 25 µL de Bright-Glo (Promega, Madison, WI, EEUU) y se mide cuantitativamente la luminiscencia empleando un Analyst GT (Perkin Elmer, Wellesley, MA). Se emplea software personalizado de ajuste de

5 curva, para producir un ajuste logístico de porcentaje de viabilidad celular, como una función del logaritmo de concentración de inhibidor. Se hace interpolación del IC₅₀ como la concentración requerida del compuesto para reducir la viabilidad celular hasta 50% de un control DMSO. Las células Ba/F3 parentales que son mantenidas y cultivadas en presencia de IL-3 (1 ng/ml al final) son diluidas en medio fresco que contiene IL-3 (1 ng/ml al final) hasta 75,000 células /mL siguiendo el mismo procedimiento descrito arriba.

Ensayo celular Karpas 299

10 Se genera Karpas 299 que se hizo interactuar con luciferaza (Karpas299-Luc) por infección de retrovirus que codifica genes de luciferasa, y se cultiva en medio RPMI-1649 suplementado con 10% FBS, 1% P/S/L-Glu. El día 1, se cosechan las células y se suspenden nuevamente a una densidad de 150,000 células /ml (el número de células es medido empleando ViCell (BD)). Las células son dispensadas desde una solución diluida a una placa de ensayo de 384 pozos en un volumen de 50 µl empleando µFill (Bio-TEK). Se transfieren compuestos diluidos de manera serial (en DMSO) a una placa empleando cabezas de punta de alfiler de 50 nL. Se incuban las placas de ensayo a 37 °C por 48 horas. El día 4, se añaden 25 µl/pozo de reactivo Bright-Glo (Promega) empleando µFill (Bio-TEK). Dentro de los 30 minutos, se mide una señal de luciferasa empleando Analyst GT en ajuste por defecto para detección de luminescencia.

15 Ensayo enzimático HTRF

Se compran enzimas ALK e IGF1R y INSR de Upstate. Se preparan los siguientes reactivos en el laboratorio; tampón de 10 x de quinasa (KB) (200 mM en Tris (pH 7.0), 100 mM en MgCl₂, 30 mM en MnCl₂, 50 nM en NaVO₄), 10 mM en ATP, 100 mg/ml de BSA, 0.5 M en EDTA, 4 M en KF. Para hacer el ajuste del ensayo se emplea Proxiplate-384 de Perkin-Elmer. Todos los reactivos HTRF incluyendo el sustrato (Biotin-poly-GT (61GT0BLB), Mab PT66-K, (61T66KLB), Streptavidin-XLent (611SAXLB)) son comprados de CIS-US, Inc.

25 La mezcla sustrato/ATP es preparada mediante adición de ATP (concentración final, 3 µM) y poli-GT biotinilado (concentración final, 10 ng/µl) en 1x KB, y dispensada en Proxiplate-384 a 5 µl/pozo empleando µFill (Bio-TEK). Se transfieren compuestos diluidos de manera serial (en DMSO) a placas empleando cabezas con punta de alfiler de 50 nL. Se añaden 5 µL de mezcla de enzima preparada (enzima (concentración final, 5 ng/µl), mezclada con BSA y DTT en 1x KB), para iniciar la reacción de quinasa empleando µFill (Bio-TEK). Se incuba la placa de ensayo a temperatura ambiente por 2 horas. Se prepara la mezcla de detección mediante adición Mab PT66-K y Streptavidin-XL^{ent} en solución 0.5 x KB que contiene KF (concentración final, 125 mM), EDTA (concentración final, 50 mM) y BSA (concentración final, 100 µg/ml). Al final de la reacción se añaden 10 µL de mezcla de detección y se incuba por 30 minutos a temperatura ambiente antes de la medición. Se detecta la señal HTRF empleando Analyst-GT (dinámica molecular).

30 Ensayo de reporte en células U2OS usando RE1-pGL3 por IGF1-S3-5 o INSR-S3-5

Siembre 10M de células/ recipiente T175 en Mc Coy 10% FBS y 4 días después succione el medio y añada medio fresco. El siguiente día (5 días después de la siembra), añada tripsina a las células, lave una vez con PBS, después suspenda nuevamente las células en medio Mc-Coy 4% de suero sin lípidos con P/S/G. Cuente las células y diluya a 400,000 células/ml.

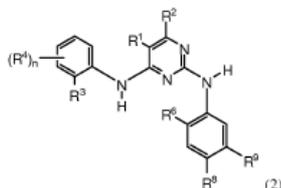
35 Para 95 ml de células (400000 células /ml (40M)), prepare la siguiente mezcla de ADN/Fugene6: 5 ml de medio Mc-Coy sin suero; 120 µg de mezcla de ADN (20 µg IGF1R-S3-5 o INSR-S3-5+100 µg RE1-pGL3); y 240 µL de reactivo de Fugene6. Incube la mezcla de ADN/ Fugene6 por 15 min antes de añadirla a las células en suero 4% sin lípidos. Dispense 50 µL /pozo en una placa de 384 pozos. 22-24h más tarde, añada 50 nL de compuestos diluidos de manera serial usando cabezas de punta de alfiler. 30 min después añada 2 µL de 26X IGF1 (o 100X insulina) dosis diluidas en suero Mc-Coy 4% sin lípidos empleando µ-Fill. 30 horas después añada 25 µL de 100% bright-glo y lea en Analyst-GT para la medición de la luminescencia.

Se entiende que los ejemplos y modalidades descritas aquí son para propósitos ilustrativos únicamente, y que se sugerirán a las personas con destreza en el tema varias modificaciones o cambios a la luz de ellos dentro del ámbito de las reivindicaciones.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (2):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

5 donde R¹ es halo o alquilo C₁₋₆;

R² es H;

R³ es (CR²)₀₋₂SO₂R¹², (CR²)₀₋₂SO₂NRR¹², (CR²)₀₋₂C(O)O₀₋₁R¹², (CR²)₀₂CONRR¹², o ciano;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; OR¹², NR(R¹²), halo, nitro, SO₂R¹², (CR²)_pR¹³ o X; o R⁴ es H;

R⁶ es isopropoxi o metoxi;

10 uno de R⁸ y R⁹ es (CR²)_qY y el otro es alquilo C₁₋₆, ciano, C(O)O₀₋₁R¹², CONR(R¹²) o CONR(CR²)_pNR(R¹²);

X es (CR²)_qY, ciano, C(O)O₀₋₁R¹², CONR(R¹²), CONR(CR²)_pNR(R¹²), CONR(CR²)_pOR¹², CONR(CR²)_pSR¹²,

CONR(CR²)_pS(O)₁₋₂R¹² o (CR²)₁₆NR(CR²)_pOR¹²;

Y es pirrolidinilo, piperidinilo o acetidinilo, cada uno de los cuales está unido al anillo fenilo vía un átomo de carbono;

15 R¹² y R¹³ son independientemente un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que incluye N, O y/o S; arilo o heteroarilo; o R¹² es H o alquilo C₁₋₆;

R es H o alquilo C₁₋₆;

n es 0-1;

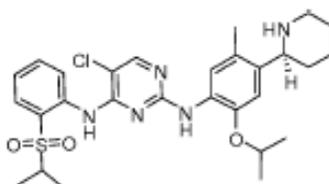
p es 0-4; y

q es 0.

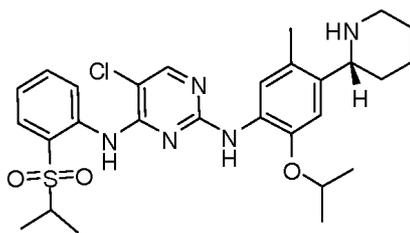
20 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R³ es SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NRR¹², CONRR¹², C(O)O₀₋₁R¹², o ciano; y R¹² es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde uno de R⁸ y R⁹ es (CR²)_qY y el otro es alquilo C₁₋₆; y n es 0.

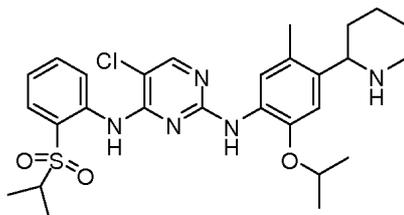
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es seleccionado del grupo consistente en



25 (S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4- diamina;

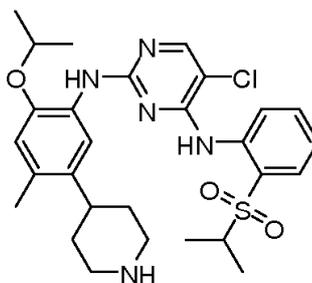


(R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidina-2,4- diamina;

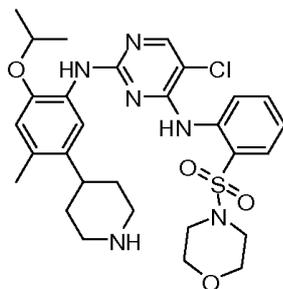


5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

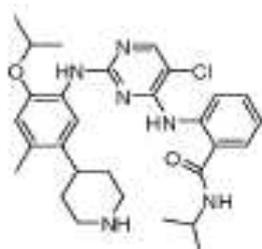
5



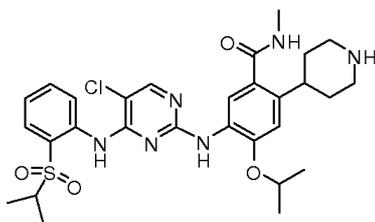
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidina-2,4- diamina;



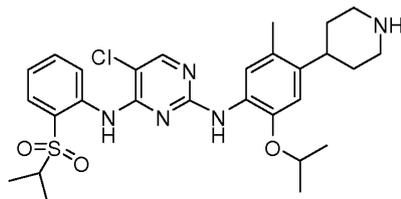
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2(morfolinosulfonamido) fenil)pirimidina-2,4- diamina;



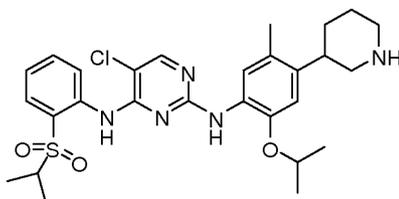
10 2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida;



5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piperidin-4-il)benzamida;



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina; y



5

5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

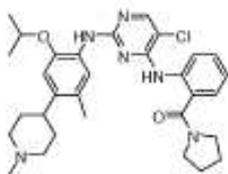
10

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. Un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en

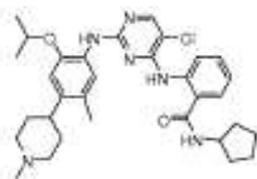
15

1



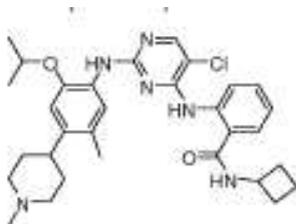
(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;

2



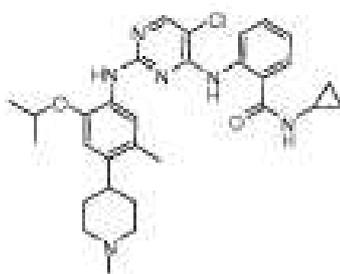
20 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopentilbenzamida;

7



2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutilbenzamida;

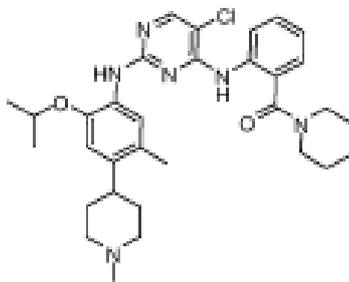
13



5

2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropilbenzamida;

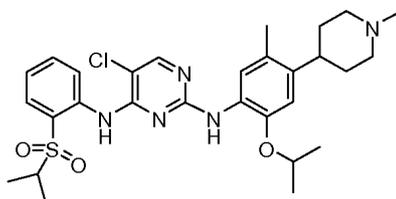
14



(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona;

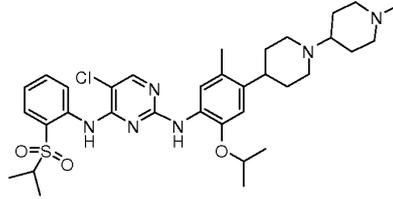
10

67



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)fenil]-pirimidina-2,4-diamina;

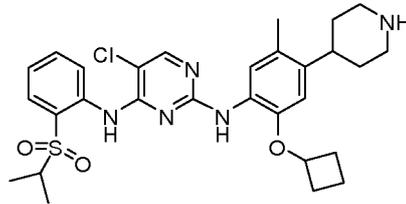
69



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina;

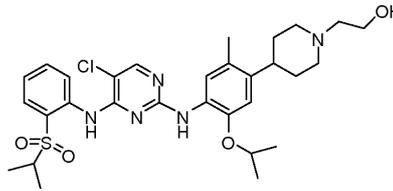
5

71



5-cloro-N2-(2-ciclobutoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

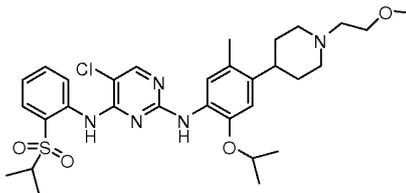
72



10

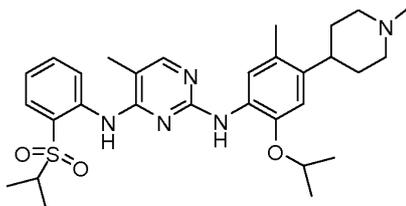
2-[4-(4-(5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)-piperidin-1-il]-etanol;

73



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina;

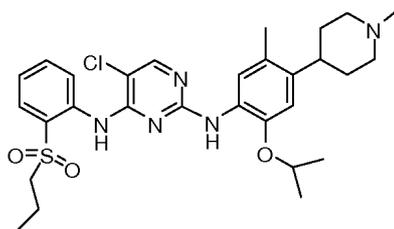
74



15

N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina;

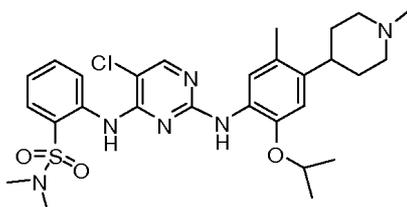
75



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(propilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

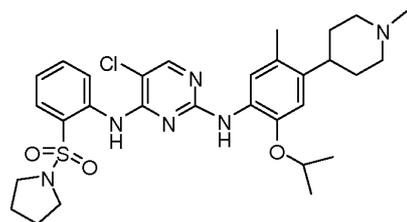
76

5



2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;

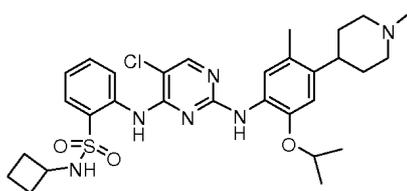
77



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

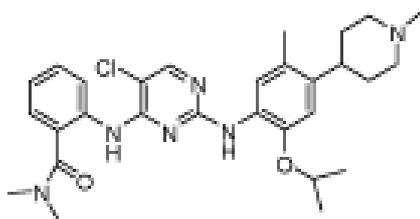
10

78



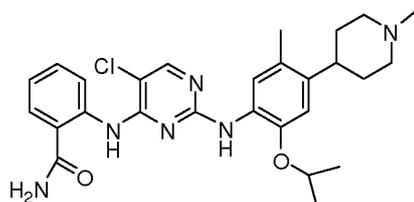
5-cloro-N4-(2-(ciclobutilaminosulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

79



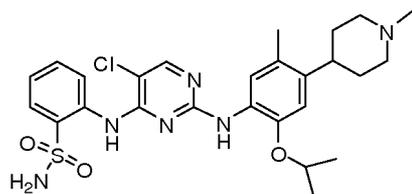
15 2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

80



2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino) benzamida;

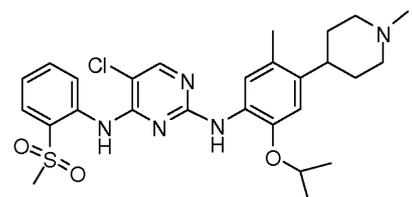
81



5

5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4- il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

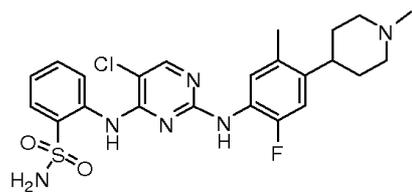
82



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4- il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

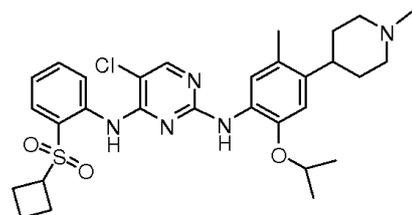
10

83



5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonyl)fenil)pirimidina- 2,4-diamina;

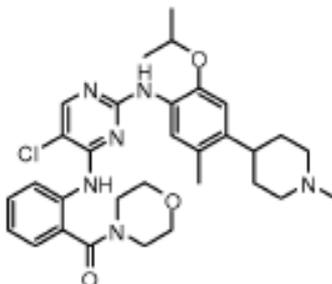
84



15

5-cloro-N4-(2-(ciclobutilsulfonyl)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4- il)fenil)pirimidina-2,4-diamina; y

132



(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 8. Acetidin-1-il(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino) fenil)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en un método de inhibición de quinasa de linfoma anaplásico para tratar una condición seleccionada de entre una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa y una enfermedad proliferativa celular.
11. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por quinasa de linfoma anaplásico, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, donde dicha condición es una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno proliferativo celular.
- 15 12. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, donde dicho trastorno proliferativo celular es linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de seno, tumor renal, de próstata, colorectal, de tiroides, de ovarios, pancreático, neuronal, de pulmón, uterino o gastrointestinal, cáncer de pulmón de células no pequeñas o neuroblastoma.
- 20 13. El uso de la reivindicación 12, donde dicho trastorno proliferativo celular es cáncer de pulmón de células no pequeñas.
14. El uso de la reivindicación 12, donde dicho trastorno proliferativo celular es neuroblastoma.
15. El uso de la reivindicación 12, donde dicho segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.
- 25 16. Una combinación que incluye un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente quimioterapéutico.
17. La combinación de acuerdo a la reivindicación 16, para uso en un método de tratamiento de un trastorno proliferativo celular, donde dicho trastorno proliferativo celular es linfoma, osteosarcoma, melanoma, o a tumor de seno, tumor renal, de próstata, colorectal, de tiroides, de ovarios, pancreático, neuronal, de pulmón, uterino o gastrointestinal, cáncer de pulmón de células no pequeñas o neuroblastoma.