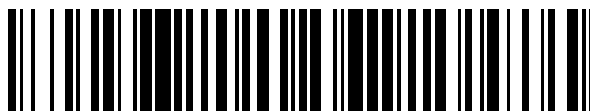


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 528**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74	(2006.01)	C07D 453/02	(2006.01)
C07D 239/48	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 239/95	(2006.01)	C07D 473/16	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 487/08	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61P 31/00	(2006.01)
C07D 451/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2007 E 10007914 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2311807**

54 Título: **Compuestos y composiciones como inhibidores de proteína cinasa**

30 Prioridad:

08.12.2006 US 869299 P

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

12.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 559 528 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 proteína cinasa

5 Campo técnico

La invención se refiere a inhibidores de proteína cinasa, más particularmente, a novedosos derivados de pirimidina y piridina y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y a su uso como productos farmacéuticos.

10 Técnica antecedente

La cinasa de linfoma anaplásico (ALK), un miembro de la súper-familia de receptores de insulina de las cinasas de tirosina receptoras, se ha implicado en la oncogénesis de los tumores hematopoyéticos y no hematopoyéticos. Se ha reportado la expresión aberrante de las proteínas receptoras ALK de longitud completa en los neuroblastomas y glioblastomas; y las proteínas de fusión de ALK se han presentado en el linfoma macrocelular anaplásico. El estudio de las proteínas de fusión de ALK también ha presentado la posibilidad de nuevos tratamientos terapéuticos para los pacientes con malignidades positivas para ALK. (Pulford y colaboradores, Cell. Mol. Life Sci. 61:2939-2953 (2004)).

La cinasa de adhesión focal (FAK) es una enzima clave en la cascada de señal de afuera hacia dentro mediada por integrina (D. Schlaepfer y colaboradores, Prog Biophys Mol Biol 1999, 71, 43578). El desencadenador en la cascada de transducción de señales es la auto-fosforilación de Y397. El Y397 fosforilado es un sitio de atraque de SH2 para las cinasas de tirosina de la familia Src; la cinasa c-Src enlazada fosforila otros residuos de tirosina en la FAK. Entre ellos, el Y925 fosforilado llega a ser un sitio de enlace para el sitio SH2 de la proteína adaptadora pequeña Grb2. Este enlace directo de Grb2 a FAK es uno de los pasos clave para la activación de los objetivos corriente abajo tales como la cascada de cinasa Ras-ERK2/MAP.

La proteína cinasa asociada con la cadena Zeta 70 (ZAP-70), un miembro de la familia de proteína cinasa tirosina, es de una importancia de pronóstico potencial en la leucemia linfocítica crónica (CLL). ZAP-70, conocida como importante en la señalización de células T y NK, pero ausente en las células-B periféricas normales, se expresa en la mayor parte de leucemias linfocíticas crónicas no mutadas con pronóstico más pobre, y está ausente en la mayoría de los casos con genes IgVH mutados. ZAP-70 también se expresa en una minoría de otros tumores de células-B. (Orchard y colaboradores, Leuk. Lymphoma 46:1689-98 (2005)).

La señalización del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1) está altamente implicada en el cáncer, con el receptor de IGF-1 (IGF-1R) como el factor predominante. IGF-1R es importante para la transformación del tumor y para la supervivencia de las células malignas, pero sólo está parcialmente involucrado en el crecimiento celular normal. La dirección hacia el IGF-1R se ha sugerido como una opción prometedora para la terapia de cáncer. (Larsson y colaboradores, Br. J. Cancer 92:2097-2101 (2005)).

El documento WO 2006/074057 describe compuestos y métodos para la inhibición de cinasas, más específicamente cinasas IGF-1 R, y para la inhibición de tipo silvestre AB1.

El documento WO 2006/021454 describe derivados de pirimidina, procesos para su producción, su uso como farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que las comprenden.

El documento WO 2005/016894 describe derivados de pirimidina, su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento o prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de FAK y/o ALK y/o ZAP-70 y/o IGF-1 R.

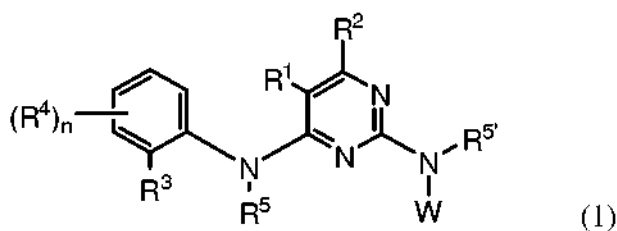
El documento WO 2004/080980 describe los derivados de pirimidina, procesos para su producción uso como farmacéuticos en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios y del sistema inmune y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Debido a los papeles relacionados con la enfermedad que están surgiendo de las ALK, FAK, ZAP-70 e IGF-1R, existe una necesidad continua de compuestos que puedan ser útiles para el tratamiento y la prevención de una enfermedad que responda a la inhibición de ALK, FAK, ZAP-70 y/o IGF-1R.

Descripción de la invención

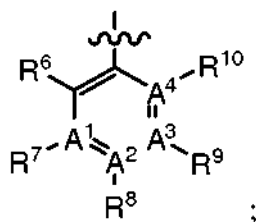
La invención se refiere a novedosos derivados de pirimidina y piridina, y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y a su uso como productos farmacéuticos.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene Fórmula (1):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en la que

5 W es



A¹ y A⁴ son independientemente C;

cada A² y A³ es C;

10 R¹ y R² juntos forman un arilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o anillo heteroarilo o heterocíclico que comprende de 1-3 átomos de nitrógeno;

R³ es SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NRR¹², CONRR¹², CO₁₋₂R¹² o ciano;

R⁵, R⁷ y R¹⁰ son independientemente H;

R es H o alquilo C₁₋₆;

15 R⁶ es OR¹²;

R⁸ y R⁹ son independientemente alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo o X, o uno de R⁸ y R⁹ es H; y con la condición de que uno de R⁸ y R⁹ sea X;

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)₁₋₆NR(CR₂)_pOR¹²;

20 Y es un anillo carbocíclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, un arilo de 5-12 miembros, o un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-12 miembros que comprende N, O y/o S y se une a A² o a A³ o a ambos mediante un átomo de carbono de dicho anillo heteroarilo o heterocíclico cuando q en (CR₂)_qY es 0;

R¹² es alquilo C₁₋₆; y

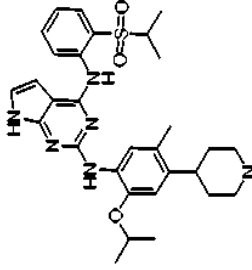
n es 0; y

25 p y q son independientemente 0-4

en el que el sustituyente o sustituyentes opcionales en cada grupo opcionalmente sustituido se seleccionan entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₃₋₆, cada uno de cuales puede estar opcionalmente halogenado o que tiene opcionalmente un carbono que puede estar reemplazado o sustituido con sustituido con N, S, O o una combinación de los mismos; halo, amino, amidino, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, metilendioxo, carboxi; alquilcarbonilo C₁₋₈, alcoxicarbonilo C₁₋₈, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁₋₈, sulfamoilo, ciano, oxo, nitro, o un anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo.

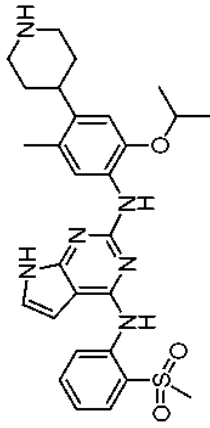
35 En una realización, dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

204



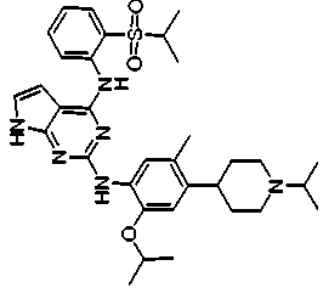
N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

203



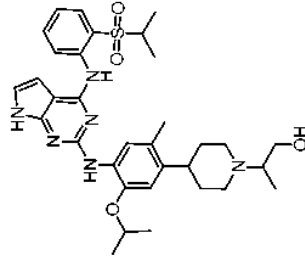
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

206



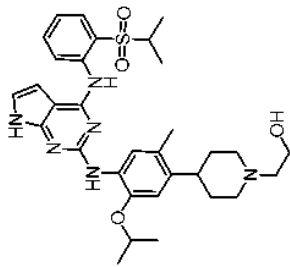
N2-(2-isopropoxi-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

205



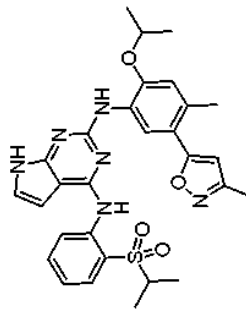
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol;

207



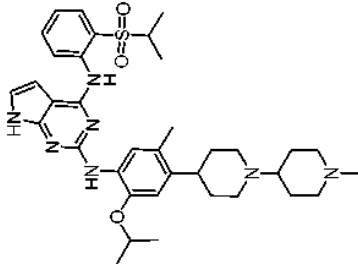
2-(4-(5-isopropoksi-4-metil-5-(3-metilisozazol-5-il)fenilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piridin-1-il)etanol;

215



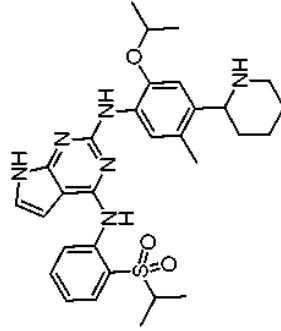
N2-(2-isopropoksi-4-metil-5-(3-metilisozazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

208



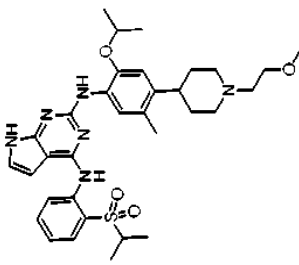
N2-(2-isopropoksi-5-metil-4-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

216



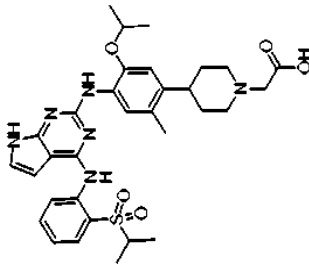
N2-(2-isopropoksi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

217



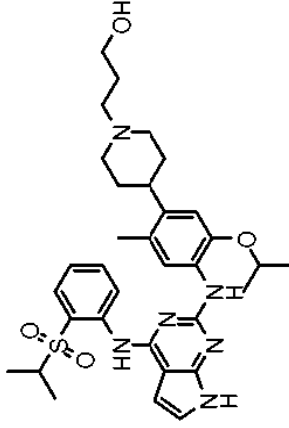
N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

219



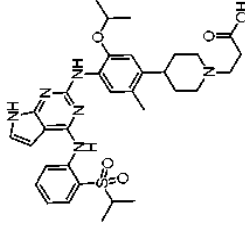
ácido 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acético;

218



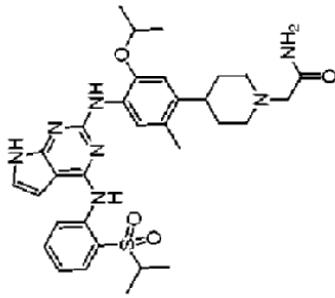
3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol;

220



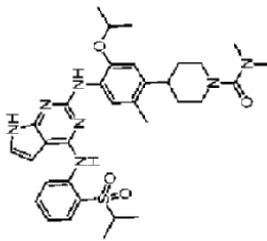
ácido 3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanoico;

221



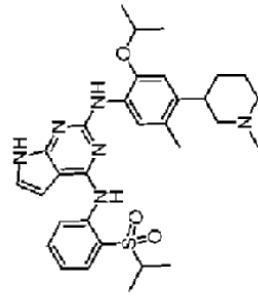
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida;

223

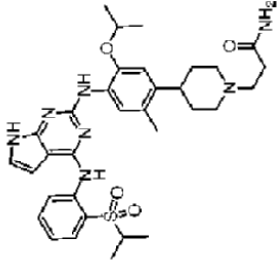


4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida;

225

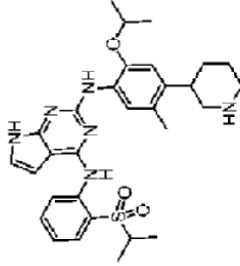


222



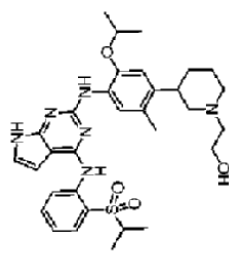
3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanamida;

224

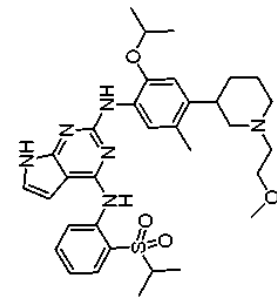


N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

226

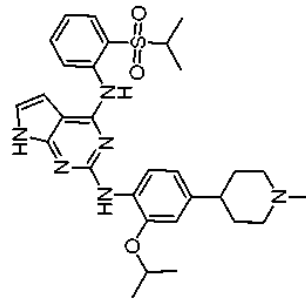


N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;



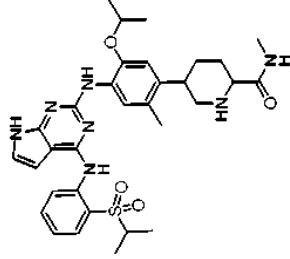
227

N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxetil)piperidin-3-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;



244

2-(3-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol;



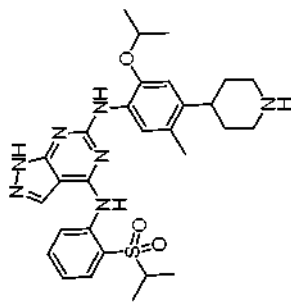
5-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N-metilpiperidin-2-carboxamida; y

N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

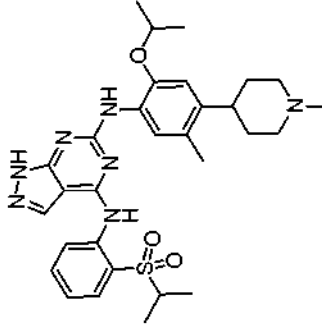
En otra realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

229



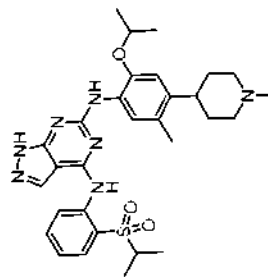
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

230



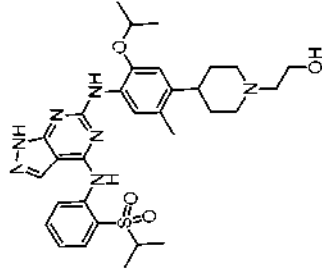
N6-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

231



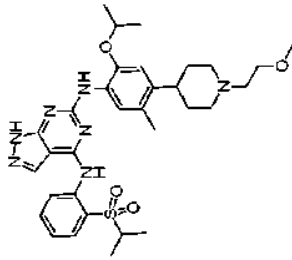
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

232



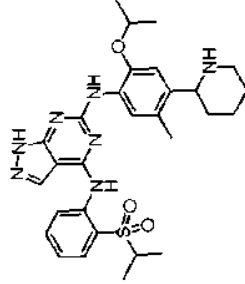
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol;

233



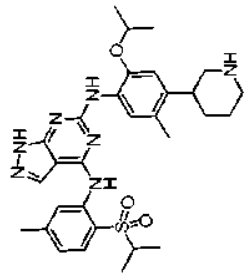
N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-methoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

235



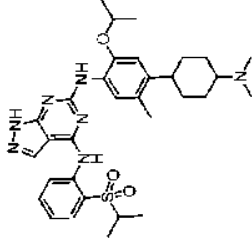
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

243



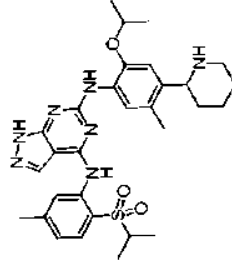
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

234



N6-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

242

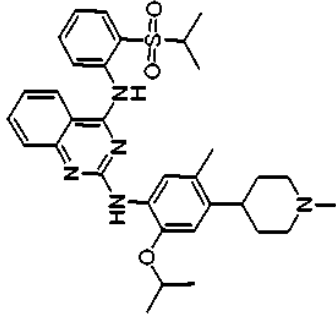


N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina. y

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

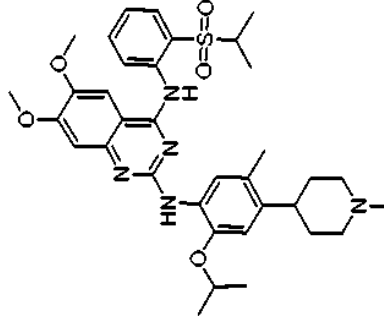
En otra realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

210



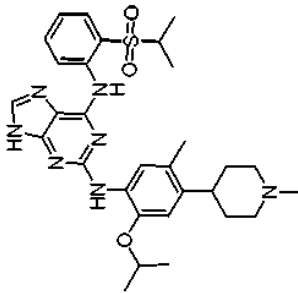
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfoni)fenil)quinazolin-2,4-diamina.

212



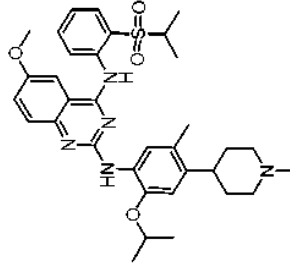
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfoni)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-2,4-diamina.

209



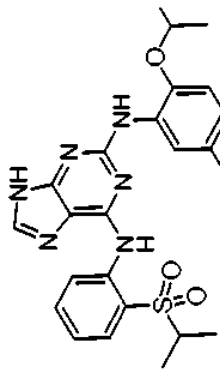
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfoni)fenil)-9H-purin-2,6-diamina.

211



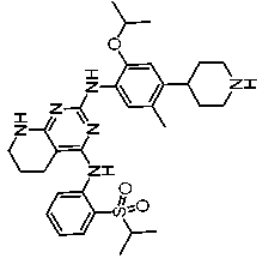
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfoni)fenil)-6-metoxiquinazolin-2,4-diamina.

214



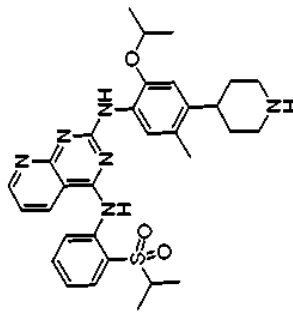
N2-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purin-2,6-diamina;

237



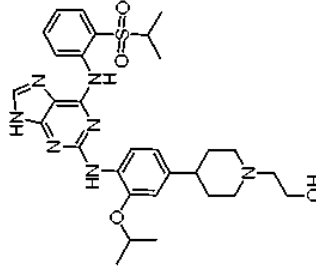
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

238



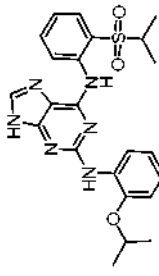
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

245



2-(4-(3-isopropoxi-4-(6-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-9H-purin-2-ilamino)fenil)piperidin-1-il)etanol; y

246



N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purin-2,6-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, el compuesto es:

- 5 N6-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina; o
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

10 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en uno cualquiera de los párrafos [0009] a [0013] en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto como se describe en uno cualquiera de los párrafos [0009] a [0013] en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de una afección por la inhibición de la cinasa del linfoma anaplásico en un sistema celular o tejido o un sujeto mamífero, en el que dicha afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno proliferativo celular.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona el uso d un compuesto como se describe en uno cualquiera de los párrafos [0009] a [0013] en el presente documento o una composición farmacéutica de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por cinasa del linfoma anaplásico y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, en el que dicha afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno proliferativo celular.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto como se describe en uno cualquiera de los párrafos [0009] a [0013] en el presente documento o una composición farmacéutica de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular, y opcionalmente con un segundo agente terapéutico, en el que dicho trastorno proliferativo celular es linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de cáncer de mama, renal, de próstata, colorrectal, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronal, de pulmón, de útero o tumor gastrointestinal, cáncer de pulmón de células no pequeñas o neuroblastoma

En una realización, dicho trastorno proliferativo celular es un cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En otra realización, dicho trastorno proliferativo es neuroblastoma.

40 En una realización adicional, en la que dicho segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

Por lo tanto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método de tratamiento de un trastorno proliferativo celular, el método que comprende administrar a un sistema o sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto que tiene Fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para tratar de ese modo dicha afección. Como alternativa, la presente invención proporciona el uso de un compuesto que tiene Fórmula (1), en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular. En ejemplos particulares, los compuestos de la invención pueden usarse solos o junto con un agente quimioterapéutico para tratar un trastorno proliferativo celular, que incluye pero sin limitación, linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de mama, renal, próstata, colorectal, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronal, de pulmón, de útero o tumor gastrointestinal.

Definiciones

55 "Alquilo" se refiere a una fracción, y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo y alcoxilo sustituidos por halógeno, y puede ser de cadena recta o ramificada. Un alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido, como se utiliza en la presente, puede estar opcionalmente halogenado (por ejemplo, CF₃), o puede tener uno o más átomos de carbono sustituidos o reemplazados con un heteroátomo, tal como NR, O o S (por ejemplo, –OCH₂CH₂O–, tioalquilos, tioalcoxilo, alquil-aminas, etc.).

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

65

"Heteroarilo", como se utiliza en la presente, es como se define para arilo anteriormente, en donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Los ejemplos de los heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzo-furanilo, benzo-piranilo, benzo-tiopiranilo, benzo-[1,3]-dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, pirrolilo, isoquinolinilo, purinilo, tiazolilo, tetrazinilo, benzo-tiazolilo, oxadiazolilo, benzoxadiazolilo, etc.

Un "anillo carbocíclico", como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico fusionado, o policíclico puenteado, saturado o parcialmente insaturado, que contiene átomos de carbono, el cual puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con =O. Los ejemplos de los anillos carbocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropileno, ciclohexanona, etc.

Un "anillo heterocíclico", como se utiliza en la presente, es como se define para un anillo carbocíclico anteriormente, en el que uno o más átomos de carbono del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo heterocíclico puede contener N, O, S, -N=, -S-, -S(O), -S(O)₂-, o -NR- en el que R puede ser hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o un grupo protector. Los ejemplos de los anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4,5]-dec-8-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, etc. Los anillos heterocíclicos, como se utilizan en la presente, pueden abarcar aminas bicíclicas y diaminas bicíclicas.

Las expresiones "co-administración" o "administración combinada" o similares, como se utilizan en la presente, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan los regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente se administran por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

La expresión "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente, se refiere a un producto obtenido de la mezcla o combinación de los ingredientes activos, e incluye tanto las 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, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (1), y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en el que esta administración proporcione niveles terapéuticamente efectivos de los ingredientes activos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará una respuesta biológica o médica en una célula, tejido, órgano, sistema, animal o humano, que esté siendo buscada por el investigador, veterinario, médico, u otro clínico.

El término "administración" o "administrar" el compuesto objeto, significa proporcionar un compuesto de la invención y pro-fármacos del mismo a un sujeto que necesite tratamiento.

Modos para llevar a cabo la invención

La invención proporciona novedosos derivados de pirimidina y composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos para utilizar estos compuestos.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito anteriormente.

En la fórmula anterior, cualquier átomo de carbono asimétrico pueden estar presentes en la configuración (R), (S), o (R,S). Los compuestos, por lo tanto, pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como los isómeros puros, por ejemplo, como los enantiómeros o diaestereómeros puros. La invención abarca además los posibles tautómeros de los compuestos de la invención.

En la fórmula anterior, cada fracción opcionalmente sustituida puede estar sustituida con alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, o alquinilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente halogenado, o puede tener opcionalmente un átomo de carbono que puede ser reemplazado o sustituido con N, S, O, o una combinación de los mismos (por ejemplo, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈-alquilo C₁₋₈); halógeno, amino, amidino, alcoxilo C₁₋₆; hidroxilo, metilendioxilo, carboxilo; alquilo C₁₋₈-carbonilo, alcoxilo C₁₋₈-carbonilo, carbamoilo, alquilo C₁₋₈-carbamoilo, sulfamoilo, ciano, oxo, nitro, o un anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos, como se describen anteriormente.

Farmacología y Utilidad

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban en ensayos de cinasa sin células *in vitro* y en ensayos celulares, y, por

consiguiente, son útiles como productos farmacéuticos.

En un aspecto, los compuestos de la fórmula (1), pueden inhibir la actividad de cinasa de tirosina de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK), y la proteína de fusión de NPM-ALK. Esta proteína cinasa tirosina resulta a partir de una fusión genética de nucleofosmina (NPM) y ALK, que hace que la actividad de proteína cinasa tirosina del ligando de ALK sea independiente. NPM-ALK tiene un papel clave en la transmisión de señales en un número de células hematopoyéticas y otras células humanas que conducen a enfermedades hematológicas y neoplásicas, por ejemplo en el linfoma macrolcelular anaplásico (ALCL), y en los linfomas no de Hodgkin (NHL), específicamente en ALK+NHL o Alkomas, en los tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT), y en los neuroblastomas. (Duyster y colaboradores, 2001 Oncogene 20, 5623-5637). En adición a NPM-ALK, se han identificado otras fusiones genéticas en las enfermedades hematológicas y neoplásicas humanas; por ejemplo, TPM3-ALK (una fusión de tropomiosina no muscular con ALK).

La inhibición de la actividad de cinasa de tirosina de ALK se puede demostrar empleando los métodos conocidos, por ejemplo utilizando el dominio de cinasa recombinante de ALK en analogía al ensayo de cinasa VEGF-R descrito en J. Wood y colaboradores, Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). En general, se llevan a cabo ensayos enzimáticos *in vitro* utilizando proteína cinasa tirosina GST-ALK, en placas de 96 pozos, como un ensayo de enlace de filtro en Tris HCl 20 mM, pH = 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 0,1 µCi/ensayo (= 30 microlitros) [γ -³³P]-ATP, ATP 2 µM, 3 microgramos/mililitro de poli-(Glu, Tyr 4:1) Poly-EY (Sigma P-0275), sulfóxido de dimetilo al 1 por ciento, y 25 nanogramos de enzima ALK. Los ensayos se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se terminan mediante la adición de 50 microlitros de EDTA 125 mM, y la mezcla de reacción se transfiere a una placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA, EUA), previamente humedecida con metanol, y se rehidrata durante 5 minutos con H₂O. En seguida del lavado (H₃PO₄ al 0,5 por ciento), las placas se cuentan en un contador de cintilación de líquidos. Los valores CI₅₀ se calculan mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición.

Los compuestos de la fórmula (1), pueden inhibir potentemente el crecimiento de las células BaF3 de murino que sobre-expresan la NPM-ALK humana (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Alemania). La expresión de NPM-ALK se puede lograr mediante la transfección de la línea celular BaF3 con un vector de expresión pCIneo^{MR} (Promega Corp., Madison WI, EUA) que codifica para NPM-ALK, y la subsiguiente selección de las células resistentes a G418. Las células BaF3 no transfectadas dependen de la IL-3 para la sobrevivencia celular. En contraste, las células BaF3 que expresan NPM-ALK (denominadas como BaF3-NPM-ALK posteriormente en la presente) pueden proliferar en ausencia de IL-3, debido a que obtienen la señal proliferativa a través de la cinasa NPM-ALK. Por consiguiente, los inhibidores supuestos de la cinasa NPM-ALK eliminan la señal de crecimiento, y pueden dar como resultado una actividad anti-proliferativa. La actividad anti-proliferativa de los inhibidores supuestos de la cinasa NPM-ALK, sin embargo, se puede superar mediante la adición de IL-3, la cual proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. También se ha descrito un sistema celular análogo que utiliza la cinasa FLT3 (véase, E Weisberg y colaboradores, Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)).

La actividad inhibidora de los compuestos de la invención se puede determinar como sigue. En general, las células BaF3-NPM-ALK (15,000/pozo de placa de microtitulación) se transfieren a placas de microtitulación de 96 pozos. Los compuestos de prueba disueltos en sulfóxido de dimetilo (DMSO) se agregan en una serie de concentraciones (serie de dilución), de tal manera que la concentración final de sulfóxido de dimetilo no sea mayor del 1 por ciento (volumen/volumen). Después de la adición, las placas se incuban durante dos días, durante lo cual, los cultivos de control sin compuesto de prueba son capaces de sufrir dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se mide por medio del tinte YOPRO^{MR} [T Idziorek y colaboradores, J. Immunol. Methods; 185: 249-258 (1995)]: A cada pozo se le agregan 25 microlitros de regulador de lisis que comprende sodio citrato 20 mM, pH de 4,0, cloruro de sodio 26,8 mM, NP40 al 0,4 por ciento, EDTA 20 mM, y se agregan 20 mM a cada pozo. La lisis celular se completa dentro de 60 minutos a temperatura ambiente, y se determina la cantidad total de YOPRO^{MR} enlazado al ADN, mediante una medición que utiliza el lector de 96 pozos Cytofluor II (PerSeptive Biosystems) con las siguientes posiciones: Excitación (nanómetros) 485/20 y Emisión (nanómetros) 530/25.

Los valores CI₅₀ se pueden determinar mediante un sistema auxiliado por ordenador, utilizando la fórmula:

$$CI_{50} = \frac{(ABS_{prueba} - ABS_{inicial})}{(ABSC_{control} - ABS_{inicial})} \times 100. \text{ (ABS = absorción)}$$

El valor CI₅₀ en estos experimentos se da como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que da como resultado un conteo celular que es el 50 por ciento más bajo que el obtenido utilizando el control sin inhibidor. Los compuestos de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, pueden exhibir valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica por las pruebas *in vitro* descritas en esta solicitud. En general, los compuestos de la invención tienen valores CI₅₀ de 1 nM a 10 µM. En algunos ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores CI₅₀ de 0,01 µM a 5 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores CI₅₀ de 0,01 µM a 1 µM o más, en particular de 1 nM a 1 µM. En todavía otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores CI₅₀ de menos de 1 nM o más de 10 µM. Los compuestos de la invención pueden exhibir un porcentaje de inhibición mayor del 50 por ciento, o en otras realizaciones, pueden exhibir un porcentaje de

inhibición mayor de aproximadamente el 70 por ciento, contra ALK a 10 μ M.

La acción anti-proliferativa de los compuestos de la invención también se puede determinar en la línea celular de linfoma humano KARPAS-299 (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania, descrito en WG Dirks y colaboradores, Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002)) utilizando la misma metodología descrita anteriormente para la línea celular BaF3-NPM-ALK. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden exhibir una actividad inhibidora con una CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 μ M. La acción de los compuestos de la invención después de la auto-fosforilación de ALK se puede determinar en la línea celular de linfoma humano KARPAS-299 por medio de un inmunomanchado, como se describe en WG Dirks y colaboradores, Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002).

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden inhibir la cinasa de adhesión focal (FAK), y pueden ser útiles como productos farmacéuticos para tratar condiciones causadas por un mal funcionamiento de las cascadas de señales conectadas con FAK, tal como en el tratamiento de tumores particulares. La inhibición de la señalización de FAK endógena da como resultado una movilidad reducida, y en algunos casos, induce la muerte celular. Por otra parte, la mejora de la señalización de FAK mediante la expresión exógena aumenta la movilidad celular. En adición, FAK se sobre-expresa en los cánceres epiteliales, mesenquimales, de tiroides, y de próstata invasivos y metastásicos. En consecuencia, un inhibidor de FAK tiene probabilidades de ser un fármaco contra el crecimiento tumoral y la metástasis. Los compuestos de la invención, por consiguiente, pueden ser útiles para prevenir y/o tratar a un vertebrado, y más particularmente, un mamífero, afectado por una enfermedad neoplásica, en particular un tumor de mama, cáncer del intestino (colon y recto), cáncer de estómago, y cáncer del ovario y de la próstata, cáncer pulmonar no microcelular, cáncer pulmonar microcelular, cáncer de hígado, melanoma, tumor de vejiga, y cáncer de cabeza y cuello.

La relación entre la inhibición de FAK y el sistema inmunológico se describe, por ejemplo, en G.A. van Seventer y colaboradores, Eur. J. Immunol. 2001, 31, 1417-1427. Por consiguiente, los compuestos de la invención por ejemplo, son útiles para prevenir y/o tratar a un vertebrado, y más particularmente, a un mamífero, afectado por trastornos del sistema inmunológico, enfermedades o trastornos mediados por los linfocitos-T, los linfocitos-B, los mastocitos, y/o los eosinófilos, por ejemplo, rechazo agudo o crónico de alo- o xeno-injertos de órganos o tejidos, aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular tal como angioplastia, restenosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del sistema nervioso central tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica; cáncer; enfermedad infecciosa tal como SIDA; choque séptico o síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, isquemia/lesión por reperfusión, por ejemplo, infarto de miocardio, embolia, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico, o choque traumático.

Todavía en otro aspecto, los compuestos de la invención pueden inhibir la proteína asociada con cadena Zeta 70 (ZAP-70). La interacción de los agentes de la invención con la proteína cinasa tirosina ZAP-70 se puede demostrar, por ejemplo, por su capacidad para prevenir la fosforilación de LAT-11 (el enlazador para la activación de las células-T) mediante la proteína cinasa tirosina ZAP-70 humana en solución acuosa. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades en donde tenga un papel la inhibición de ZAP-70.

Los compuestos de la invención también pueden inhibir al receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1R), y pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades mediadas por IGF-1R. Los ejemplos de las enfermedades mediadas por IGF-1R incluyen, pero no se limitan a, enfermedades proliferativas, tales como tumores, por ejemplo tumores de mama, renales, de próstata, colo-rectales, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronales, pulmonares, uterinos, y gastrointestinales, así como osteosarcomas y melanomas. La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de la cinasa de tirosina IGF-1R se puede demostrar utilizando un ELISA de captura celular. En este ensayo, se determina la actividad de los compuestos de la invención contra la auto-fosforilación inducida por (IGF-1) del IGF-1R.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos, o enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes (tipos I y II) y los trastornos asociados con la misma, enfermedades respiratorias, tales como asma o lesión inflamatoria del hígado, lesión inflamatoria glomerular, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades inmunológicamente mediadas, enfermedades inflamatorias e hiper-proliferativas de la piel (tales como soriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis por contacto irritante y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias de los ojos, por ejemplo, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis o uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, o colitis ulcerativa.

Administración y Composiciones Farmacéuticas

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas por medio de cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la materia, ya sea de una manera individual o bien en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar

ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, de la edad y salud relativa del sujeto, de la potencia del compuesto utilizado, y de otros factores conocidos por aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo. Por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunológico, la dosificación requerida también variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado.

En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo de peso corporal, o en particular, de aproximadamente 0,03 a 2,5 miligramos/kilogramo de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo, en los seres humanos, puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 miligramos a aproximadamente 2,000 miligramos, o más particularmente, de aproximadamente 0,5 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en una forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuada para su administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingrediente activo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional; por ejemplo, enteralmente, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas; parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables; o tópicamente, 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 sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se puede fabricar de una manera convencional mediante los procesos de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución, o liofilización. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar de una manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitaria para su administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de sustancia activa.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son soluciones del ingrediente activo, incluyendo suspensiones o dispersiones, tales como soluciones acuosas isotónicas. En el caso de las composiciones liofilizadas que comprenden al ingrediente activo solo o junto con un vehículo tal como manitol, las dispersiones o suspensiones se pueden formar antes de usarse. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. Los conservadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, o microbicidas, tales como ácido sórbico o ácido benzoico. Las soluciones o suspensiones pueden comprender agentes incrementadores de viscosidad, incluyendo, pero no limitándose a, carboxi-metil-celulosa de sodio, carboxi-metil-celulosa, dextrano, polivinil-pirrolidona, gelatinas, o solubilizantes, por ejemplo, Tween 80 (mono-oleato de sorbitán de polioxietileno (20)).

Las suspensiones en aceite pueden comprender, como el componente de aceite, los aceites vegetales, sintéticos, o semi-sintéticos acostumbrados para propósitos de inyección. Los ejemplos incluyen ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen, como el componente de ácido, un ácido graso de cadena larga que tiene C₈₋₂₂, o en algunas realizaciones, C₁₂₋₂₂. Los ésteres de ácidos grasos líquidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, o los ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo ácido oleico, ácido elaidico, ácido erúxico, ácido brasídico, y ácido linoleico, y, si se desea, pueden contener antioxidantes, por ejemplo vitamina E, 3-caroteno, o 3,5-*diterc*-butil-hidroxi-tolueno. 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 tri-valente. Los componentes de alcohol adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol, o isómeros de los mismos; glicol y glicerol.

Otros ésteres de ácidos grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, LABRAFIL® M 2375, (polioxietileno-glicerol), LABRAFIL® M 1944 CS (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados mediante la alcoholólisis del aceite de semilla de chabacano y que comprenden glicéridos y éster de polietilenglicol), LABRASOL^{MR} (glicéridos poliglicolizados saturados preparados mediante la alcoholólisis de TCM, y que comprenden glicéridos y éster de polietilenglicol; todos disponibles en Gatefossé, Francia), y/o MIGLYOL® 812 (triglicérido de ácidos grasos saturados de una longitud de cadena 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 ricino, aceite de ajonjolí, aceite de semilla de soya, o aceite de cacahuate.

Las composiciones farmacéuticas para su administración oral se pueden obtener, por ejemplo, mediante la combinación del ingrediente activo con uno o más vehículos sólidos, y si se desea, se granula una mezcla resultante, y se procesa la mezcla o los gránulos mediante la inclusión de excipientes adicionales, para formar tabletas o núcleos de tabletas.

Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, rellenos, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa, y/o fosfatos de calcio, por ejemplo trifosfato de calcio o fosfato ácido de calcio, y también aglutinantes, tales como almidones, por ejemplo almidón de maíz, de trigo, de arroz, o de papa, metil-celulosa, hidroxil-propil-metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y/o polivinil-pirrolidona, y/o, si se desea, desintegrantes, tales como los almidones anteriormente mencionados, almidón de carboxi-metilo, polivinil-pirrolidona reticulada, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes adicionales incluyen acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tal como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol, o derivados de los mismos.

Los núcleos de tabletas pueden ser provistas con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, a través del uso de, entre otras cosas, soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden comprender goma arábica, talco, polivinil-pirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en los solventes o mezclas de solventes orgánicos adecuados, o, para la preparación de los recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetil-celulosa o ftalato de hidroxil-propil-metil-celulosa. Se pueden agregar tintes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de tabletas, por ejemplo, para propósitos de identificación, o para indicar diferentes dosis del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para su administración oral también pueden incluir cápsulas duras, las cuales comprenden gelatina, o cápsulas selladas blandas, las cuales comprenden gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener al ingrediente activo en la forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con rellenos, tales como almidón de maíz, aglutinantes, y/o derrapantes, tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo se puede disolver o suspender en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina, polietilenglicoles líquidos, o ésteres de ácidos grasos de etilen- o propilen-glicol, a los cuales también se les pueden agregar estabilizantes y detergentes, por ejemplo, del tipo de éster de ácido graso de sorbitán de polioxitileno.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios, los cuales comprenden una combinación del ingrediente activo y una base para supositorios. Las bases para supositorios adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles, o alcanos superiores.

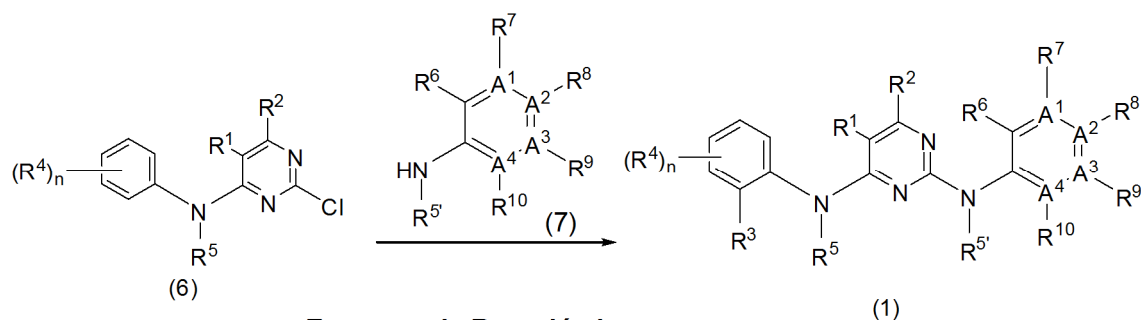
Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración parenteral pueden comprender soluciones acuosas de un ingrediente activo en una forma soluble en agua, por ejemplo de una sal soluble en agua, o suspensiones acuosas para inyección que contienen sustancias incrementadoras de viscosidad, por ejemplo carboxi-metil-celulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano, y, si se desea, estabilizantes. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en la forma de un liofilizado, y se puede hacer en una solución antes de su administración parenteral mediante la adición de solventes adecuados. Las soluciones, tales como se utilizan, por ejemplo, para su administración parenteral, también se pueden emplear como soluciones para infusión. La fabricación de preparaciones inyectables usualmente se lleva a cabo bajo condiciones estériles, así como el llenado, por ejemplo, en ampollitas o frascos, y el sellado de los recipientes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como el único ingrediente activo, o junto con otros fármacos útiles contra las enfermedades neoplásicas o útiles en regímenes inmuno-moduladores. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden utilizar de acuerdo con la invención en combinación con composiciones farmacéuticas efectivas en diferentes enfermedades como se describe anteriormente, por ejemplo, con ciclofosfamida, 5-fluoro-uracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatina, vincristina, vinblastina, etoposida, irinotecano, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib, o imatinib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmuno-supresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus o everolimus, corticosteroides, por ejemplo, prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, anti-malaria, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato-mofetil, 15-desoxi-espergualina, anticuerpos monoclonales inmuno-supresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para los 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 inmuno-moduladores, por ejemplo, CTLA41g.

La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, el cual comprende: a) un primer agente, el cual es un compuesto de la invención como se da a conocer en la presente, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) cuando menos un co-agente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Procesos para la elaboración de los compuestos de la invención

Los compuestos de la fórmula (1) se pueden preparar siguiendo el Esquema de Reacción I, en donde cada sustituyente es como se define en la Breve Descripción de la Invención:



Un compuesto de la fórmula (1) se puede sintetizar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (6) con un compuesto de la fórmula (7) en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio y similares), un ligando (por ejemplo, xantfos y similares), y una base (por ejemplo, carbonato de cesio y similares) en un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano y similares). La reacción procede en un intervalo de temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 180 °C y puede tomar de 10 minutos a 8 horas para completarse.

De una manera alternativa, un compuesto de la fórmula (1) se pueden sintetizar mediante la 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 procede en un intervalo de temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 150 °C, y puede tomar de hasta 12 horas para completarse.

Procesos adicionales para la elaboración de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, al solvente utilizado para la cristalización (presentes como solvatos). Las sales usualmente se pueden convertir hasta los compuestos en forma libre, por ejemplo, mediante el tratamiento con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, carbonatos ácidos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, tales como carbonato de potasio o hidróxido de sodio. En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, se debe entender para referirse también a las sales correspondientes, como sea apropiado.

Las sales de los compuestos de la invención con un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula (1), por consiguiente, se pueden obtener mediante el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se pueden formar, por ejemplo, como las sales de adición de ácido, con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula (1), con un átomo de nitrógeno básico.

Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los 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 hidroxí-maleico, ácido metil-maleico, ácido ciclohexan-carboxílico, ácido adamantan-carboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido ftálico, ácido fenil-acético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido 2-hidroxi-etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido 2-, 3-, o 4 metil-bencen-sulfónico, ácido metil-sulfúrico, ácido etil-sulfúrico, ácido dodecil-sulfúrico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil-, o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

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

Los compuestos de la invención en una forma no oxidada, se pueden preparar a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención mediante el tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil-fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente

orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 °C a 80 °C.

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos por aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de los grupos protectores y su remoción en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª Edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, se separan los diaestereómeros, y se recuperan los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, o mediante la utilización de complejos disociables (por ejemplo, sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diaestereómeros se pueden separar mediante cristalización fraccionaria, cromatografía, o mediante técnicas de separación / resolución, basándose en las diferencias en la solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de la invención se pueden hacer mediante un proceso que involucra:

- (a) aquel del Esquema de Reacción I; y
- (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención hasta una forma no de sal;
- (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención hasta un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) opcionalmente convertir una forma de N-óxido de un compuesto de la invención hasta su forma no oxidada; y
- (f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;

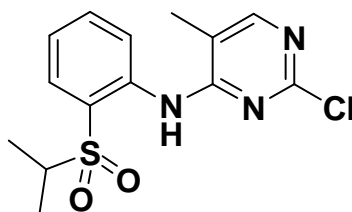
Hasta donde no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los Ejemplos posteriormente en la presente. Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden emplear similarmente otros métodos bien conocidos. La presente invención se ejemplifica además, pero no se limita, mediante los siguientes Ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención (y los compuestos que no son parte de la invención) se ejemplifican en los siguientes Ejemplos. Los Compuestos 203-212, 214-235, 237-238 y 242-246 (véase Tabla 2) caen dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos 1-202, 213, 236, 239-241 y 247-256 no son parte de la invención.

Preparación de intermedios

Intermedio 1

2-cloro-N-(2-(iso-propil-sulfonyl)-fenil)-5-metil-pirimidin-4-amina

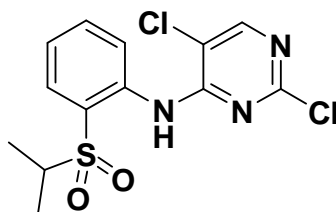


A una suspensión de 730 miligramos de NaH en una mezcla de N,N-dimetil-formamida/sulfóxido de dimetilo (25/2,5 mililitros), se le agregan por goteo a 0 °C, 2,53 gramos (12,69 milimoles) de 2-(iso-propil-sulfonyl)-bencenammina en N,N-dimetil-formamida/sulfóxido de dimetilo (10 mililitros, proporción de 9/1). La solución se agita durante 30 minutos a 0 °C, y se agregan por goteo 4,11 gramos (25,3 milimoles, 2 equivalentes) de 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina diluida en 10 mililitros de N,N-dimetil-formamida/sulfóxido de dimetilo (proporción: 9/1). La solución se calienta hasta la temperatura ambiente, y se agita durante la noche. Después del procesamiento, el producto crudo se cristaliza directamente a partir de CH₃CN frío en varios lotes, para proporcionar la 2-cloro-N-(2-(iso-propil-sulfonyl)-fenil)-5-

metil-pirimidin-4-amina como cristales de color cremoso pálido: ESMS m/z 326,1 ($M + H^+$).

Intermedio 2

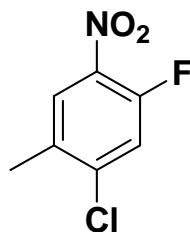
5 Síntesis de 2,5-dicloro-N-(2-(iso-propil-sulfonil)-fenil)-pirimidin-4-amina



10 Empleando el mismo procedimiento descrito para la síntesis de la 2-cloro-N-(2-(iso-propil-sulfonil)-fenil)-5-metil-pirimidin-4-amina, se aísla la 2,5-dicloro-N-(2-(iso-propil-sulfonil)-fenil)-pirimidin-4-amina se aísla como un sólido de color cremoso: ESMS m/z 346,0 ($M + H^+$).

Intermedio 3

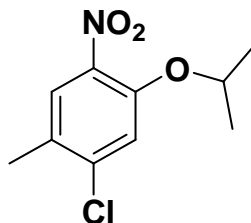
15 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-tolueno



20 A una solución de 100 gramos (0,7 moles) de 2-cloro-4-fluoro-tolueno en 250 mililitros de H_2SO_4 concentrado, se le agregan en porciones 85 gramos (0,875 moles) de KNO_3 a 0 °C (la adición de la cantidad total de KNO_3 se termina en aproximadamente 1 hora). La mezcla rojiza se calienta lentamente a temperatura ambiente durante la noche, y se apaga sobre hielo triturado, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. El aceite crudo se purifica entonces sobre un tapón grande de gel de sílice (eluyente: 97/3 de hexanos/EtOAc), para proporcionar el 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-tolueno como un aceite amarillo pálido que se solidifica al reposar. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

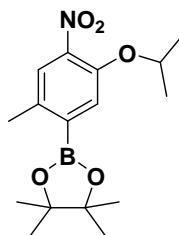
Intermedio 4

30 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-tolueno



35 A una solución de 25 gramos (0,131 moles) de 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-tolueno en 250 mililitros de 2-propanol, se le agregan 208 gramos (0,659 moles, 5 equivalentes) de Cs_2CO_3 . La mezcla se agita a 60 °C durante la noche y la mayor parte del 2-propanol se evapora bajo presión reducida. Se agrega agua, y la solución se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre $MgSO_4$, se concentran, y el producto crudo se filtra sobre un tapón de sílice (eluyente: 95/5 de hexanos/EtOAc), para proporcionar el 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-tolueno como un sólido esponjoso color amarillo pálido.

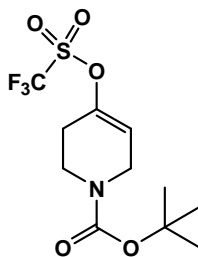
40

Intermedio 5Pinacol-éster del ácido 2-metil-4-nitro-5-isopropoxi-fenil-borónico

5

Una mezcla de 5,09 gramos de 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-tolueno (0,02216 moles), 6,20 gramos (0,02437 moles) de pinacol-diborano, 595 miligramos (0,00212 moles) de PCy₃, 1,014 gramos (0,00108 moles) de Pd₂dba₃, y 3,16 gramos (0,0322 moles) de KOAc en 100 mililitros de dioxano seco, se calienta a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución oscura se filtra sobre Celite, y el solvente se evapora bajo presión reducida. El aceite crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 95/5 de hexanos/EtOAc), para proporcionar el pinacol éster del ácido 2-metil-4-nitro-5-isopropoxi-fenil-borónico como un aceite, que se solidifica al reposar. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 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).

15

Intermedio 6Terc-butil-éster del ácido 4-trifluoro-metan-sulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

20

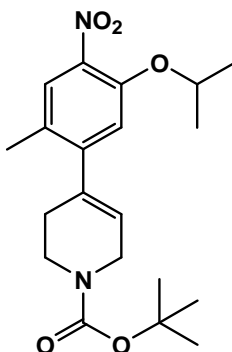
Una solución de *N*-terc-butoxi-carbonil-4-piperidona (10,17 gramos, 0,05 moles) en tetrahidrofurano (100 mililitros), se agrega por goteo a una solución vigorosamente agitada y enfriada (-78 °C) de LDA (40 mililitros de una solución 1,5M en ciclohexanos, 0,06 moles) en tetrahidrofurano (100 mililitros), bajo N₂. La mezcla de reacción se deja a -78 °C durante 30 minutos antes de agregar una solución de fenil-trifluoro-sulfonimida (19,85 gramos, 0,055 moles) en tetrahidrofurano (50 mililitros). Entonces la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 3 horas. La reacción se apaga a 0 °C con 100 mililitros de NH₄Cl acuoso saturado, y se filtra a través de Celite. El filtrado se agrega a 100 mililitros de EtOAc, y las capas se separan. La capa orgánica se lava con H₂O, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea en columna de sílice (del 0 al 30 por ciento de EtOAc en hexanos como eluyente, y se verificó mediante TLC teñido con KMnO₄ al 2 por ciento en EtOH), para proporcionar el terc-butil-éster del ácido 4-trifluoro-metan-sulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico como un aceite color amarillo.

25

30

Intermedio 7

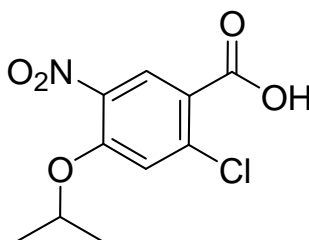
35

Terc-butil-éster del ácido 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

5 A una solución de pinacol éster del ácido 2-metil-4-nitro-5-isopropoxi-fenil-borónico (2,04 gramos, 6,4 milimoles), y *tert*-butil-éster del ácido 4-trifluoro-metan-sulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (3,2 gramos, 9,6 milimoles) en 110 mililitros de DME/H₂O (10:1 por volumen/volumen), se le agregan Pd(PPh₃)₄ (365 miligramos, 0,32 milimoles), y Cs₂CO₃ (4,2 gramos, 12,8 milimoles). La mezcla de reacción se calienta bajo N₂ a 80 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtra a través de Celite, y el filtrado se diluye con 100 mililitros de EtOAc, se lava en secuencia con H₂O, salmuera, y finalmente se concentra al vacío. El producto
10 crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (del 5 por ciento al 15 por ciento de EtOAc en hexanos como eluyente), para proporcionar el *tert*-butil-éster del ácido 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico como un aceite color amarillo. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): 7,59 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,67 (s amplia, 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).

Intermedio 8

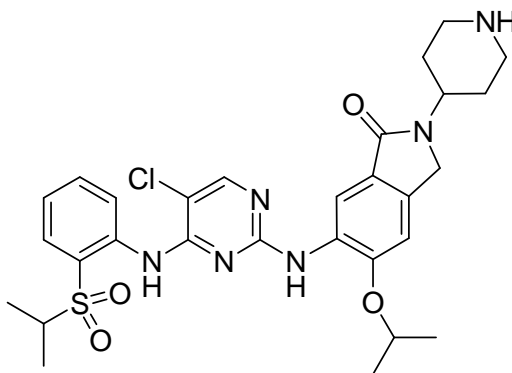
15 Ácido 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoico



20 Una mezcla de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-benzoico (5,0 gramos, 22,8 milimoles), y carbonato de cesio (29,7 gramos, 91,1 milimoles) en 2-propanol (100 mililitros), se calienta a 50 °C durante la noche. El solvente se remueve al vacío, y se le agregan 100 mililitros de agua. A esta solución se le agrega por goteo HCl acuoso concentrado a 0 °C hasta un pH = 2. El producto precipitado que se forma se aísla mediante filtración, se lava con agua, y se seca al vacío, para dar el ácido 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoico.

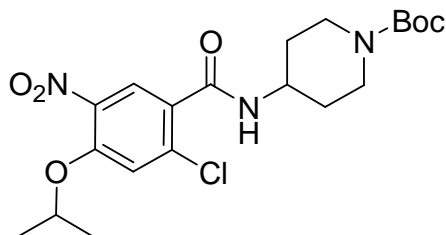
25 Ejemplo 1

6-{5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (178)



30

Pasos 1 y 2: Terc-butil-éster del ácido 4-(2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoil-amino)-piperidin-1-carboxílico

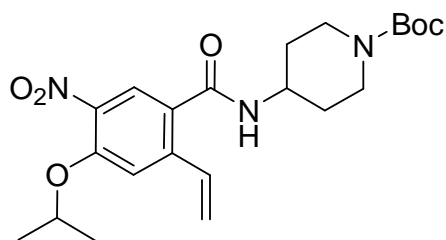


35

A una solución de ácido 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoico (**Intermedio 8**, 10 gramos, 38,5 milimoles) en dicloro-metano (200 mililitros), y dimetil-formamida (1 mililitro), se le agrega lentamente cloruro de tionilo (9,17 gramos, 77 milimoles) por medio de una jeringa. La mezcla se agita durante 3 horas, y entonces se concentra a sequedad. El

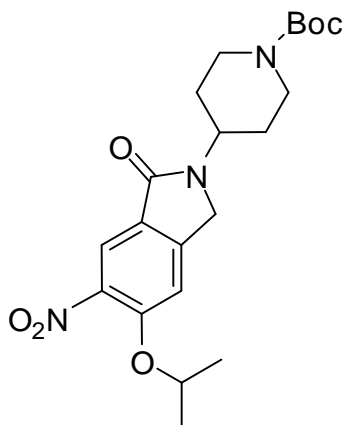
sólido blanco obtenido, cloruro de 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoílo, se seca al vacío. A una mezcla del *tert*-butil-éster del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (1,44 gramos, 7,2 milimoles), y trietil-amina (3 mililitros, 21,6 milimoles) en dicloro-metano (100 mililitros), se le agrega lentamente cloruro de 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoílo (2 gramos, 7,2 milimoles) disuelto en dicloro-metano (10 mililitros) mediante una jeringa. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y entonces se concentra. El sólido obtenido se disuelve en acetato de etilo, y se lava con agua y salmuera, respectivamente. Después de la evaporación del solvente, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo claro, y se utiliza directamente para el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso 3: *Terc*-butil-éster del ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoil-amino)-piperidin-1-carboxílico



A una mezcla del *tert*-butil-éster del ácido 4-(2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoil-amino)-piperidin-1-carboxílico (7,2 mili-moles) obtenido en el paso anterior, dibutil-éster del ácido vinil-borónico (1,72 gramos, 9,4 milimoles), y carbonato de sodio (5,34 gramos, 50,4 milimoles) en THF/H₂O (100/25 mililitros), se le agrega dicloro-bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II) (442 miligramos, 5 milimoles). La mezcla se purga con N₂ durante 3 minutos, y se calienta a 90 °C bajo N₂ durante la noche en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae con acetato de etilo (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 por ciento de acetato de etilo en hexanos), para proporcionar el *tert*-butil-éster del ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoil-amino)-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanco.

Pasos 4, 5 y 6: *Terc*-butil-éster del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



El *tert*-butil-éster del ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoil-amino)-piperidin-1-carboxílico obtenido a partir del paso anterior (1,9 gramos, 4,38 milimoles) se disuelve en dicloro-metano (100 mililitros), y se enfría a -78 °C. Se burbujea O₃ (gas) hacia dentro de la solución hasta que el color de la solución se convierte a azul/gris. La solución entonces se purga con N₂ (gas) hasta que desaparece el color azul. La solución se calienta a temperatura ambiente, y se trata con resina de trifenil-fosfina (5 gramos) previamente hinchada en dicloro-metano (100 mililitros). Después de 30 minutos, la mezcla se filtra, el filtrado se concentra, y el residuo resultante se disuelve en dicloro-metano / ácido trifluoro-acético (100 mililitros / 25 mililitros). A esta mezcla se le agregan trietil-silano (4,6 mililitros, 17,5 milimoles). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra, y se vuelve a disolver en dicloro-metano. La solución de dicloro-metano se lava con HCl acuoso 1N (20 mililitros, 3 veces). La capa acuosa combinada se trata con NaOH acuoso concentrado hasta un pH =12. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (30 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio. Se obtiene un sólido amarillo claro después de la evaporación del solvente orgánico.

El sólido se disuelve en una mezcla de metanol y trietil-amina (100 mililitros, 9:1 por volumen/volumen). A esta mezcla se le agrega dicarbonato de *di**tert*-butilo (680 miligramos, 3,1 milimoles). Después de agitar a 50 °C durante 30 minutos, la mezcla se concentra, y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea en columna

de gel de sílice (eluyente: de aproximadamente el 40 al 50 por ciento de acetato de etilo en hexanos), para proporcionar el *tert*-butil-éster del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanco. RMN ¹H (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).

5

Pasos 7, 8 y 9

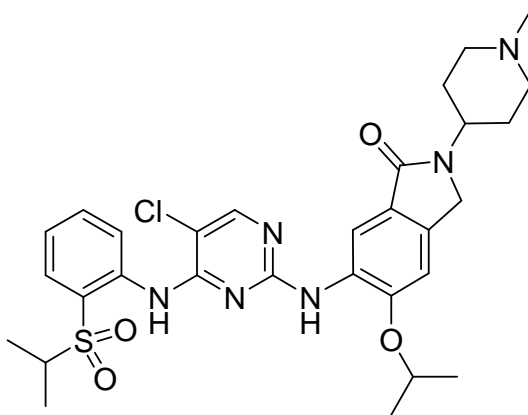
A una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico a partir del paso anterior (850 miligramos, 2 milimoles) en metanol, se le agrega Pd/C (al 10 por ciento sobre carbón, 100 miligramos). La mezcla se hidrogena bajo 1 atmósfera de gas de hidrógeno. Después de 4 horas, la mezcla se filtra y se concentra. La anilina obtenida como un sólido amarillo, se utiliza para el siguiente paso sin purificación adicional. A una mezcla del producto crudo (2 milimoles) a partir del paso anterior, (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-amina (**Intermedio 2**, 770 miligramos, 2,2 milimoles), carbonato de cesio (1,3 gramos, 4 milimoles), y xantfos (115 miligramos, 0,2 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregan acetato de paladio (22 miligramos, 5 milimoles) en un tubo de microondas. La mezcla se purga con N₂ durante 3 minutos. El tubo sellado se calienta a 150 °C durante 20 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla se enfría, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea en columna de gel de sílice (eluyente: 65 por ciento de acetato de etilo en hexanos), para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se trata con dicloro-metano/ácido trifluoro-acético (1/1, 10 mililitros) durante 1 hora, seguido por concentración al vacío. La purificación final utilizando CL-EM en fase inversa de preparación proporciona la 6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**178**) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,60-9,50 (a, 1H), 9,34-9,21 (a, 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⁺).

25

Ejemplo 2

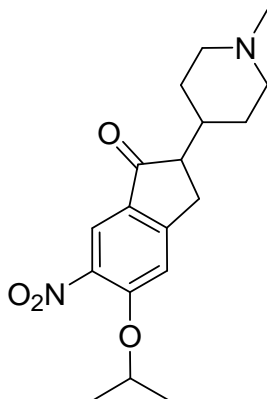
6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**181**)

30



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

35



A una solución de la 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-indan-1-ona (**Ejemplo 1, Paso 5**) en tetrahidrofurano (5 mililitros), y metanol (5 mililitros), se le agregan formaldehído (104,2 microlitros, 1,39 milimoles), y 10 gotas de AcOH

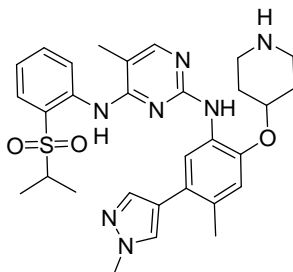
en secuencia. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se agrega cianoborohidruro de sodio (175,1 miligramos, 2,78 milimoles) en una porción, y la reacción se agita durante 30 minutos adicionales. La reacción se apaga mediante NH₄Cl acuoso saturado, y se concentra al vacío, para dar un residuo oleoso. Este aceite se divide entre EtOAc y salmuera, el extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra al vacío. La cromatografía en gel de sílice (5 por ciento de metanol en dicloro-metano), proporciona la 5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1-ona; EM m/z 333,2 (M+1).

Pasos 2 y 3

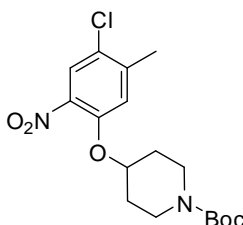
10 Siguiendo los procedimientos anteriormente descritos (**Ejemplo 1, Pasos 7 y 8**), utilizando el producto a partir del paso 1, se genera el compuesto del título de la 6-[5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino]-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**181**) como un sólido blanco. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆ con traza 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); EM m/z 613 (M+1).

Ejemplo 3

20 5-metil-N²-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (35)

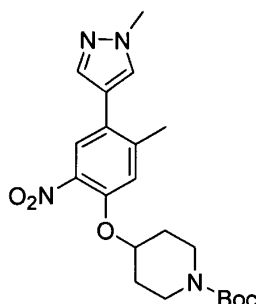


25 Paso 1: Terc-butil-éster del ácido 4-(4-cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico



30 A una mezcla de 4-cloro-5-metil-2-nitro-fenol (3,752 gramos, 20,0 milimoles), *tert*-butil-éster del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (4,83 gramos, 24 milimoles), y trifenil-fosfina (6,23 gramos, 24 milimoles) en 75 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan azodicarboxilato de di-isopropilo (4,73 mililitros, 245 milimoles) en varias porciones a 22 °C durante 1 hora. La reacción se agita a la misma temperatura durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se absorbe en 50 mililitros de éter, y se deja reposar a 22 °C durante 14 horas. Los cristales resultantes se remueven mediante filtración. El filtrado se concentra al vacío, y el residuo se purifica sobre una columna de 330 gramos de SiO₂ (ISCO) utilizando un gradiente del 20 al 40 por ciento de acetato de etilo en hexanos como eluyente, proporcionando el *tert*-butil-éster del ácido 4-(4-cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico como un aceite viscoso color amarillo oscuro. EM (ES+); 315,1 (MH+ - C₄H₈), 393,1 (MNa+).

35 Paso 2: Terc-butil-éster del ácido 4-[5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitro-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico



40

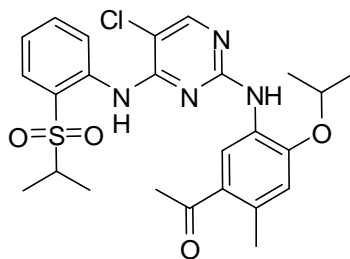
Una mezcla del *tert*-butil-éster del ácido 4-(4-cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico a partir del paso anterior (375,8 miligramos, 1,01 milimoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Boron Molecular, 224,4 miligramos 1,08 milimoles), monohidrato tribásico de fosfato de potasio (392 miligramos), Pd₂(dba)₃ (45 miligramos), y dicitlofosfino-bifenilo (43 miligramos) en 4 mililitros de 1,4-dioxano/H₂O (3/1), se calienta en un tubo sellado a 150 °C durante 20 minutos bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se filtra a través de un pequeño tapón de Celite, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica utilizando una columna de SiO₂ (ISCO), proporcionando el *tert*-butil-éster del ácido 4-[5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitro-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico. EM (ES+); 417,3 (MH+), 439,2 (MNa+).

10 Pasos 3, 4 y 5

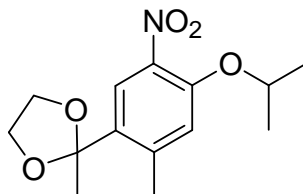
Empleando los mismos procedimientos descritos en la síntesis del **Ejemplo 1** (pasos 7, 8 y 9), y la purificación final utilizando CL-EM en fase inversa de preparación, se proporciona la 5-metil-N²-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (**35**). EM (ES+): 576,3 (MH+).

15 Ejemplo 4

1-(5-{5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino}-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona (**36**)

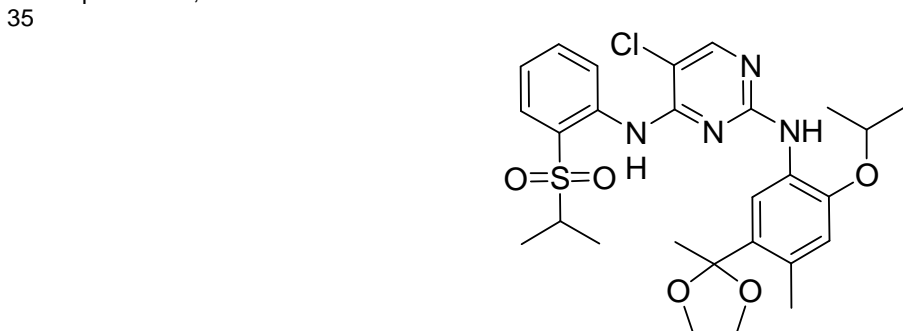


20 Paso 1: 2-(4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3]-dioxolano



25 Una mezcla de 1-(4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-etanona (0,788 gramos, 3,32 milimoles), etilenglicol (1,8 mililitros), y monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (6,3 miligramos) en 60 mililitros de benceno, se calienta a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluye con 100 mililitros de acetato de etilo y se lava sucesivamente con 100 mililitros de cada uno de NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O, y salmuera saturada. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra al vacío, proporcionando el 2-(4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3]-dioxolano como cristales amarillos. EM (ES+): 282,2 (MH+).

30 Pasos 2 y 3: 5-cloro-N²-[2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-[1,3]-dioxolan-2-il)-fenil]-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina



40 Empleando los mismos procedimientos descritos en la síntesis del **Ejemplo 1** (pasos 7 y 8), utilizando 2-(4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3]-dioxolano a partir del paso anterior como material de partida, y la purificación utilizando cromatografía en gel de sílice (gradiente del 2 por ciento al 20 por ciento de EtOAc en hexanos), proporciona la 5-cloro-N²-[2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-[1,3]-dioxolan-2-il)-fenil]-N⁴-[2-(propan-2-

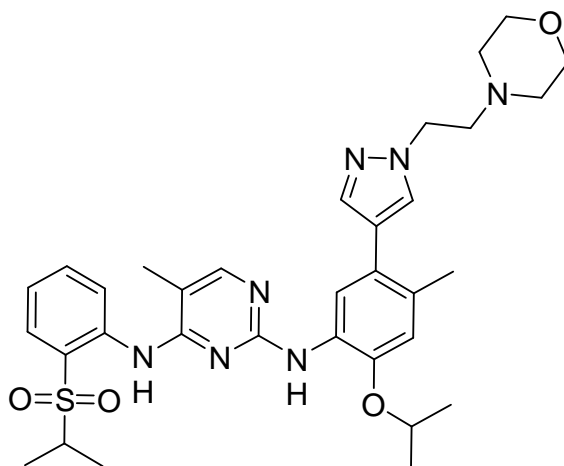
sulfonyl-phenyl]-pyrimidin-2,4-diamine as a white solid. EM (ES+): 561,2 (MH+).

Paso 4

- 5 Una solución de la 5-cloro-N²-[2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-[1,3]-dioxolan-2-il)-fenil]-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina a partir del paso anterior (84 miligramos, 0,15 milimoles) en 5 mililitros de 1,4-dioxano, se trata con 1 mililitro de HCl acuoso 1N a 22 °C durante 2 horas. La reacción se procesa, y proporciona la 1-(5-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona (**36**). EM (ES+): 517,2 (MH+).

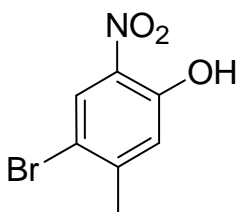
10 Ejemplo 5

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



15

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

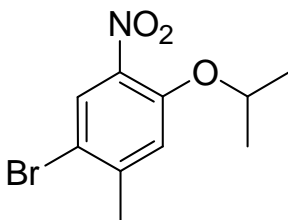


20

- El 4-bromo-3-metil-fenol (1,122 gramos, 6,00 milimoles), y Yb(CF₃SO₃)₃ (372 miligramos) en 30 mililitros de diclorometano se trata con 0,38 mililitros de HNO₃ concentrado a 22 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se agregan 0,1 mililitros adicionales de HNO₃ concentrado, y la reacción se agita durante una hora adicional. La mezcla de reacción se lava con H₂O, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica utilizando una columna de SiO₂ (ISCO), proporcionando una mezcla de 4-bromo-5-metil-2-nitro-fenol como cristales amarillos, y su subproducto de regioisómero como cristales color naranja.

25

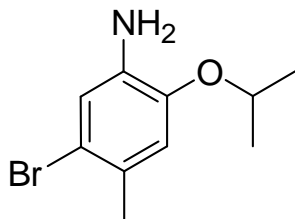
Paso 2: 1-bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-benceno



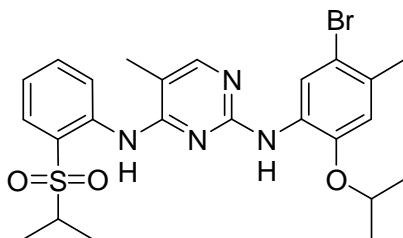
30

- A una mezcla del 4-bromo-5-metil-2-nitro-fenol a partir del paso anterior (0,66 gramos, 2,84 milimoles), 2-propanol (0,262 mililitros), y trifetil-fosfina (894 miligramos) en 10 mililitros de tetrahidrofurano, se le agrega azodicarboxilato de di-isopropilo (0,671 mililitros) a 22 °C. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica utilizando una columna de SiO₂ (ISCO), proporcionando el 1-bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-benceno como un sólido amarillo brillante.

35

Paso 3: 5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil-amina

5 Al 1-bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-benceno a partir del paso anterior (0,734 gramos, 2,68 milimoles), y hierro (polvo, malla 325, 1,05 gramos) en 20 mililitros de etanol, se le agrega 1 mililitro de HCl acuoso 1N después de enfriarse en un baño de hielo. En seguida de esta adición, la reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Entonces se agregan 0,5 gramos adicionales de hierro, y la reacción se calienta a reflujo durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfría y se filtra a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentra al vacío, proporcionando la 5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil-amina como un aceite color naranja. El producto se utiliza para el siguiente paso sin mayor purificación.

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

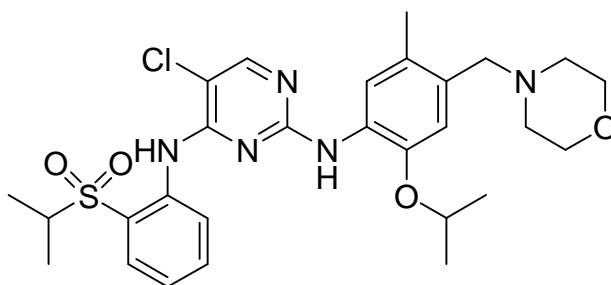
15 La 5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil-amina a partir del paso anterior (537 miligramos, 2,20 milimoles), y 2-cloro-N-(2-(iso-propil-sulfonyl)-fenil)-5-metil-pirimidin-4-amina (**Intermedio 1**, 652 miligramos, 2,00 milimoles) en la presencia de ácido metan-sulfónico (0,143 mililitros) en 4 mililitros de 2-propanol, se condensan a 140 °C durante 30 minutos en un tubo sellado bajo irradiación con microondas. En seguida del procesamiento, se obtiene la N2-(5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina. EM (ES+): 535,1 (MH+).

Paso 5

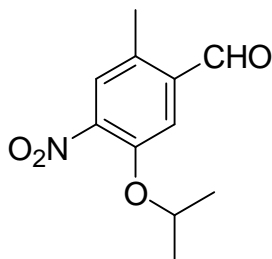
25 Una mezcla de la N2-(5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina a partir del paso anterior (53 miligramos, 0,099 milimoles), 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etil}-morfolina (Boron Molecular, 61 miligramos 0,20 milimoles), K₃PO₄ (58 miligramos), Pd₂(dba)₃ (10 miligramos), y triciclohexil-fosfina (8 miligramos) en 1 mililitro de 1,4-dioxano/H₂O (3/1 por volumen/volumen), se calienta en un tubo sellado a 150 °C durante 20 minutos bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se filtra a través de un pequeño tapón de Celite y se concentra. La purificación final utilizando CL-EM en fase inversa de preparación proporciona la N2-{2-isopropoxi-4-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-5-metil-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (**37**). EM (ES+): 634,3 (MH+).

Ejemplo 6

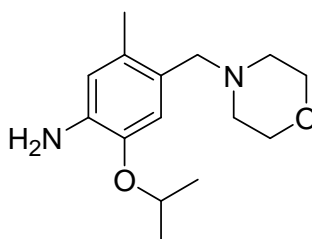
35 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (**60**)



40

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

5 A una mezcla del 1-cloro-2-metil-4-nitro-5-isopropoxi-benceno (**Intermedio 4**, 870 miligramos, 3,77 milimoles),
 dibutil-éster del ácido vinil-borónico (1,24 mililitros, 5,6 milimoles), y carbonato de sodio (2,8 gramos, 26,4 milimoles)
 en THF/H₂O (20/5 mililitros), se le agrega dicloro-bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II) (132 miligramos, 5 milimoles). El tubo
 de reacción se sella, la mezcla se purga con N₂ durante 3 minutos, y entonces se calienta a 90 °C bajo N₂ durante la
 10 noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de
 amonio. La mezcla de reacción cruda se extrae con acetato de etilo (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos
 se combinan, se lavan con salmuera, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en
 columna de gel de sílice (10 por ciento de acetato de etilo en hexanos), para proporcionar el 1-metil-5-nitro-4-
 propoxi-2-vinil-benceno como un sólido amarillo. El 1-metil-5-nitro-4-propoxi-2-vinil-benceno obtenido a partir del
 15 paso anterior (360 miligramos, 1,63 milimoles) se disuelve en dicloro-metano (20 mililitros), y se enfría a -78 °C. Se
 burbujea O₃ (gas) hacia dentro de la solución, hasta que el color de la solución se convierte a azul/gris. La solución
 entonces se purga con N₂ (gas) hasta que desaparece el color azul. La solución se calienta a temperatura ambiente,
 y se trata con resina de trifenil-fosfina (2 gramos) previamente hinchada en dicloro-metano (30 mililitros). Después
 de 30 minutos, la mezcla se filtra, y el filtrado se concentra, para proporcionar el 2-metil-4-nitro-5-propoxi-
 20 benzaldehído como un sólido amarillo.

Pasos 3 y 4: 2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil-amina

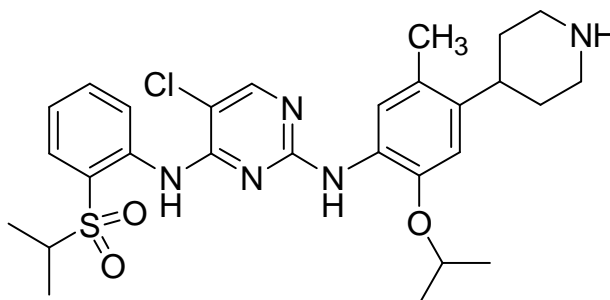
25 A una solución del 2-metil-4-nitro-5-propoxi-benzaldehído obtenido en el paso anterior (34 miligramos, 0,152
 milimoles) en MeOH/THF (0,5/0,5 mililitros), se le agrega ácido acético (5 gotas). La mezcla se agita a temperatura
 ambiente durante 1 hora. Entonces se agrega ciano-borohidruro de sodio (20 miligramos, 0,30 milimoles). Después
 de agitar durante 30 minutos, la reacción se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro
 de amonio. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3 x 5 mililitros). Las fases orgánicas se combinan y
 30 se concentran para proporcionar el producto de amina como un aceite amarillo, el cual se utiliza directamente para el
 siguiente paso sin mayor purificación. A una solución del producto obtenido en el paso anterior en metanol (5
 mililitros), se le agrega Pd/C (al 10 por ciento sobre carbón, 2 miligramos). La mezcla se hidrogena bajo 1 atmósfera
 de hidrógeno. Después de 4 horas, la mezcla se filtra y se concentra. El producto de anilina obtenido (sólido
 35 amarillo), se utiliza en el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso 5

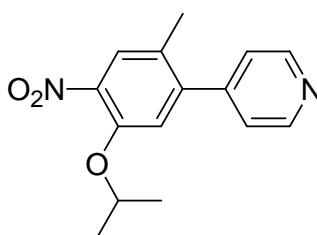
A una mezcla del producto de anilina obtenido en el paso anterior (0,152 milimoles), (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-
 (propan-2-sulfonyl)-fenil]-amina (Intermedio 2, 52 miligramos, 0,152 milimoles), carbonato de cesio (99 miligramos,
 0,30 milimoles), y xantfos (8 miligramos, 0,02 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros), se le agrega acetato de
 paladio (2 miligramos, 5 milimoles) en un tubo de microondas. La mezcla se purga con N₂ durante 3 minutos, y
 entonces el tubo sellado se calienta a 150 °C durante 20 minutos, bajo irradiación con microondas. La reacción se
 filtra, se concentra, y se purifica mediante CL-EM con desencadenador de masas en fase inversa de preparación,
 para proporcionar el compuesto del título de la 5-cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-il-metil-fenil)-N⁴-[2-
 45 (propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (**60**) como un sólido amarillo: RMN ¹H (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(a, 1H), 4,30-4,18 (a, 2H), 4,15-4,10 (a,
 2H), 4,00-3,97 (a, 2H), 3,52-3,46 (a, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,95-2,84 (a, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,31 (d, 12H); ESMS *m/z*
 574,2 (M + H⁺).

50

Ejemplo 7

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

5

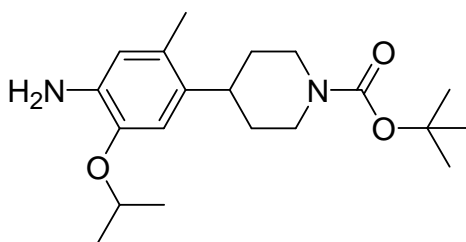
Paso 1: 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina

10

El ácido 4-piridin-borónico (147 miligramos, 1,20 milimoles, 1,1 equivalentes) se disuelve en una mezcla de 2:1 por volumen/volumen de dioxano y H₂O (15 mililitros), y se burbujea N₂ a través de 5 minutos. Se agregan tris-(dibencilideno-acetona)-dipaladio(0) (100 miligramos, 0,109 milimoles, 0,1 equivalentes), 2-diciclohexil-fosfina-2'-6'-dimetoxi-bifenilo (112 miligramos, 0,272 milimoles, 0,25 equivalentes), 1-cloro-5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-benceno (**Intermedio 4**, 250 miligramos, 1,09 milimoles, 1,0 equivalentes), y K₃PO₄ (462 miligramos, 2,18 milimoles, 2,0 equivalentes) bajo un manto de N₂. El recipiente de reacción se sella y se calienta con irradiación con microondas hasta 150 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaOH 1 N acuoso (2 veces), la capa orgánica se seca entonces sobre Na₂SO₄ y se filtra. Después de la concentración, el producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde hexanos hasta el 30 por ciento de acetato de etilo en hexanos), para dar la 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina como un sólido color café: ESMS *m/z* 273,1 (M + H⁺).

15

20

Pasos 2 y 3: Terc-butil-éster del ácido 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

25

La 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina a partir del paso anterior (438 miligramos, 1,61 milimoles) disuelta en ácido acético (30 mililitros), se trata con ácido trifluoro-acético (0,24 mililitros, 3,22 milimoles), y PtO₂ (176 miligramos, 40 por ciento en peso/peso). La mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo 1 atmósfera de H₂ durante 36 horas. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo resultante se diluye con acetato de etilo y se lava con NaOH 1 N acuoso (2 veces), la capa orgánica se seca entonces sobre Na₂SO₄ y se filtra. Después de la concentración, el producto crudo (391 miligramos) se disuelve en CH₂Cl₂ anhidro (30 mililitros). Se agrega trietil-amina (0,44 mililitros, 3,15 milimoles, 2 equivalentes), seguida por Boc₂O (344 miligramos, 1,57 milimoles, 1 equivalente). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde hexanos hasta el 30 por ciento de acetato de etilo en hexanos), para dar el *tert*-butil-éster del ácido 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico como una espuma pegajosa: ESMS *m/z* 293,1 (M-*t*Bu+H)⁺.

30

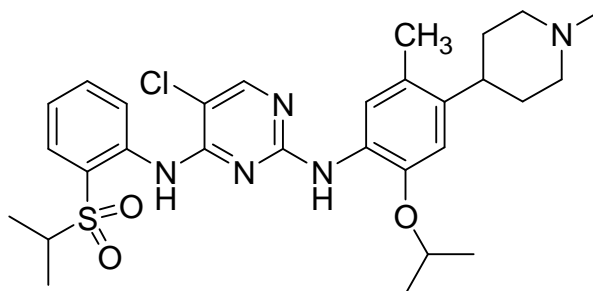
35

Pasos 4 y 5

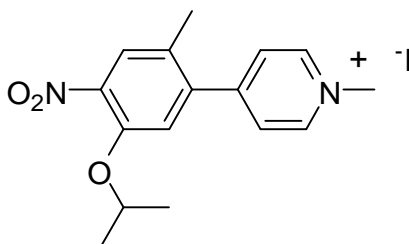
El *tert*-butil-éster del ácido 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (170 miligramos, 0,488 milimoles) a partir del paso anterior, (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-amina (**Intermedio 2**, 169 miligramos, 0,488 milimoles, 1 equivalente), xantfos (28 miligramos, 0,049 milimoles, 0,1 equivalentes), acetato de paladio (5,5 miligramos, 0,024 milimoles, 0,05 equivalentes), y Cs₂CO₃ (477 miligramos, 1,46 milimoles, 3 equivalentes), se disuelven en tetrahidrofurano anhidro (6 mililitros). Se burbujea N₂ a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos, y entonces el recipiente de reacción se sella y se calienta con irradiación con microondas hasta 150 °C durante 20 minutos. La reacción se filtra, y el filtrado se concentra al vacío. Después de la concentración, el producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente desde hexanos hasta el 30 por ciento de acetato de etilo en hexanos), para dar el *tert*-butil-éster del ácido 4-(4-{5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-amino]-pirimidin-2-il-amino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico como una película amarilla: ESMS *m/z* 658,3 (M + H⁺). Este producto (105 miligramos, 0,160 milimoles) se disuelve en CH₂Cl₂ (3 mililitros), y se trata con ácido trifluoro-acético (3 mililitros). Después de 45 minutos, la reacción se concentra al vacío. Se agrega HCl 1N en Et₂O (5 mililitros, 2 veces), haciendo que se precipite la sal de HCl del producto. El solvente se remueve mediante decantación. La 5-cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (**66**) resultante se seca bajo un alto vacío, generando un polvo grisáceo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ + traza 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-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (**67**)

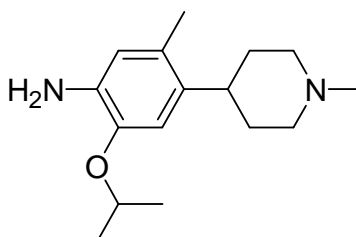


Paso 1: Yoduro de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1-metil-piridinio



La 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina (**Ejemplo 7, Paso 1**, 217 miligramos, 0,797 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano anhidro (9 mililitros). Se agrega yodo-metano (0,10 mililitros, 1,61 milimoles, 2 equivalentes), y la reacción se agita a 40 °C en un tubo sellado durante 2 días. Los volátiles se remueven al vacío generando el yoduro de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1-metil-piridinio como un sólido color café: ESMS *m/z* 287,1 (M⁺).

Pasos 2 y 3: 2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil-amina



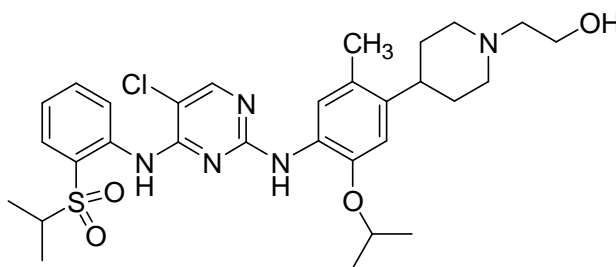
El yoduro de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1-metil-piridinio a partir del paso anterior (0,697 milimoles) se disuelve en CH₃OH (20 mililitros), y se enfría a 0 °C. Se agrega lentamente NaBH₄ (264 miligramos, 6,97 milimoles, 10 equivalentes). Después de que se completa esta adición, se remueve el baño de enfriamiento, y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apaga mediante la adición lenta de HCl acuoso 1N (14 mililitros). El CH₃OH se remueve parcialmente al vacío. El residuo resultante se divide entre EtOAc y NaOH acuoso 1N. Se agrega NaOH acuoso al 50 por ciento adicional, hasta que la capa acuosa tiene un pH >12. La capa de EtOAc se lava con NaOH acuoso 1N (2 veces), la capa orgánica se seca entonces sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra al vacío. Después de la concentración, el producto crudo (175 miligramos) se disuelve en ácido acético (10 mililitros). Se agregan ácido trifluoro-acético (0,15 mililitros, 3 equivalentes) y PtO₂ (53 miligramos, 30 por ciento en peso/peso), y la reacción se coloca bajo 50 psi (3,5 kg/cm²) de gas de H₂ en un agitador Parr durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo resultante se divide entre EtOAc y NaOH acuoso 1N. Se agrega NaOH acuoso al 50 por ciento adicional hasta que la capa acuosa tiene un pH >12. La capa de EtOAc se lava con NaOH acuoso 1N (2 veces), la capa orgánica se seca entonces sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra al vacío, para dar la 2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil-amina, la cual se utiliza en el Paso 4 sin mayor purificación: ESMS *m/z* 263,2 (M + H⁺).

Paso 4

Empleando los mismos procedimientos descritos en la síntesis del **Ejemplo 7** (paso 4), y la purificación final utilizando CL-EM en fase inversa de preparación, se proporciona la 5-cloro-N²-[2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (**67**) como un polvo amarillo pálido: (sal de HCl, DMSO-*d*₆ + traza 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-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol (72)

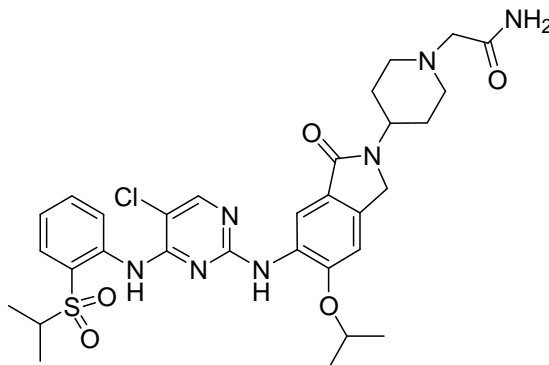


La 5-cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (**Ejemplo 7**, 0,087 milimoles) se disuelve en N,N-dimetil-formamida anhidra (1 mililitro). Se agrega trietil-amina (0,04 mililitros, 0,262 milimoles, 3 equivalentes), seguida por 2-bromo-etanol (0,019 mililitros, 0,262 milimoles, 3 equivalentes) disuelto en N,N-dimetil-formamida anhidra (0,7 mililitros). El recipiente de reacción se sella y se calienta a 70 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaOH acuoso 1N (5 veces), la capa orgánica se seca entonces sobre Na₂SO₄ y se filtra. Después de la concentración, el producto crudo se purifica utilizando CL-EM en fase inversa de preparación para dar el 2-[4-(4-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-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-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida (**149**)

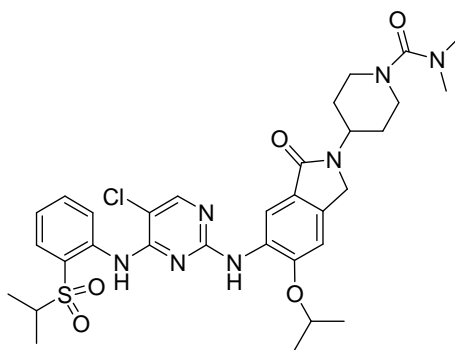
5



A una mezcla de la 6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**Ejemplo 1**, 20 miligramos, 0,033 milimoles), y trietil-amina (23 microlitros, 0,166 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1,5 mililitros), se le agrega 2-bromo-acetamida (10 miligramos, 0,066 milimoles). La mezcla se agita a 60 °C durante 4 horas. La reacción se filtra, y el filtrado se purifica mediante CL-EM con desencadenador de masas en fase inversa de preparación, para proporcionar el compuesto del título de la 2-[4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida (**136**) como un sólido blanco: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,41 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (a, 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 (a, 2H), 3,87-3,78 (a, 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⁺).

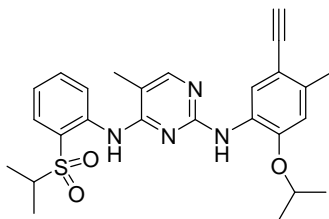
Ejemplo 11

20 dimetil-amida del ácido 4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (**155**)



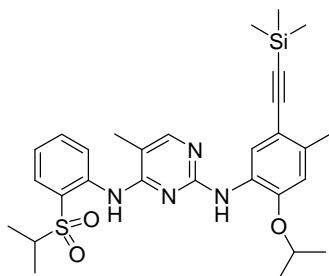
25 A una mezcla de la 6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**Ejemplo 1**, 20 miligramos, 0,033 milimoles), y trietil-amina (23 microlitros, 0,166 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1,5 mililitros), se le agrega cloruro de dimetil-carbamilo (11 miligramos, 0,1 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtra, y el filtrado se purifica mediante CL-EM con desencadenador de masas en fase inversa de preparación, para proporcionar el compuesto del título de la dimetil-amida del ácido 4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (**155**) como un sólido blanco: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,29 (s, 1H), 8,26 (a, 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⁺).

35

Ejemplo 12N2-(5-etinil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (257)

5

Paso 1: N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-trimetil-silanil-etinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina



10

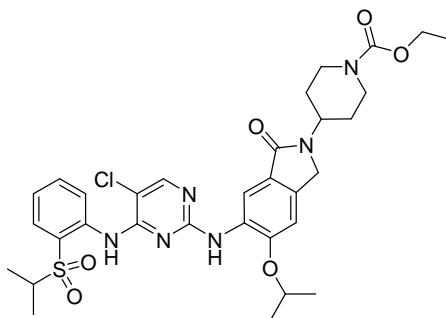
Una mezcla de N2-(5-bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (**Ejemplo 5, Paso 4**, 110 miligramos, 0,21 milimoles), etinil-trimetil-silano (0,14 mililitros), N,N-di-isopropil-etil-amina (0,10 mililitros), PdCl₂(PhCN)₂ (12 miligramos), ^tBu₃PHBF₄ (17 miligramos), y CuI (4 miligramos) en 1 mililitro de 1,4-dioxano, se agita a 22 °C durante 20 horas, seguido por calentamiento a 60 °C durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtra a través de un pequeño tapón de Celite, y se concentra. El residuo se purifica sobre una columna de 4 gramos de SiO₂ (ISCO) utilizando un gradiente de 0 al 20 por ciento de acetato de etilo en hexano como eluyente, proporcionando la N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-trimetil-silanil-etinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina como un aceite viscoso amarillo.

20

Paso 2

Una solución de la N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-trimetil-silanil-etinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina a partir del paso anterior (0,102 gramos, 0,18 milimoles) en 2,5 mililitros de tetrahidrofurano, se trata con TBAF (0,5 mililitros, 1M en tetrahidrofurano), y 30 microlitros de AcOH a 22 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se purifica utilizando una columna de 4 gramos de SiO₂ (ISCO), proporcionando la N2-(5-etinil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (**257**). EM (ES⁺): 479,2 (MH⁺).

25

Ejemplo 13Etil-éster del ácido 4-(6-{5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (175)

35

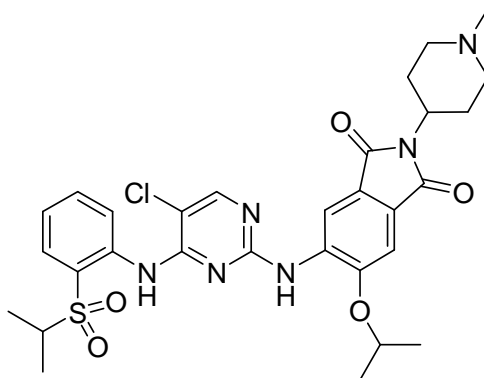
A una mezcla de la 6-{5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**Ejemplo 1**, 15 miligramos, 0,025 milimoles), y trietil-amina (37,5 microlitros, 0,25 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (0,5 mililitros), se le agrega cloro-formato de etilo (5,4 miligramos, 0,05 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción cruda se purifica

40

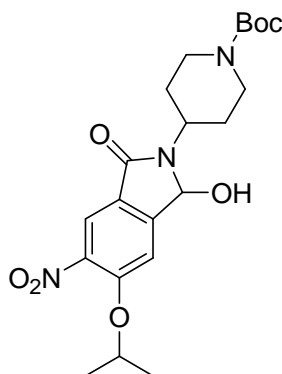
mediante CL-EM con desencadenador de masas en fase inversa de preparación, para proporcionar el compuesto del título del etil-éster del ácido 4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (**175**) como un sólido blanco. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆ con traza 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); EM m/z 671 (M+1).

Ejemplo 14

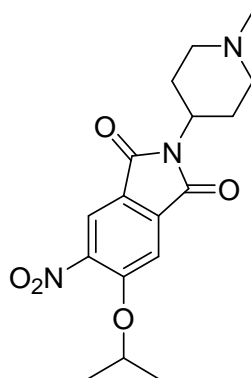
10 5-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindol-1,3-diona (**176**)



15 Paso 1: *Terc*-butil-éster del ácido 4-(1-hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



20 El *tert*-butil-éster del ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoil-amino)-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 1, Paso 3**, 1,2 gramos, 2,77 milimoles) disuelto en 50 mililitros de dicloro-metano, se enfría a -78 °C. Se burbujea gas de ozono a través de esta solución hasta que se consume el material de partida, y entonces se burbujea gas de nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Se agrega resina de trifetil-fosfina (2,77 gramos) en 10 mililitros de dicloro-metano, y la mezcla resultante se agita durante 1,5
25 horas. La resina se remueve mediante filtración y el filtrado se concentra. La cromatografía en gel de sílice (5 por ciento de metanol en dicloro-metano), proporciona el *tert*-butil-éster del ácido 4-(1-hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico; EM 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

5 A la solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-(1-hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico a partir del paso anterior (173,9 miligramos, 0,4 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4 mililitros), se le agrega dicromato de piridinio (286,5 miligramos, 0,8 milimoles) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en 25 mililitros de agua, y el producto se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran al vacío, para dar el *tert*-butil-éster del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico crudo, el cual se utiliza directamente en el siguiente paso sin mayor purificación.

15 A una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico generado en el paso anterior, en 3 mililitros de dicloro-metano, se le agrega ácido trifluoro-acético (3 mililitros). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, se agrega agua (5 mililitros) a la mezcla de reacción cruda, la mezcla resultante se neutraliza hasta un pH = 8 mediante la adición de NaHCO₃, y el producto se extrae con dicloro-metano. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran al vacío, para dar la 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-isoindol-1,3-diona cruda, la cual se utiliza directamente en el siguiente paso sin mayor purificación.

20 A una solución de la 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-isoindol-1,3-diona generada en el paso anterior en tetrahidrofurano (5 mililitros) y metanol (5 mililitros), se le agregan formaldehído (30 microlitros, 0,4 milimoles), y 2 gotas de AcOH en secuencia. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se agrega ciano-borohidruro de sodio (50,4 miligramos, 0,8 milimoles) en una porción, y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos adicionales. La reacción se apaga mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado, seguido por concentración al vacío, para dar un residuo oleoso. Este aceite se divide entre EtOAc y salmuera. El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. La cromatografía en gel de sílice (5 por ciento de metanol en dicloro-metano), proporciona la 5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1,3-diona; EM m/z 347,2 (M+1).

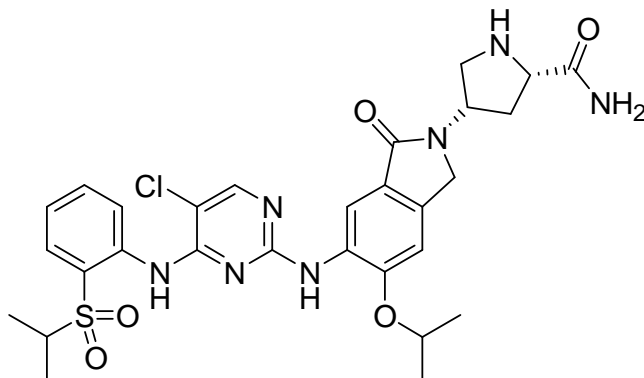
Pasos 5 y 6

35 Siguiendo los procedimientos anteriormente descritos (**Ejemplo 1, Pasos 7 y 8**), utilizando el producto a partir del paso 4, se genera el compuesto del título de la 5-{5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino}-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindol-1,3-diona (**176**) como un sólido amarillo. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆ con traza de D₂O) 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); EM m/z 627 (M+1).

Ejemplo 15

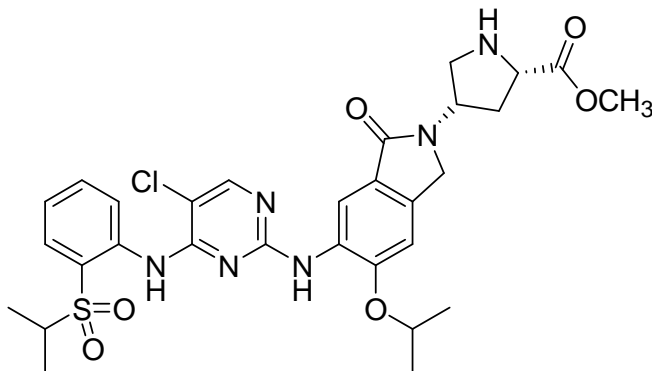
Amida del ácido (2S, 4S)-4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidin-2-carboxílico (**177**)

5



Paso 1: Metil-éster del ácido (2S,4S)-4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidin-2-carboxílico

10



Siguiendo los procedimientos anteriormente descritos (**Ejemplo 1**) utilizando el metil-éster de *N*-Boc-*cis*-4-amino-*L*-prolina en lugar del *tert*-butil-éster del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico, se genera el metil-éster del ácido (2S,4S)-4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidin-2-carboxílico; EM m/z 643,2 (M+1).

15

Paso 2

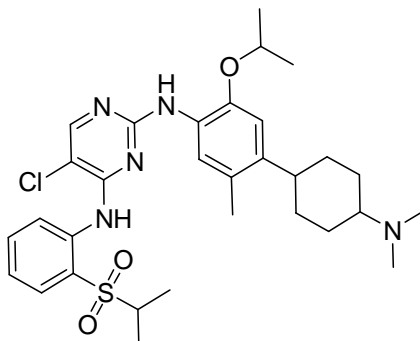
El metil-éster del ácido (2S,4S)-4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidin-2-carboxílico generado en el Paso 1 (20 miligramos, 0,03 milimoles) se disuelve en una solución de amoníaco 7 N en metanol (3 mililitros, 21 milimoles). La solución resultante se calienta utilizando irradiación con microondas hasta 120 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra al vacío, se neutraliza hasta un pH = 8 con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrae con dicloro-metano. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran al vacío, para dar la amida del ácido (2S, 4S)-4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-il-amino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidin-2-carboxílico (**177**) como un sólido amarillo. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆ con traza de D₂O) 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); EM m/z 628 (M+1).

30

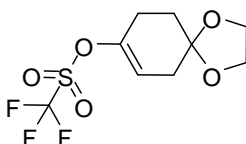
Ejemplo 16

5-cloro-N2-[4-(4-dimetil-amino-ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (21)

5



Paso 1: Trifluoro-metan-sulfonato de 1,4-dioxaespiro-[4,5]-dec-7-en-8-ilo

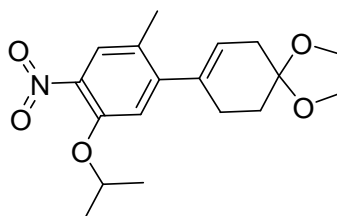


10

Una solución de KHMDS 0,5 M en tolueno (4,7 mililitros, 2,34 milimoles) se agrega a una solución de 1,4-dioxaespiro-[4,5]-decan-8-ona (1,80 milimoles), y N-fenil-trifluoro-metan-sulfonimida (2,34 milimoles) en tetrahidrofurano seco (18 mililitros) a -78 °C bajo argón. Después de agitar a -78 °C durante 4 horas, la mezcla se apaga con H₂O, se extrae con dietil-éter, y se seca con MgSO₄. Después del procesamiento y de la cromatografía por evaporación instantánea en sílice (hexano/EtOAc, 90:10), se aísla el trifluoro-metan-sulfonato de 1,4-dioxaespiro-[4,5]-dec-7-en-8-ilo: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,66 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,90 (t, 2H). EM (ES+): 289,0 (M+1)⁺.

15

20 Paso 2: 8-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1,4-dioxaespiro-[4,5]-dec-7-eno

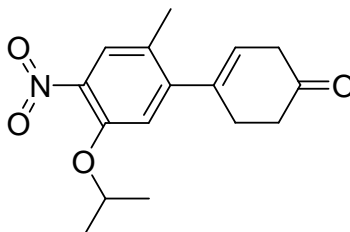


25

Una solución agitada del trifluoro-metan-sulfonato de 1,4-dioxaespiro-[4,5]-dec-7-en-8-ilo (0,03 milimoles), y 2-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Intermedio 5**, 0,04 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros), que contiene [Pd(PPh₃)₄] (0,013 milimoles), y K₃PO₄·H₂O (0,045 milimoles), se calienta a 80 °C bajo argón durante 16 horas. Después del procesamiento y de la cromatografía por evaporación instantánea en sílice (hexano/EtOAc, 4:1), se obtiene el 8-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1,4-dioxaespiro-[4,5]-dec-7-eno. RMN ¹H (CDCl₃, 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). EM (ES+): 334,16 (M+1)⁺.

30

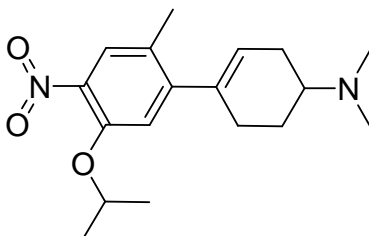
Paso 3: 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-ciclohex-3-enona



35

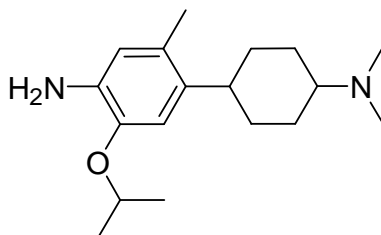
Una solución del 8-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1,4-dioxaspiro-[4,5]-dec-7-eno (0,1 milimoles) en 2,5 mililitros del ácido trifluoro-acético, y CH_2Cl_2 (1:4 por volumen/volumen), se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Después del procesamiento y de la cromatografía por evaporación instantánea en sílice (hexano/EtOAc, 4:1), se obtiene la 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-ciclohex-3-enona. RMN ^1H (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). EM (ES+): 290,13 (M+1) $^+$.

Paso 4: 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-N,N-dimetil-ciclohex-3-enamina



A una solución de la 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-ciclohex-3-enona (0,1 milimoles), y dimetil-amina (0,11 milimoles) en 2 mililitros de 1,2-dicloro-etano, se le agrega AcOH (0,1 milimoles), y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,11 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. Después del procesamiento y de la cromatografía por evaporación instantánea en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1), se obtiene la 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-N,N-dimetil-ciclohex-3-enamina. EM (ES+): 319,19 (M+1) $^+$.

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



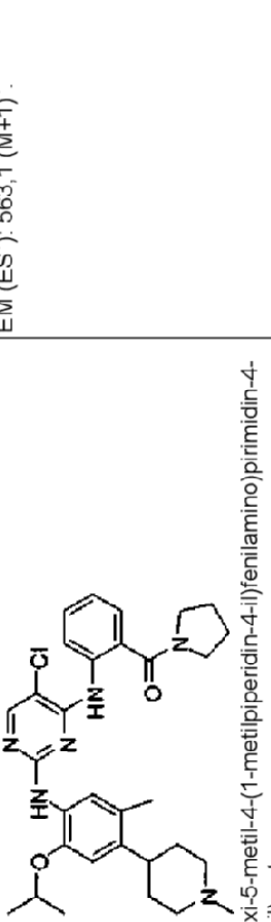
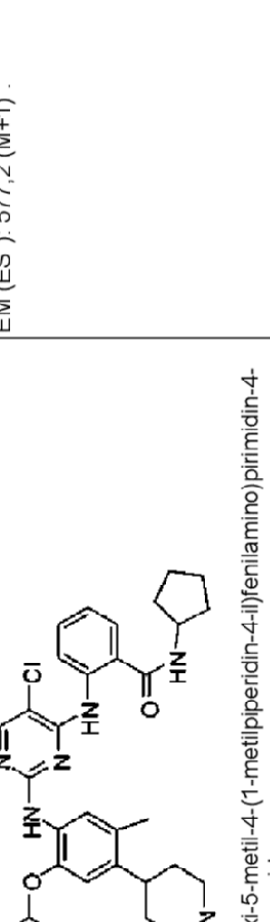
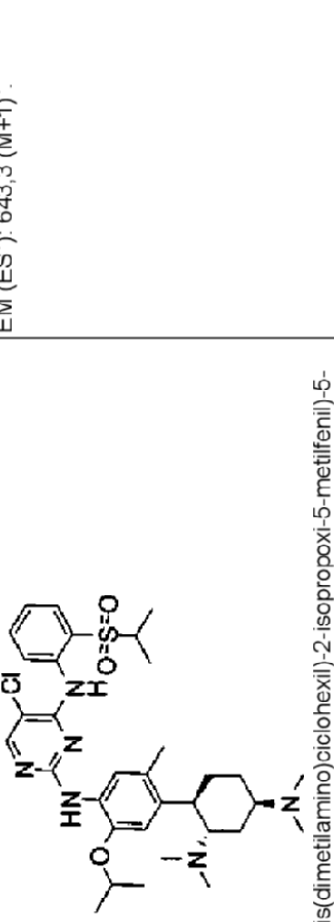
A una solución de la 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-N,N-dimetil-ciclohex-3-enamina (0,1 milimoles) en 10 mililitros de MeOH, se le agrega Pd/C (5 miligramos) bajo argón. La suspensión se agita bajo 1 atmósfera de H_2 durante 6 horas. Después de la filtración, el solvente se remueve, y se obtiene la 4-(4-(dimetil-amino)-ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-anilina. EM (ES+): 291,24 (M+1) $^+$.

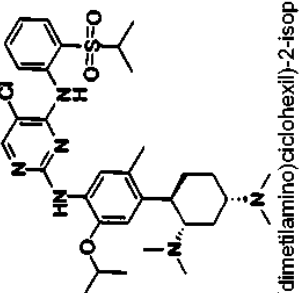
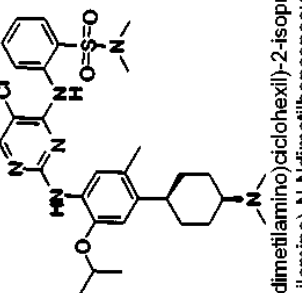
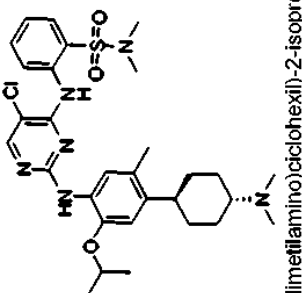
Paso 6

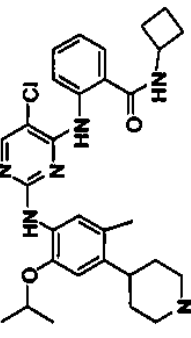
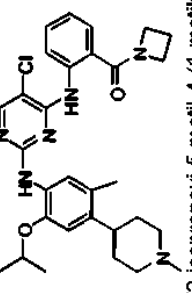
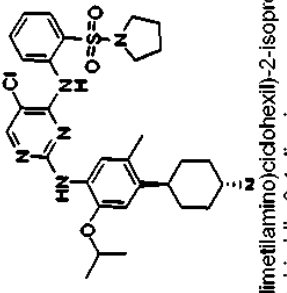
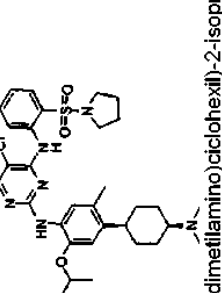
Siguiendo el procedimiento anteriormente descrito (**Ejemplo 7, Paso 4**) utilizando el producto a partir del paso 5, se genera el compuesto del título de la 5-cloro-N2-[4-(4-dimetil-amino-ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (**21**). RMN ^1H (CD_3OD , 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); EM (ES+): 600,3 (M+1) $^+$.

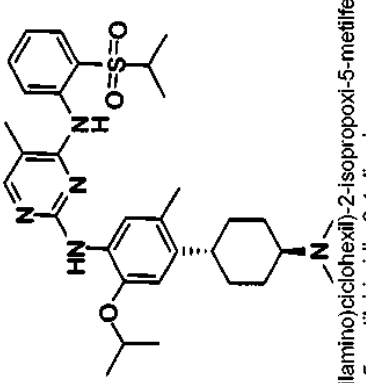
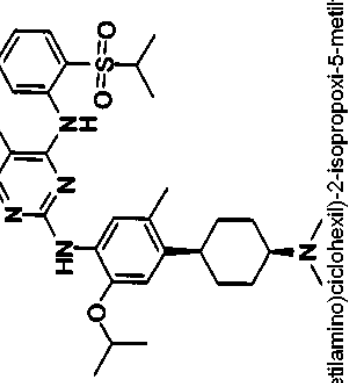
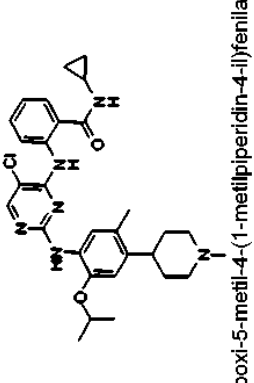
Los compuestos de ejemplo de la invención (y compuestos que no son parte de la invención) se muestran a continuación. La Tabla 1 muestra compuestos que no son parte de la invención.

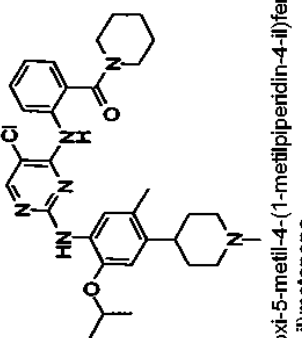
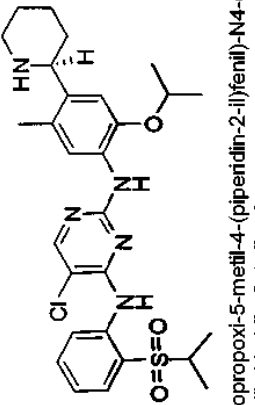
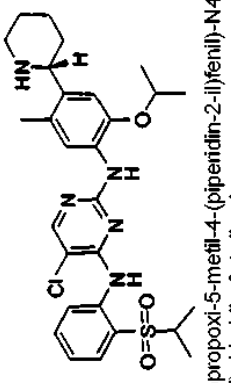
Tabla 1

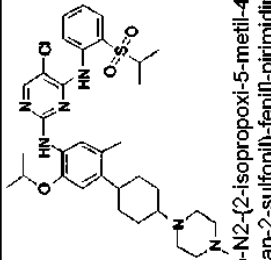
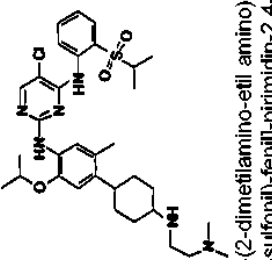
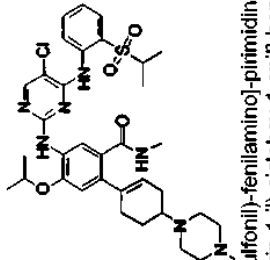
	Estructura	Datos Físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d6) y/o EM (m/z)
1	 <p>(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona</p>	EM (ES ⁺): 563,1 (M+1) ⁺ .
2	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopentilbenzamida</p>	EM (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-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 643,3 (M+1) ⁺ .

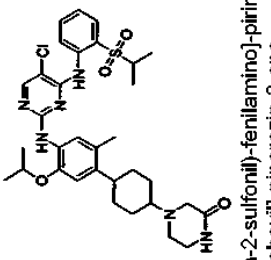
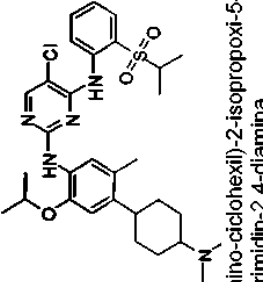
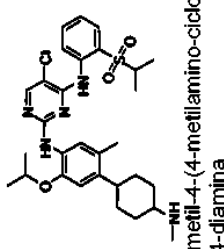
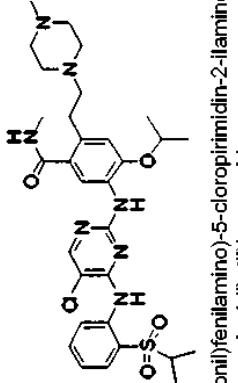
<p>4</p>	 <p>N2-(4-((1R,2S,4S)-2,4-bis(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 643,3 (M+1)⁺.</p>
<p>5</p>	 <p>2-(5-cloro-2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	<p>EM (ES⁺): 601,2 (M+1)⁺.</p>
<p>6</p>	 <p>2-(5-cloro-2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	<p>EM (ES⁺): 601,2 (M+1)⁺.</p>

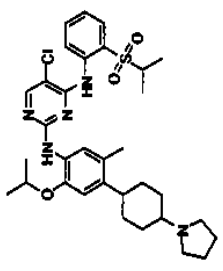
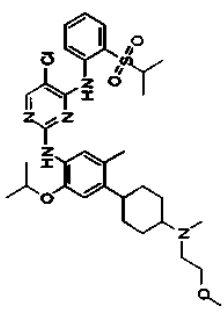
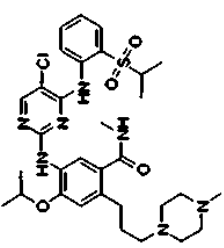
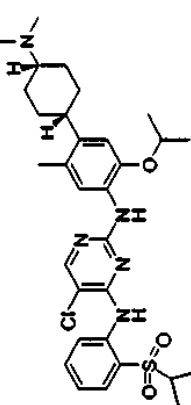
7	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutilbenzamide</p>	EM (ES ⁺): 563.1 (M+1) ⁺ .
8	 <p>azetidina-1-il(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)metanona</p>	EM (ES ⁺): 549.1 (M+1) ⁺ .
9	 <p>5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-il)isulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 627.2 (M+1) ⁺ .
10	 <p>5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-il)isulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 627.2 (M+1) ⁺ .

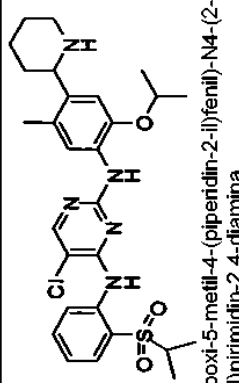
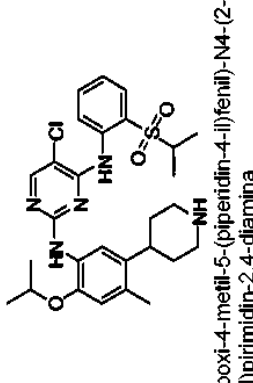
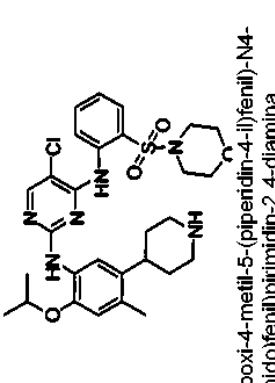
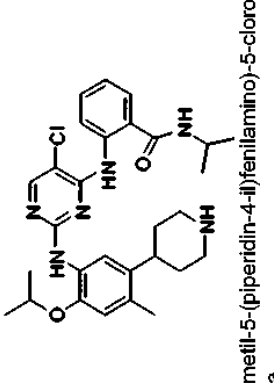
11	 <p>N2-(4-(1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 580,8 (M+1) ⁺ .
12	 <p>N2-(4-(1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 580,8 (M+1) ⁺ .
13	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropilbenzamida</p>	EM (ES ⁺): 549,1 (M+1) ⁺ .

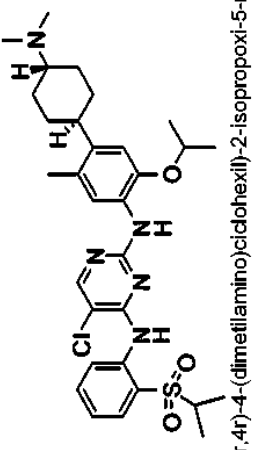
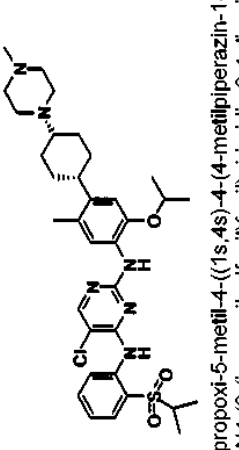
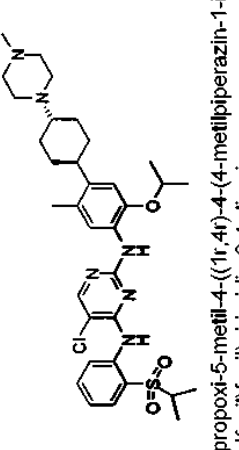
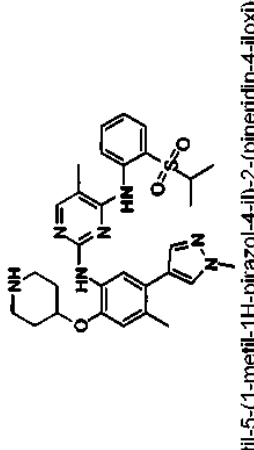
14	 <p>(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona</p>	EM (ES ⁺): 577,1 (M+1) ⁺ .
15	 <p>(S)-5-cloro-N2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 558,1 (M+1) ⁺ .
16	 <p>(R)-5-cloro-N2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 558,1 (M+1) ⁺ .

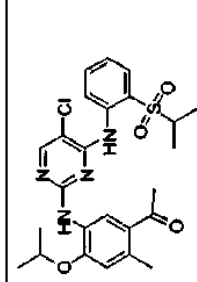
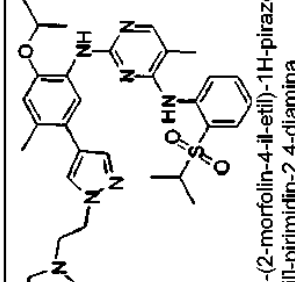
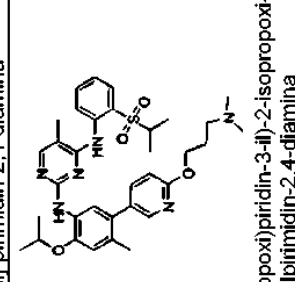
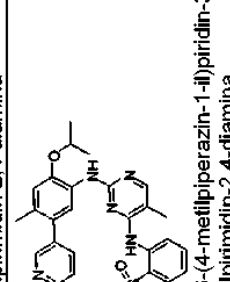
17	 <p>(<i>cis, trans</i>) 5-(5-cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-fenil]-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,34-8,37 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89-7,96 (m, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 6,86-6,96 (d, 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); EM (ES⁺): 654,8 (M+1)⁺.</p>
18	 <p>(<i>cis, trans</i>) 5-cloro-N2-[4-[4-(2-dimetilamino-etil amino)-ciclohexil]-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 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); EM (ES⁺): 643,3 (M+1)⁺.</p>
19	 <p>5-(5-chloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohex-1-enil]-benzamida</p>	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,51-8,56 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,54-7,5 (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); EM (ES⁺): 696,2 (M+1)⁺.</p>

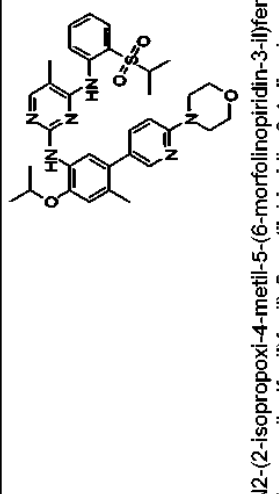
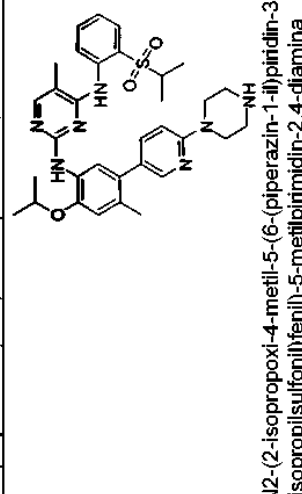
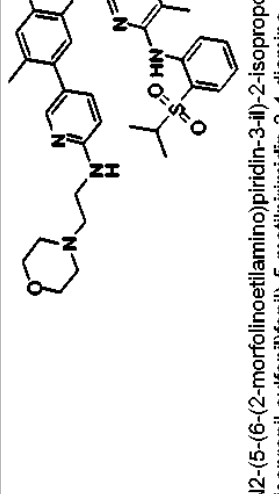
20	 <p>4-[4-(5-chloro-4-[2-(propan-2-sulfonyl)fenilamino]pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metil-fenil]-ciclohexil-piperazin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,34-8,36 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 6,90-7,01 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,36-3,62 (m, 6H), 1,65-2,42 (m, 12H), 1,24-1,31 (m, 12H); EM (ES⁺): 655,3 (M+1)⁺.</p>
21	 <p>5-chloro-N2-[4-(4-dimetilamino-ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)fenil]pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (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); EM (ES⁺): 600,3 (M+1)⁺.</p>
22	 <p>5-chloro-N2-[2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(4-metilamino-ciclohexil)-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)fenil]pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 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); EM (ES⁺): 586,2 (M+1)⁺.</p>
23	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)benzamida</p>	<p>EM (ES⁺): 645,2 (M+1)⁺.</p>

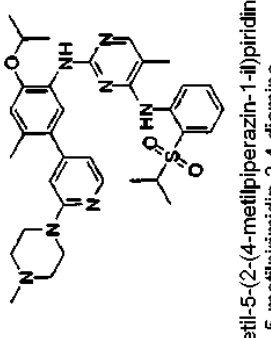
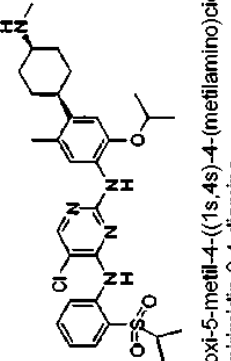
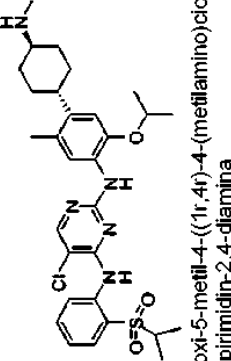
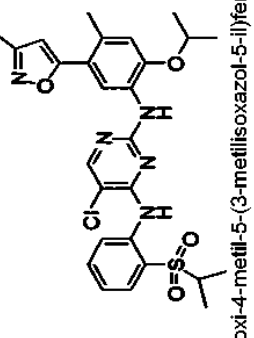
<p>24</p>	 <p>5-Chloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(4-pirolidin-1-il-ciclohexil)-fenil]-N4-[2-(propan-2-sulfoni)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,36-8,38 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 6,88-7,02 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 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); EM (ES⁺): 626,3 (M+1)⁺.</p>
<p>25</p>	 <p>5-Chloro-N2-(2-isopropoxi-4-{4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-ciclohexil}-ciclohexil-5-metil-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfoni)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H(CD₃OD, 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); EM (ES⁺): 644,3 (M+1)⁺.</p>
<p>26</p>	 <p>5-(5-Cloro-4-[2-(propan-2-sulfoni)-fenilamino]-pirimidin-2-il-amino)-4-isopropoxi-N-metil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida</p>	<p>RMN ¹H (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); EM (ES⁺): 658,3 (M+1)⁺.</p>
<p>27</p>	 <p>5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfoni)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 600,2 (M+1)⁺.</p>

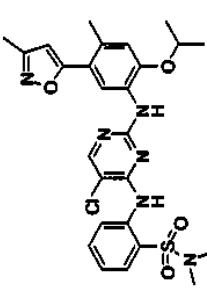
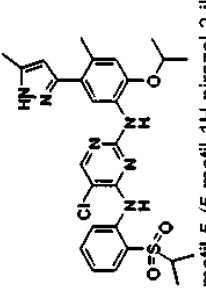
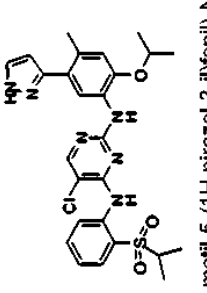
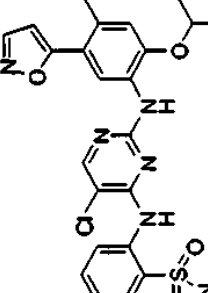
28	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 558,2 (M+1) ⁺ .
29	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 558,2 (M+1) ⁺ .
30	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(morfolinosulfonamido)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 601,2 (M+1) ⁺ .
31	 <p>2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamide</p>	EM (ES ⁺): 537,3 (M+1) ⁺ .

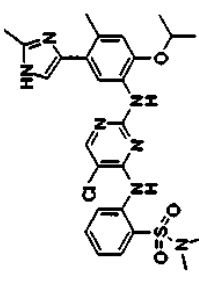
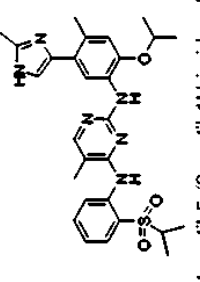
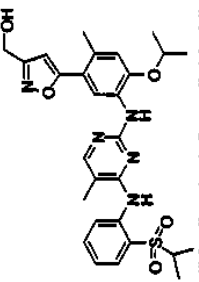
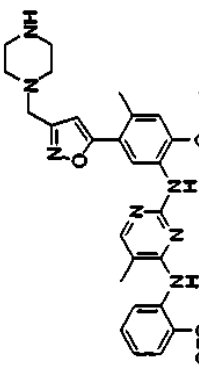
32	 <p>5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 600,3 (M+1) ⁺ .
33	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 655,3 (M+1) ⁺ .
34	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 655,3 (M+1) ⁺ .
35	 <p>5-Metil-N2-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	1,10 (6H, d, J=5.7), 1.89 (2H, a), 2.03 (2H, a), 2.16 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.05 (2H, a), 3.49 (3H, a), 3.89 (3H, s), 4.72 (1H, a), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, a), 7.30 (1H, a), 7.41 (1H, s, a), 7.46 (1H, s, a), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J= 7.4), 7.95 (1H, a), 8.04 (1H, s, a), 9.79 (2H, s, a). EM (ES ⁺): 576,3 (M+1) ⁺ .

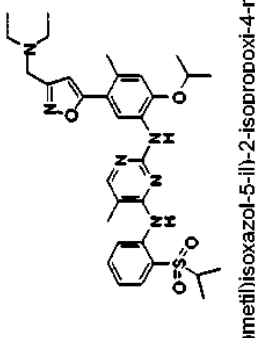
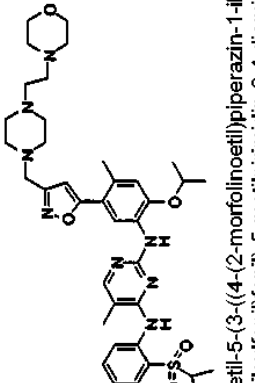
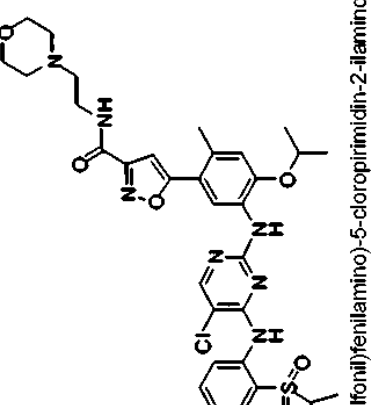
36	 <p>1-(5-(5-chloro-4-(2-(propan-2-ylideneamino)pyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-methyl-fenil)-etanona</p>	<p>1,10 (6H, d, J=5.7), 1.89 (2H, a), 2.03 (2H, a), 2.16 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.05 (2H, a), 3.49 (3H, a), 3.89 (3H, s), 4.72 (1H, a), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, a), 7.30 (1H, a), 7.41 (1H, s a), 7.46 (1H, s a), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=7.4), 7.95 (1H, a), 8.04 (1H, s a), 9.79 (2H, s a). EM (ES⁺): 517.2 (M+1)⁺.</p>
37	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il)-fenil)-5-metil-N4-(2-(propan-2-sulfonil)-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<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 (superposición con DMSO), 3.14 (2H, muy a), 3.45 (1H, sept, J=6.8), 3.70 (4H, muy a), 3.93 (2H, muy a), 4.6 (1 o 2H, s a), 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, s a), anilino desaparecido NH. EM (ES⁺): 634.3 (M+1)⁺.</p>
38	 <p>N2-(5-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>1.06 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (6H, s), 2.19 (2H, m a), 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, s a), 7.35 (2H, s a), 7.48 (1H, m a), 7.74 (1H, d a, J=6.4), 7.84 (2H, s a), 8.05 (1H, s a), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, s a). EM (ES⁺): 633.8 (M+1)⁺.</p>
39	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>1.06 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (6H, s), 2.19 (2H, m a), 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, s a), 7.35 (2H, s a), 7.48 (1H, m a), 7.74 (1H, d a, J=6.4), 7.84 (2H, s a), 8.05 (1H, s a), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, s a). EM (ES⁺): 630.8 (M+1)⁺.</p>

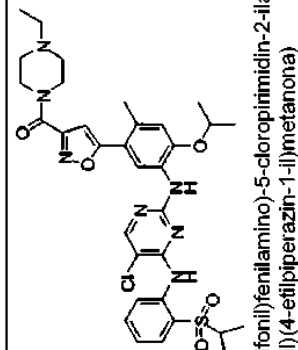
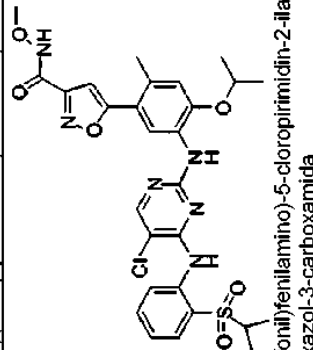
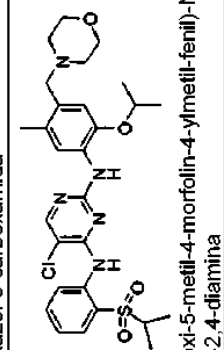
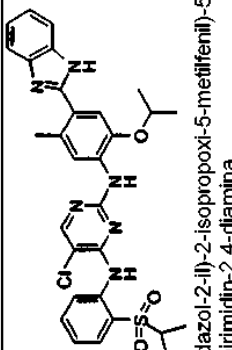
<p>40</p>	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>1,08 (6H, d, J=6,7), 1,28 (6H, d, J=6,0), 2,15 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,59 (4H, a), 3,78 (4H, a), 4,70 (1H, sept, J=6,1), 7,02 (1H, s a), 7,07 (1H, s), 7,24 (1H, s a), 7,35 (2H, s a), 7,49 (1H, s a), 7,75 (1H, d a, J=6,8), 7,81 (1H, s a), 7,86 (1H, a), 8,04 (1H, s a), 9,76 (1H, s a). EM (ES⁺): 617,8 (M+1)⁺.</p>
<p>41</p>	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<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, s a), 3,39 (1H, sept, J=6,8), 3,75 (4H, t a, J=5,1), 4,68 (1H, sept, J=6,1), 6,90 (1H, d, J=9,0), 6,98 (1H, s), 7,01 (1H, s a), 7,11 (1H, s a), 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, s a), 8,90 (1H, s a), 8,94 (1H, s a). EM (ES⁺): 616,8 (M+1)⁺.</p>
<p>42</p>	 <p>N2-(5-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 660,8 (M+1)⁺.</p>

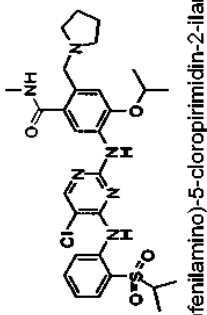
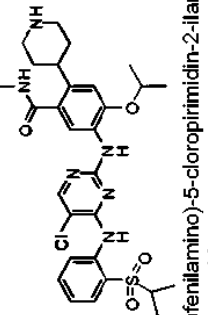
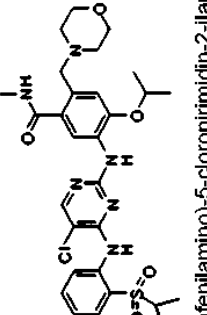
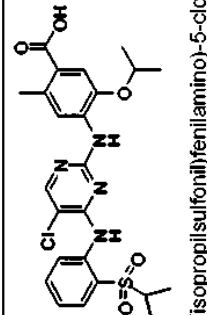
43	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>1,13 (6H, d, J=6,8), 1,32 (6H, d, 6,0), 20,9 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,76 (3H, s a), 3,1 (4H, muy a), 3,38 (solapamiento de H₂O), 3,40 (1H, sept, J=6,8), 4,36 (1H, muy a), 4,70 (1H, sept, J=6,0), 6,60 (1H, d, J=4,7), 6,73 (1H, s), 7,00 (3h, a) 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, d a, J=7,6), 8,91 (1H, s), 630,8 (M+1)⁺.</p>
44	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(metilamino)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 586,3 (M+1)⁺</p>
45	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 586,3 (M+1)⁺</p>
46	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,15 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,93 (1H, s), 7,78 (1H, 6, 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). EM (ES⁺): 556,2 (M+1)⁺.</p>

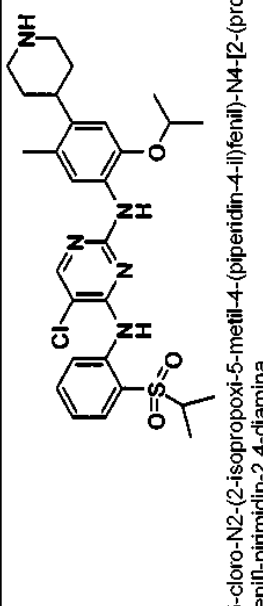
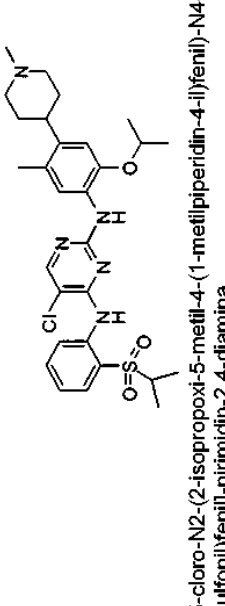
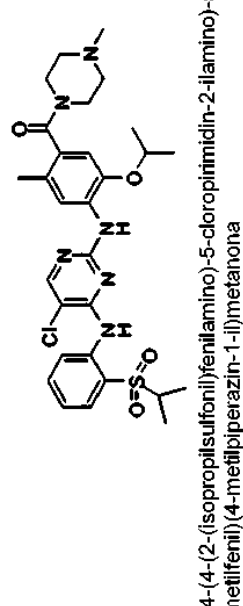
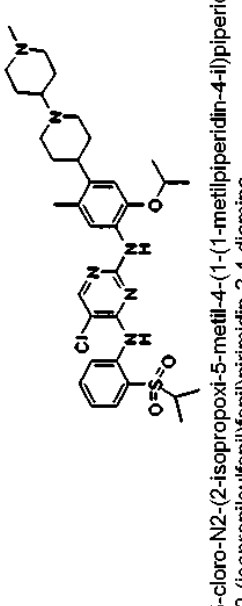
47	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,20 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,20 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,24 (1H, s), 4,74 (1H, m), 2,68 (6H, s), 2,43 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,32 (6H, d, J = 6,0 Hz). EM (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)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,29 (1H, s), 8,13 (1H, s, a), 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). EM (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)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,27 (1H, s), 8,20 (1H, s, a), 7,90 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,81 (1H, s, a), 7,67 (1H, s), 7,37 (2H, s, a), 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). EM (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>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,31 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,03 (1H, s, a), 7,92 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,17 (2H, s, a), 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). EM (ES⁺): 543,2 (M+1)⁺.</p>

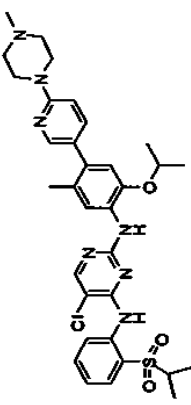
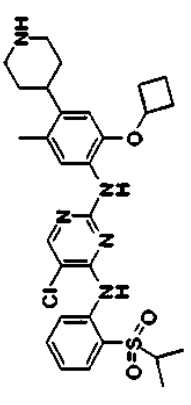
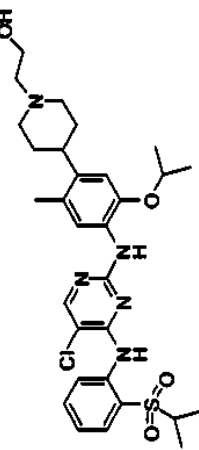
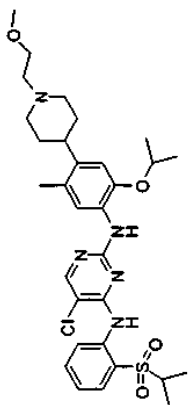
51	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,18 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,72 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,29 (2H, s a), 7,21 (2H, s a), 7,00 (1H, s), 4,68 (1H, m), 2,65 (6H, s), 2,58 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,27 (6H, d, J = 6,0 Hz). EM (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)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,10 (1H, s a), 7,90 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,65 (1H, s), 7,48 (1H, s a), 7,36 (2H, s a), 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). EM (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>RMN ¹H (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, s a), 7,10 (1H, s a), 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). EM (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-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (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, s a), 2,61 (4H, s a), 2,35 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,30 (6H, d, J = 5,6 Hz), 1,17 (6H, d, J = 6,8 Hz). EM (ES⁺): 620,8 (M+1)⁺.</p>

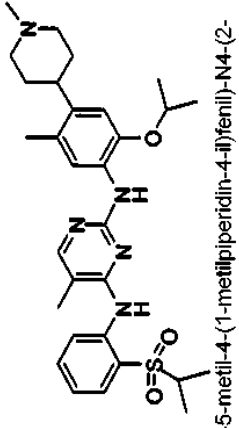
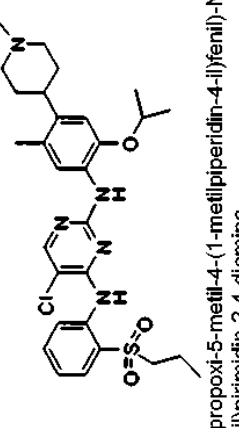
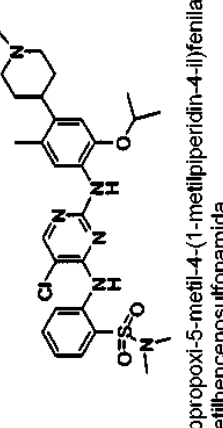
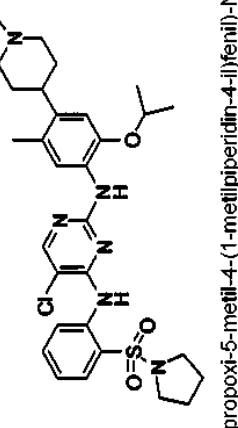
55	 <p>N2-(5-(3-(diethylamino)methyl)isoxazol-5-yl)-2-isopropoxy-4-metilfenil)-(N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,35 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,15 (1 H, t, J = 8,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,90 (1H, s), 6,47 (1 H, s), 4,69 (1 H, m), 4,19 (2H, s), 3,24 (1 H, m), 3,00 (4H, s a), 2,38 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,22 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,17 (6H, d, J = 6,8 Hz). EM (ES⁺): 607,8 (M+)⁺.</p>
56	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-((4-(2-morfolinoetil) piperazin-1-il)metil)isoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,2 (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). EM (ES⁺): 733,4 (M+)⁺.</p>
57	 <p>5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-N-(2-morfolinoetil)isoxazol-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,33 (1H, s), 8,17 (1H, s a), 7,93 (1H, s), 7,92 (1H, s), 6, 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 and 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). EM (ES⁺): 698,2 (M+)⁺.</p>

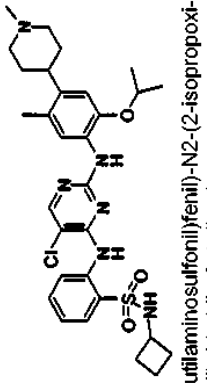
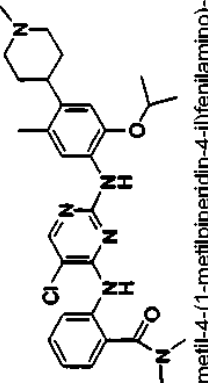
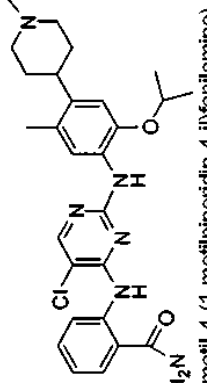
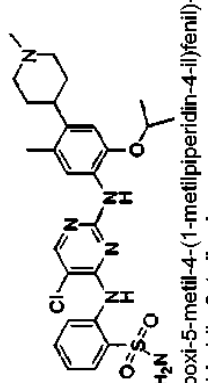
58	 <p>(5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)isoxazol-3-il)(4-etilpiperazin-1-il)metanona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,33 (1H, s), 8,12 (1H, s a), 7,93 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35-7,44 (2H, m), 7,15 (1H, s), 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). EM (ES⁺): 682,3 (M+1)⁺.</p>
59	 <p>5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-N-metoxisoxazol-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H (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, s a), 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). EM (ES⁺): 615,1 (M+1)⁺.</p>
60	 <p>5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-N-metoxisoxazol-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDC13) 10,35 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 4,70-4,63 (a, 1H), 4,30-4,18 (a, 2H), 4,15-4,10 (a, 2H), 4,00-3,97 (a, 2H), 3,52-3,46 (a, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,95-2,84 (a, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,31 (d, 12H). EM (ES⁺): 574,2 (M+1)⁺.</p>
61	 <p>N2-(4-(1H-benzod[Jimidazol-2-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDC13) 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 (s, 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). EM (ES⁺): 591,2 (M+1)⁺.</p>

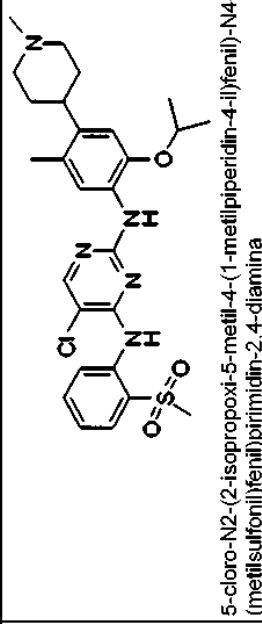
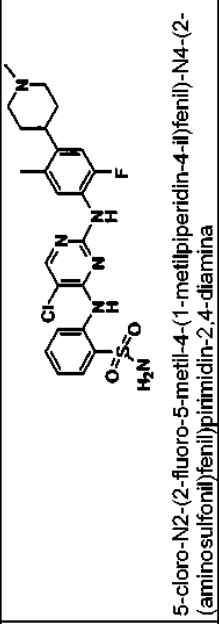
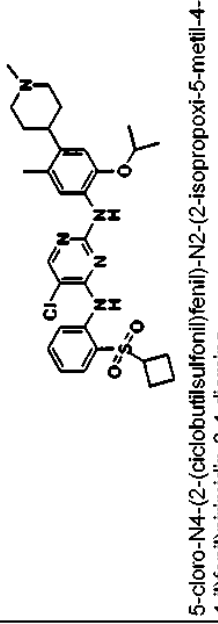
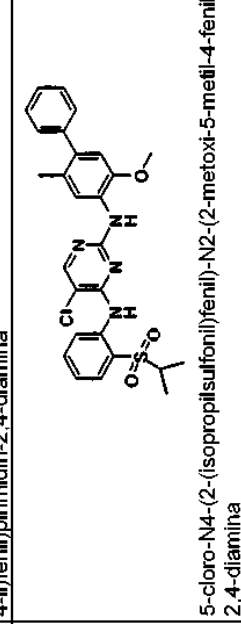
62	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((pirrolidin-1-il)metil)benzamida</p>	<p>EM (ES⁺): 601,2 (M+1)⁺.</p>
63	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((piperidin-4-il)benzamida</p>	<p>RMN ¹H: (DMSO-d6 + traza con D2O): δ 8,46 (d,1H);8,30 (s,1H); 7,83 (s,1H);7,8 (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). EM (ES⁺): 602,2 (M+1)⁺.</p>
64	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((morfolino)metil)benzamida</p>	<p>RMN ¹H: (DMSO-d6 + traza con 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,1 H); 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).EM (ES⁺): 617,2 (M+1)⁺.</p>
65	 <p>ácido isopropoxi-2-metilbenzoico 4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-N-metil-2-((morfolino)metil)benzamida</p>	<p>(sal TFA, CD₃OD) 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, parcialmente oscurecido mediante pico CD₃OD), 2,36 (s, 3H), 1,41 (d, 6H), 1,31 (d, 6H). EM (ES⁺): 519,1 (M+1)⁺.</p>

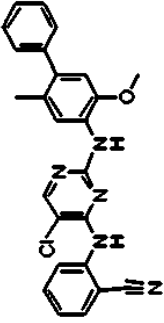
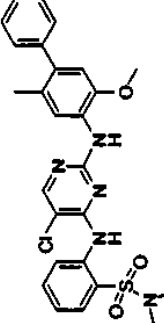
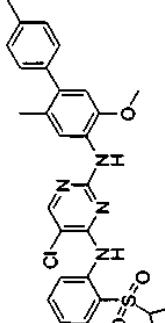
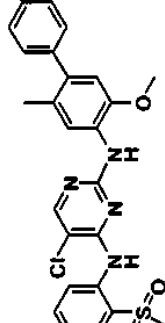
66	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)fenil]pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>(Sal HCl) DMSO-d6 + traza con D2O) δ 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 3H), 3,10-2,91 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,89-1,77 (m, 4H), 1,22 (d, 6H), 1,13 (d, 6H). EM (ES⁺): 558,1 (M+1)⁺.</p>
67	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)fenil]pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>(Sal HCl) DMSO-d6 + traza con 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). EM (ES⁺): 572,2 (M+1)⁺.</p>
68	 <p>(4-(4-(2-isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p>	<p>EM (ES⁺): 601,2 (M+1)⁺.</p>
69	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 655,3 (M+1)⁺.</p>

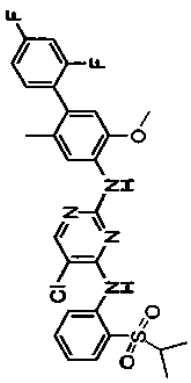
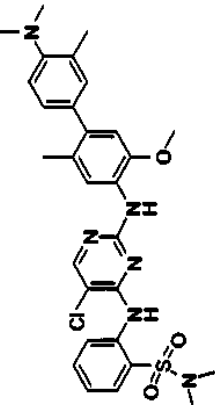
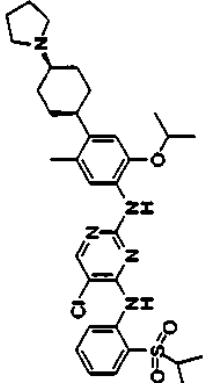
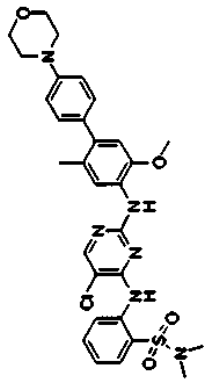
70	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES): 650.3 (M+1) ⁺ .
71	 <p>5-cloro-N2-(2-ciclobutoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES): 570.2 (M+1) ⁺ .
72	 <p>2-[4-(4-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol</p>	EM (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)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES): 616.3 (M+1) ⁺ .

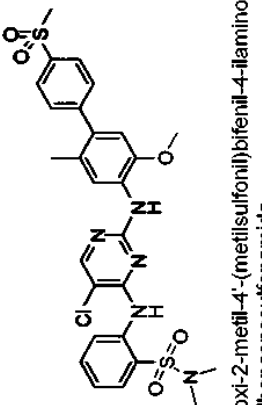
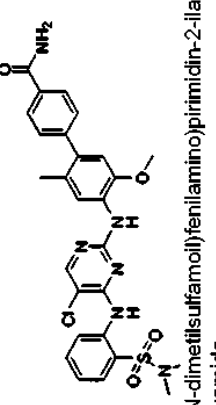
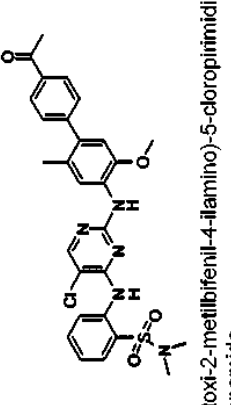
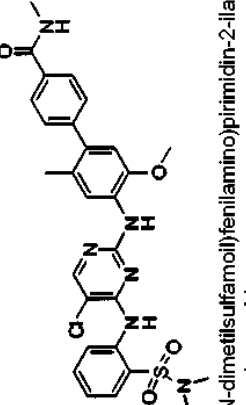
74	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (Sal HCl) DMSO-d6 + traza D2O, 400 MHz) 8,04 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,43 (m, 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). EM (ES⁺): 552,7 (M+1)⁺.</p>
75	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(propilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (Sal HCl) CD₃OD, 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). EM (ES⁺): 572,2 (M+1)⁺.</p>
76	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	<p>RMN ¹H (Sal HCl) CD₃OD, 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). EM (ES⁺): 573,1 (M+1)⁺.</p>
77	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (Sal HCl) CD₃OD, 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). EM (ES⁺): 573,1 (M+1)⁺. EM (ES⁻): 599,3 (M+1)⁺.</p>

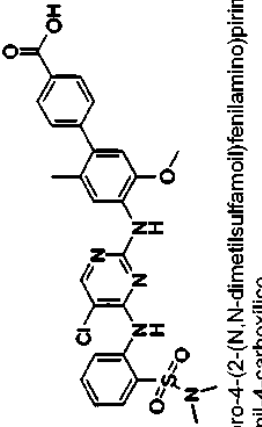
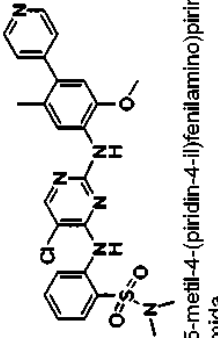
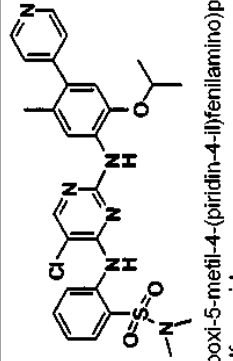
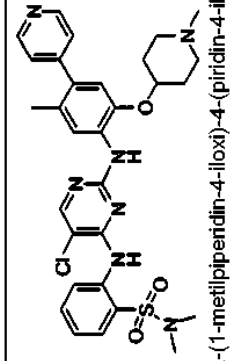
78	 <p>5-cloro-N4-(2-(ciclobutilaminosulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (Sal HCl) CD₃OD, 400 MHz) 8,17 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,59 (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). EM (ES⁺): 599,3 (M+1)⁺.</p>
79	 <p>2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida</p>	<p>RMN ¹H (Sal HCl) CD₃OD, 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). EM (ES⁺): 537,3 (M+1)⁺.</p>
80	 <p>2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino) benzamida</p>	<p>RMN ¹H (Sal HCl) CD₃OD, 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). EM (ES⁺): 509,2 (M+1)⁺.</p>
81	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (Sal HCl) CD₃OD, 400 MHz) 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 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). EM (ES⁺): 545,2 (M+1)⁺.</p>

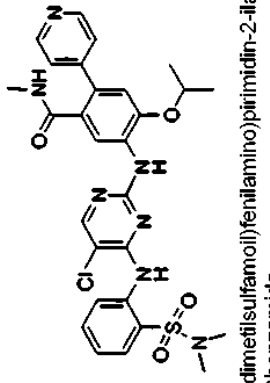
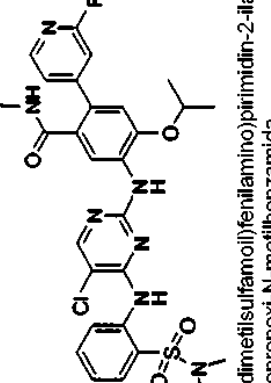
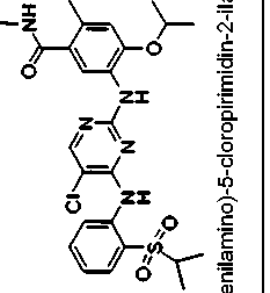
82	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (Sal HCl CD₃OD, 400 MHz) 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 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). EM (ES⁺): 544,2 (M+1)⁺.</p>
83	 <p>5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (Sal 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). EM (ES⁺): 505,2 (M+1)⁺.</p>
84	 <p>5-cloro-N4-(2-(ciclobutilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>RMN ¹H (Sal HCl CD₃OD, 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). EM (ES⁺): 584,2 (M+1)⁺.</p>
85	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-fenil)-fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 523,2 (M+1)⁺.</p>

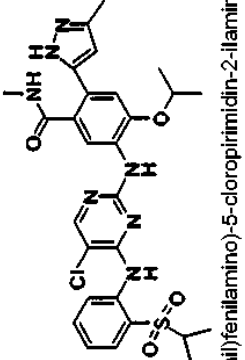
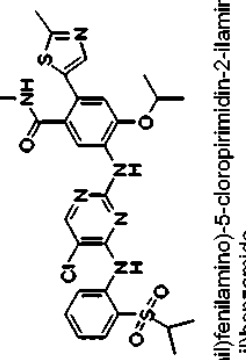
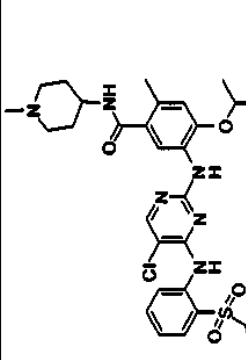
86	 <p>5-cloro-N4-(2-cianofenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-fenil)-fenilpirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 442,1 (M+1) ⁺
87	 <p>2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metilfenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	EM (ES ⁺): 524,1 (M+1) ⁺
88	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-metilfenil)-fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 537,0 (M+1) ⁺
89	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-fluorofenil)-fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 541,1 (M+1) ⁺

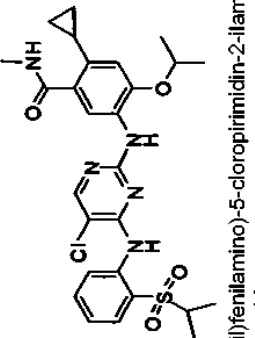
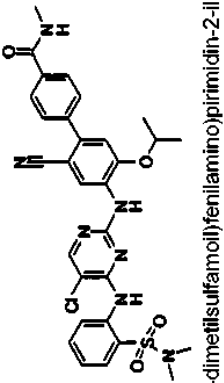
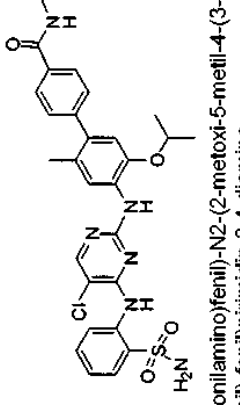
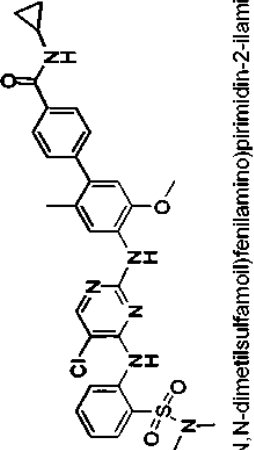
90	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(2,4-difluorofenil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 559,0 (M+1) ⁺ .
91	 <p>2-(5-cloro-2-(4-(dimetilamino)-5-metoxi-2,3'-dimetilbifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	EM (ES ⁺): 581,2 (M+1) ⁺ .
92	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(pirolidin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (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>	EM (ES ⁺): 609,2 (M+1) ⁺ .

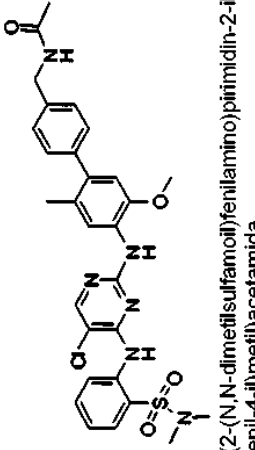
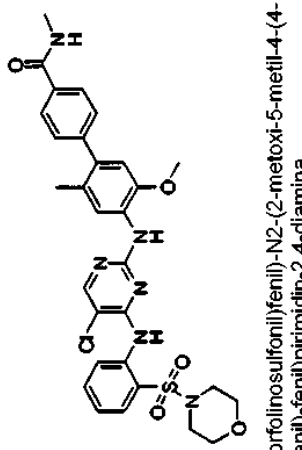
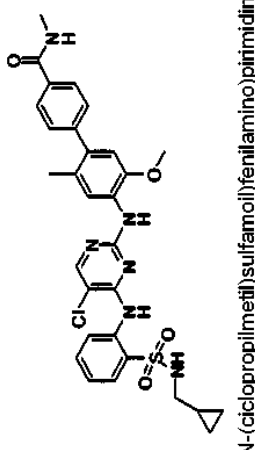
94	 <p>2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	EM (ES ⁺): 602,1 (M+1) ⁺
95	 <p>4-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoyl)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxamida</p>	EM (ES ⁺): 567,2 (M+1) ⁺
96	 <p>2-(2-(4'-acetil-5-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	EM (ES ⁺): 566,2 (M+1) ⁺
97	 <p>4-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoyl)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2-dimetilbifenil-4-carboxamida</p>	EM (ES ⁺): 581,2 (M+1) ⁺

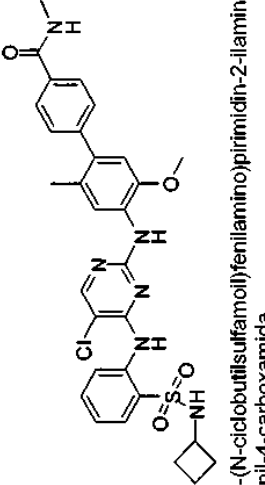
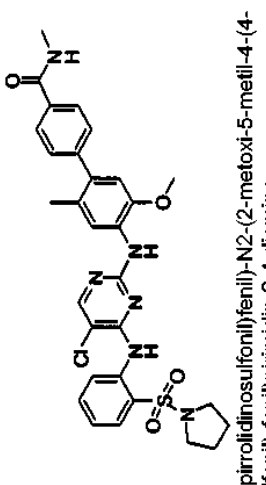
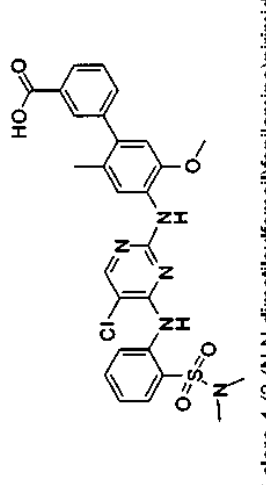
98	 <p>ácido 4-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoi)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilico</p>	EM (ES ⁺): 568.1 (M+1) ⁺ .
99	 <p>2-(5-cloro-2-(2-metoxi-5-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	EM (ES ⁺): 525.1 (M+1) ⁺ .
100	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	EM (ES ⁺): 553.2 (M+1) ⁺ .
101	 <p>2-(5-cloro-2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	EM (ES ⁺): 608.2 (M+1) ⁺ .

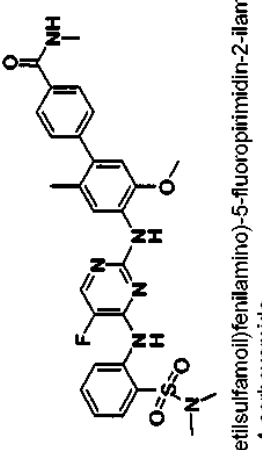
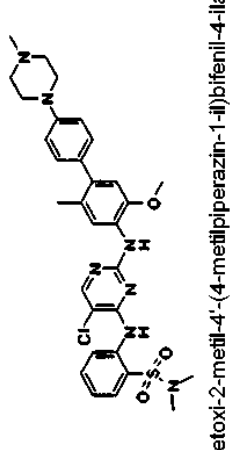
102	 <p>5-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoi)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piridin-4-il)benzamida</p>	EM (ES ⁺): 596,2 (M+1) ⁺ .
103	 <p>5-(5-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoi)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(2-fluoropiridin-4-il)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida</p>	EM (ES ⁺): 614,2 (M+1) ⁺ .
104	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfoni)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N,2-dimetilbenzamida</p>	EM (ES ⁺): 532,0 (M+1) ⁺ .

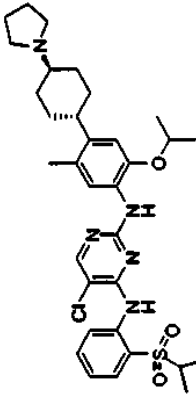
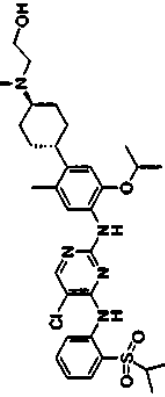
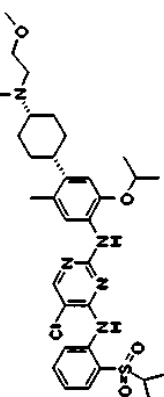
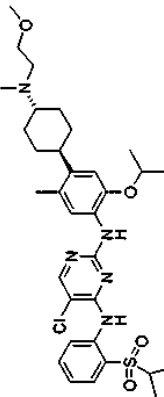
105	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzamidă</p>	EM (ES ⁺): 598.2 (M+) ⁺ .
106	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(2-metiltiazol-5-il)benzamidă</p>	EM (ES ⁺): 615.2 (M+) ⁺ .
107	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamidă</p>	EM (ES ⁺): 615.2 (M+) ⁺ .

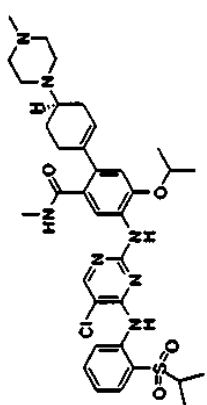
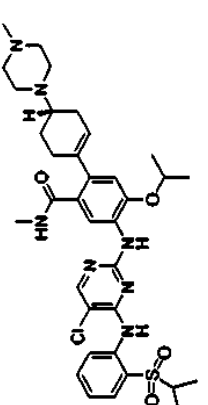
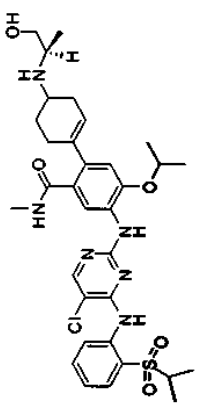
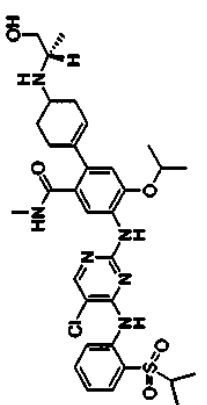
<p>108</p>	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-isopropoxi-N-metilbenzamida</p>	<p>EM (ES⁺): 558,2 (M+1)⁺.</p>
<p>109</p>	 <p>4-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoyl)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-ciano-5-isopropoxi-N-metilbifenil-4-carboxamida</p>	<p>EM (ES⁺): 620,2 (M+1)⁺.</p>
<p>110</p>	 <p>5-cloro-N4-(2-(sulfonilamino)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(3-metil-4-(metilacetamidofenil)-fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 581,2 (M+1)⁺.</p>
<p>111</p>	 <p>4-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoyl)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxamida</p>	<p>EM (ES⁺): 607,2 (M+1)⁺.</p>

112	 <p>N-(4-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoi)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)metil)acetamida</p>	EM (ES ⁺): 595,2 (M+1) ⁺ .
113	 <p>5-cloro-N4-(2-(morfolinosulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-metilacetamidofenil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 623,2 (M+1) ⁺ .
114	 <p>4-(5-cloro-4-(2-(N-(ciclopropilmetil)sulfamoi)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida</p>	EM (ES ⁺): 607,1 (M+1) ⁺ .

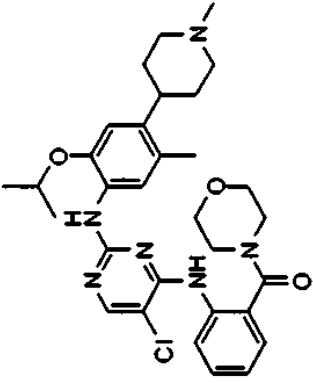
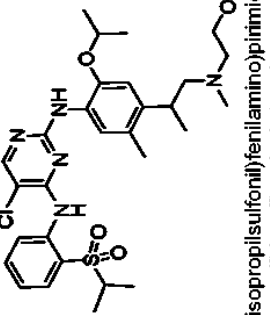
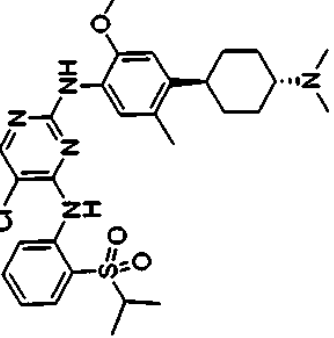
115	 <p>4-(5-cloro-4-(2-(N-ciclobutilsulfamilo)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-N,2-dimetilfenil-4-carboxamida</p>	EM (ES ⁺): 607,1 (M+1) ⁺ .
116	 <p>5-cloro-N4-(2-(pirolidinosulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-acetamidometilfenil)-fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 607,2 (M+1) ⁺ .
117	 <p>ácido 4-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamilo)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metilbifenil-3-carboxílico</p>	EM (ES ⁺): 568,1 (M+1) ⁺ .

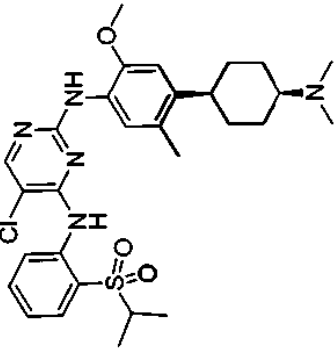
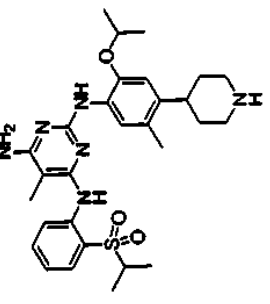
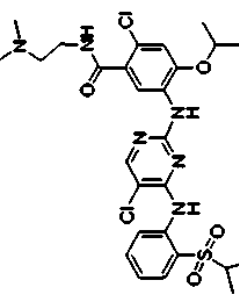
118	 <p>4-(4-(2-(N,N-dimetil sulfamoli) fenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-N,2-dimetilbifenil-4-carboxamida</p>	EM (ES ⁺): 565.2 (M+1) ⁺ .
119	 <p>2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(morfolinosulfoni)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	EM (ES ⁺): 673.2 (M+1) ⁺ .
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>	EM (ES ⁺): 622.2 (M+1) ⁺ .

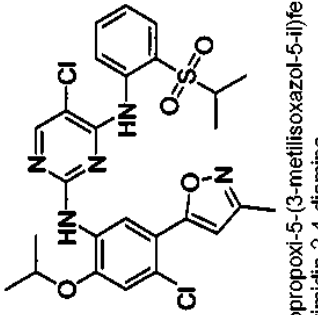
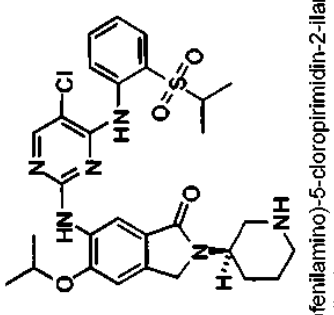
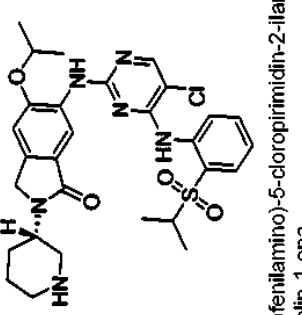
121	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 626,3 (M+1) ⁺ .
122	 <p>2-(N-((1r,4r)-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)ciclohexil)-N-metilamino)etanol</p>	EM (ES ⁺): 630,3 (M+1) ⁺ .
123	 <p>N2-(4-(1s,4s)-4-(N-(2-metoxetil)-N-metilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 644,3 (M+1) ⁺ .
124	 <p>N2-(4-(1r,4r)-4-(N-(2-metoxetil)-N-metilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 644,3 (M+1) ⁺ .

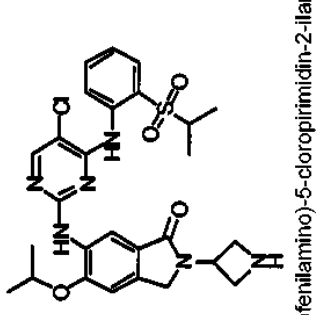
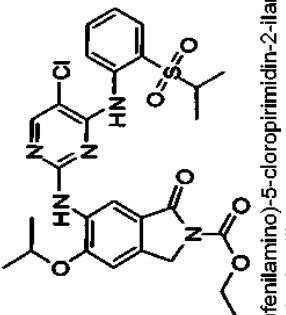
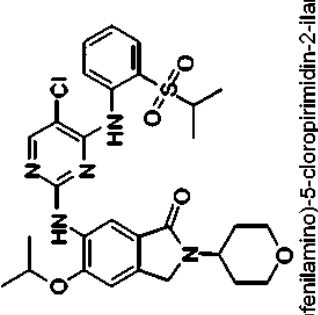
125	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)benzamidă</p>	EM (ES ⁺): 696.3 (M+1) ⁺ .
126	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((S)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)benzamidă</p>	EM (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-metilbenzamidă</p>	EM (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-metilbenzamidă</p>	EM (ES ⁺): 671.3 (M+1) ⁺ .

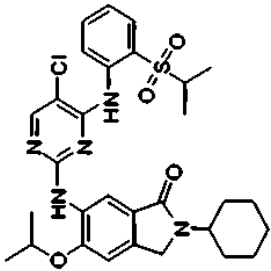
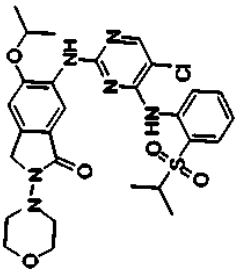
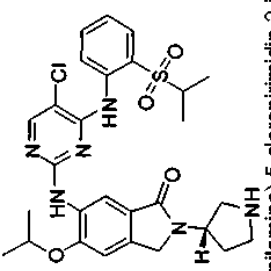
129	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(4-oxociclohex-1-enil)benzamida</p>	EM (ES ⁺): 612,2 (M+1) ⁺ .
130	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-(N-metilcarboxamido)-4-(3-metil-4-(3-morfolinometil)-fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 693,3 (M+1) ⁺ .
131	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 558,2 (M+1) ⁺ .

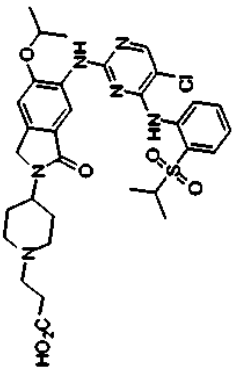
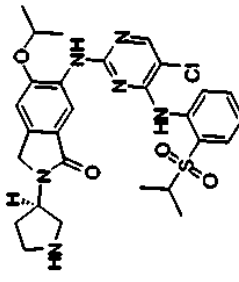
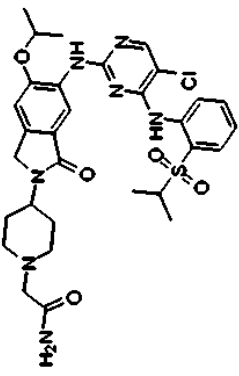
<p>132</p>	 <p>(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona</p>	<p>EM (ES⁺): 579,1 (M+1)⁺.</p>
<p>133</p>	 <p>2-((2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)propil)(metil)amino)etanol</p>	<p>EM (ES⁺): 590,1 (M+1)⁺.</p>
<p>134</p>	 <p>5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 572,1 (M+1)⁺.</p>

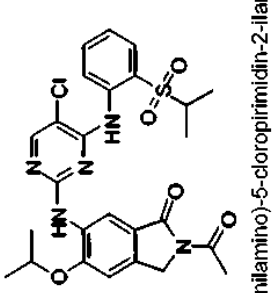
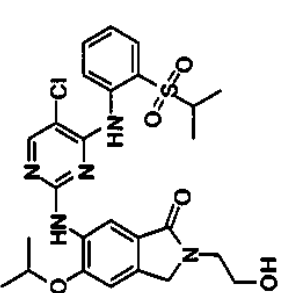
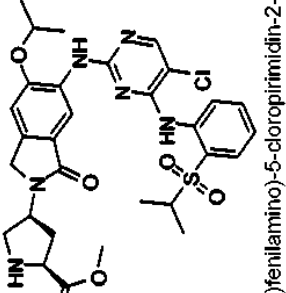
<p>EM (ES⁺): 572.1 (M+1)⁺.</p>	 <p>5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-(dimetilamino)ciclohexil)-2-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfoni)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>
<p>EM (ES⁺): 552.7 (M+1)⁺.</p>	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfoni)fenil)-5-metilpirimidin-2,4,6-triamina</p>
<p>EM (ES⁺): 610.0 (M+1)⁺.</p>	 <p>5-(4-(2-(isopropilsulfoni)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-isopropoxibenzamida</p>

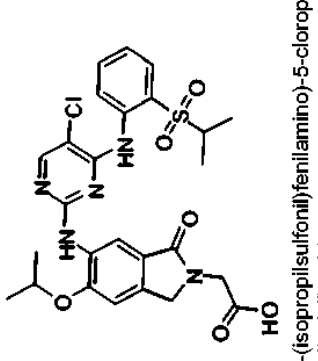
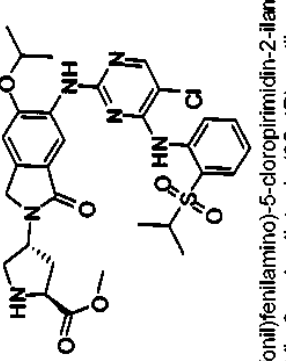
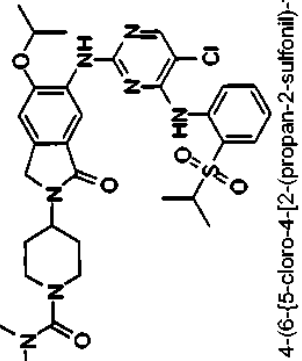
<p>138</p>	 <p>5-cloro-N2-(4-cloro-2-isopropoxi-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 577.5 (M+1)⁺.</p>
<p>139</p>	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((R)-piperidin-3-il)isindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 599.2 (M+1)⁺.</p>
<p>140</p>	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-piperidin-3-il)isindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 599.2 (M+1)⁺.</p>

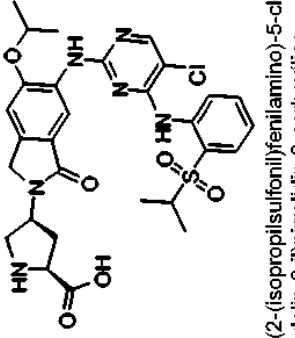
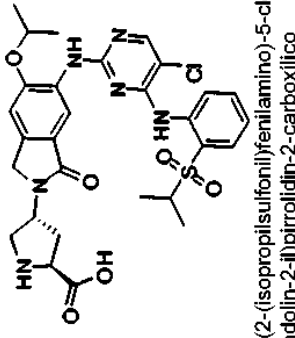
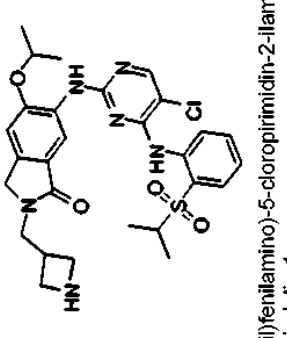
141	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(azetidil-3-il)-5-isopropoxiisindolin-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 571.2 (M+1) ⁺ .
142	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-carboxilato de etilo</p>	EM (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
143	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-isopropoxiisindolin-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 600.2 (M+1) ⁺ .

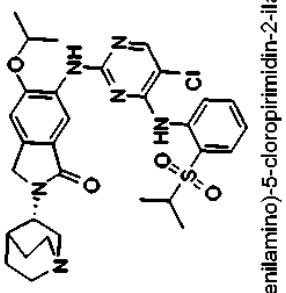
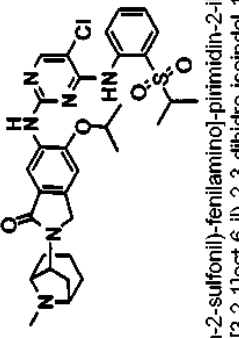
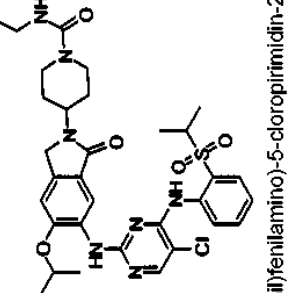
<p>144</p>	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-ciclohexil-5-isopropoxi-isindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 598,2 (M+1)⁺.</p>
<p>145</p>	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-morfolino-isindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 601,2 (M+1)⁺.</p>
<p>146</p>	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-pirrolidin-3-il)isindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 585,2 (M+1)⁺.</p>

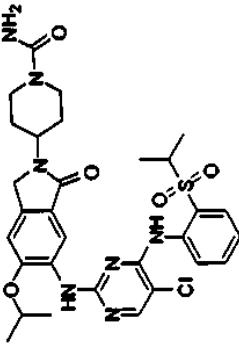
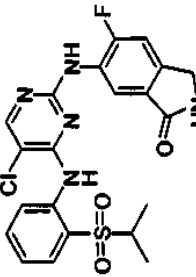
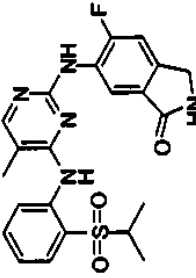
<p>147</p>	 <p>ácido 3-(4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-1-il)propanoico</p>	<p>EM (ES⁺): 671.2 (M+1)⁺.</p>
<p>148</p>	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((R)-pirrolidin-3-il)isindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 585.2 (M+1)⁺.</p>
<p>149</p>	 <p>2-[4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil-amino]-pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>EM (ES⁺): 656.2 (M+1)⁺.</p>

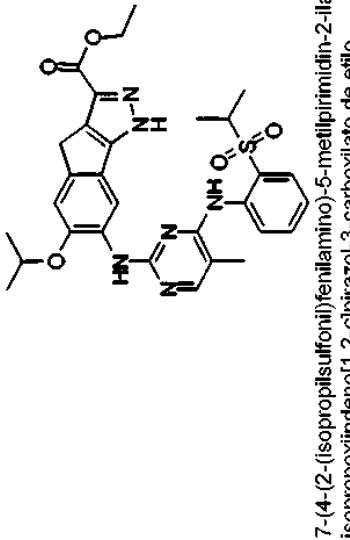
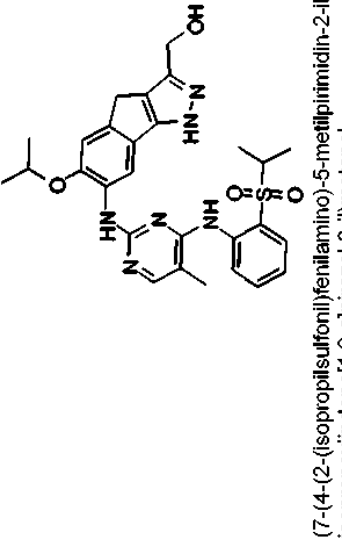
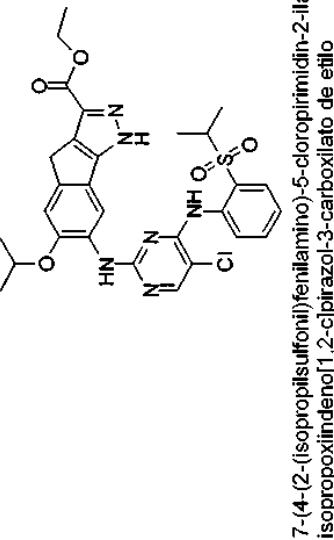
<p>150</p>	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-acetil-5-isopropoxilisindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 558,2 (M+1)⁺.</p>
<p>151</p>	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(2-idroxietil)-5-isopropoxilisindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 560,2 (M+1)⁺.</p>
<p>152</p>	 <p>4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxolisindolin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo</p>	<p>EM (ES⁺): 643,2 (M+1)⁺.</p>

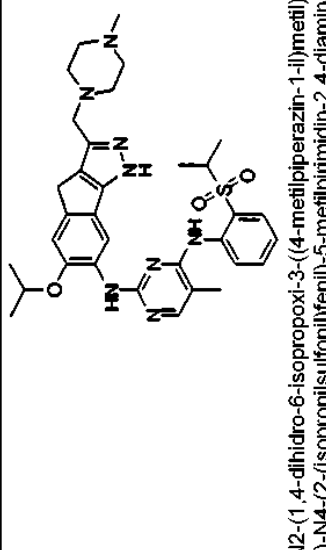
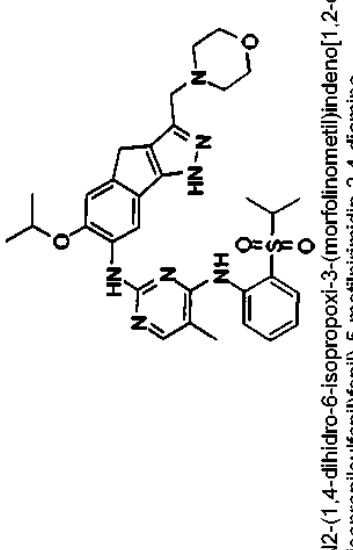
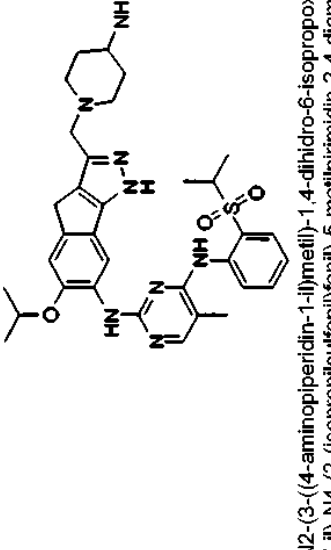
<p>153</p>	 <p>ácido 2-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)acético</p>	<p>EM (ES⁺): 574,1 (M+1)⁺.</p>
<p>154</p>	 <p>4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo</p>	<p>EM (ES⁺): 643,2 (M+1)⁺.</p>
<p>155</p>	 <p>climetilamida del ácido 4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,29 (s, 1H), 8,26(a, 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); ES EM m/z 670,2 (M + H⁺).</p>

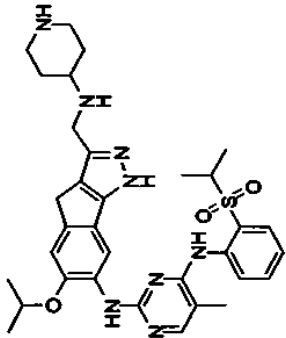
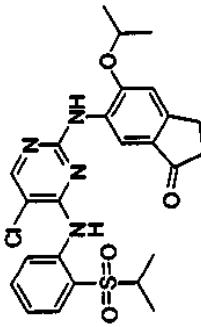
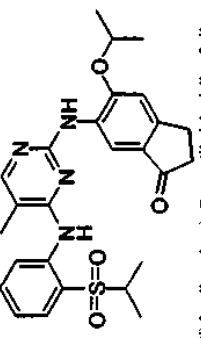
<p>156</p>	 <p>ácido (2S,4S)-4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxisindolin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico</p>	<p>EM (ES⁺): 629,2 (M+1)⁺.</p>
<p>157</p>	 <p>ácido (2S,4R)-4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxisindolin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico</p>	<p>EM (ES⁺): 629,2 (M+1)⁺.</p>
<p>158</p>	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-((azetidín-3-il)metil)-5-isopropoxisindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 585,2 (M+1)⁺.</p>

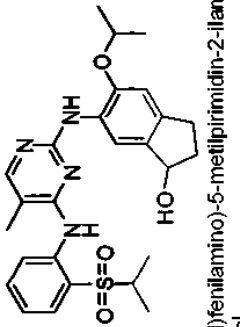
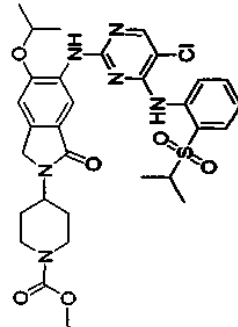
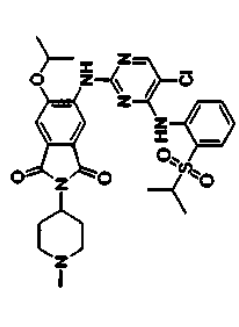
<p>159</p>	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-quinuclidin-3-il)isoindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 625.2 (M+1)⁺.</p>
<p>160</p>	 <p>6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonil)fenilamino]pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 639.2 (M+1)⁺.</p>
<p>161</p>	 <p>4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)-N-etilpiperidin-1-carboxamida</p>	<p>EM (ES⁺): 670.3 (M+1)⁺.</p>

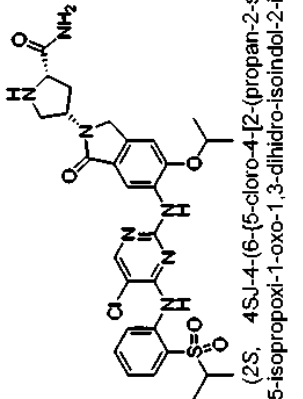
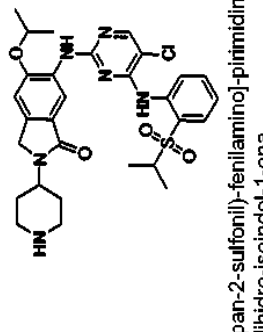
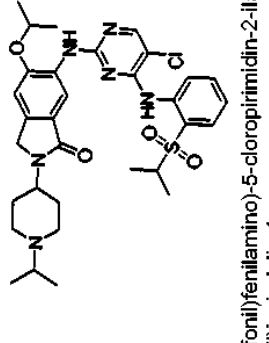
162	 <p>4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxisindolin-2-il) piperidin-1-carboxamida</p>	EM (ES ⁺): 642.1 (M+1) ⁺ .
163	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-fluoroisindolin-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 476.1 (M+1) ⁺ .
164	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-5-fluoroisindolin-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 456.1 (M+1) ⁺ .

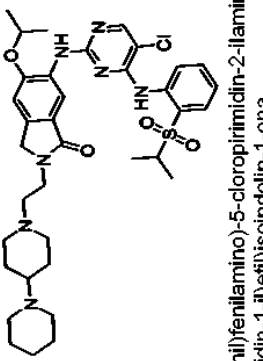
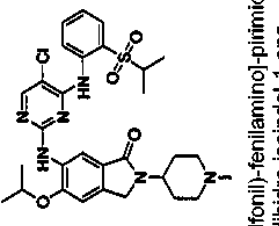
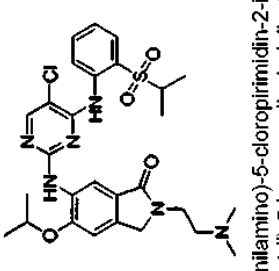
<p>165</p>	 <p>7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</p>	<p>EM (ES⁺): 591,2 (M+1)⁺.</p>
<p>166</p>	 <p>(7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-3-il)metanol</p>	<p>EM (ES⁺): 549,2 (M+1)⁺.</p>
<p>167</p>	 <p>7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-3-carboxilato de etilo</p>	<p>EM (ES⁺): 611,2 (M+1)⁺.</p>

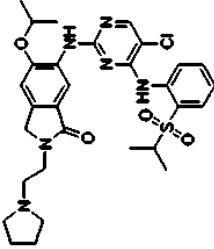
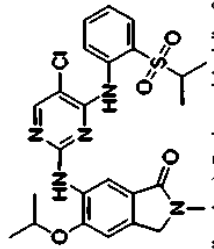
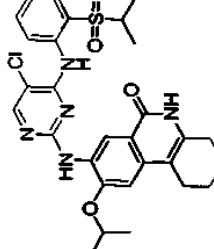
<p>168</p>	 <p>N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)metil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 631,3 (M+1)⁺.</p>
<p>169</p>	 <p>N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-(morfolinometil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 618,3 (M+1)⁺.</p>
<p>170</p>	 <p>N2-(3-(4-aminopiperidin-1-il)metil)-1,4-dihidro-6-isopropoxindeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 631,3 (M+1)⁺.</p>

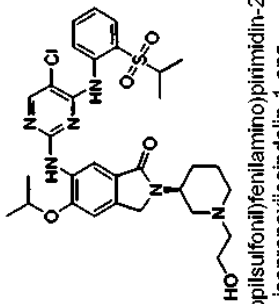
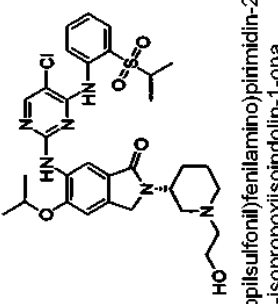
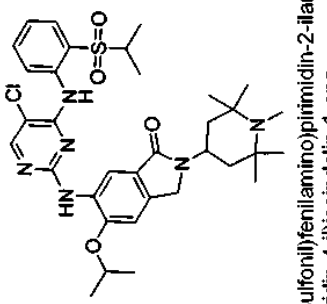
171	 <p>N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-((piperidin-4-ilamino)metil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 631,3 (M+1) ⁺
172	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxilinden-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 515,1 (M+1) ⁺
173	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxilinden-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 495,2 (M+1) ⁺

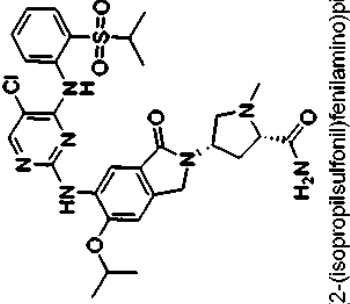
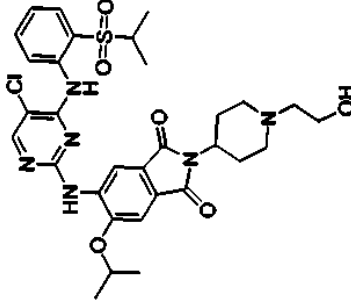
174	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxi-1H-inden-1-ol</p>	EM (ES): 497.2 (M+1) ⁺
175	 <p>etil éster del ácido 4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isindol-2-il)-piperidin-1-carboxílico</p>	RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆ con traza D ₂ O) 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); EM m/z 671 (M+1).
176	 <p>5-(5-chloro-4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isindole-1,3-diona</p>	RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆ con traza D ₂ O) 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); EM m/z 627 (M+1).

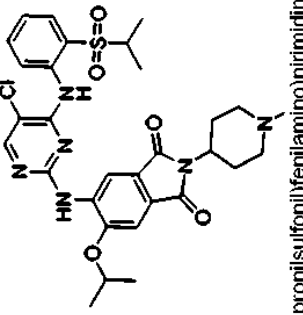
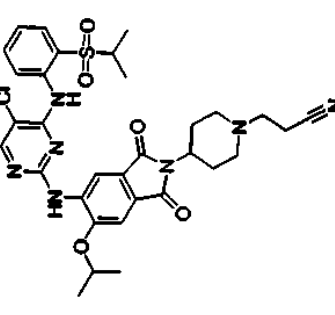
177	 <p>amida del ácido (2S, 4S)-4-(6-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidin-2-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆ con traza D₂O) δ 8,47(d, 1H), 8,25 (s, 1H),8,07 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,31 (t, 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); EM m/z 628 (M+1).</p>
178	 <p>6-[5-Cloro-4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,60-9,50 (a, 1H), 9,34-9,21 (a, 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); ES EM m/z 599,2 (M + H⁺).</p>
179	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-isopropil)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 641,3 (M+1)⁺.</p>

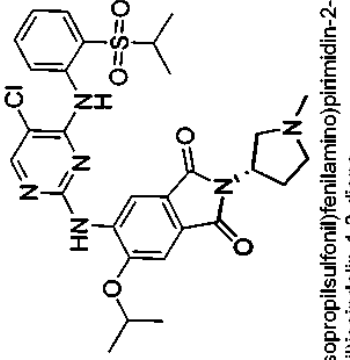
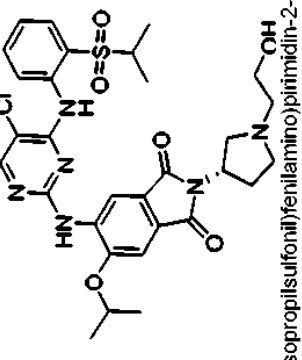
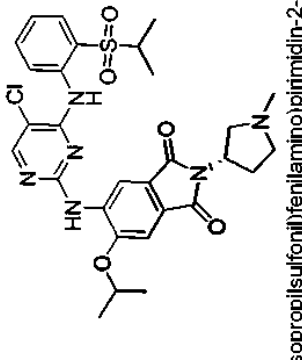
<p>180</p>  <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(2-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)etil)isoindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 710,3 (M+1)⁺.</p>
<p>181</p>  <p>6-(5-Cloro-4-[2-(propan-2-sulfonil)fenilamino]pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>	<p>RMN ¹H (DMSO-d₆ con traza 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); EM m/z 613 (M+1).</p>
<p>182</p>  <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-4-il)-5-isopropoxisindolin-1-ona</p>	<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); EM (ES⁺): 587,2 (M+1)⁺.</p>

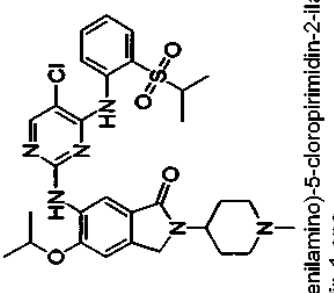
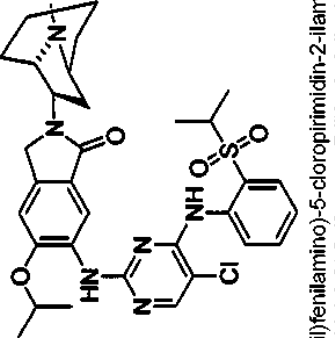
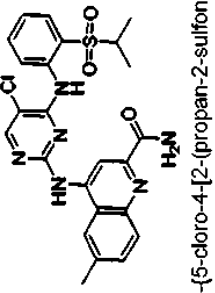
183	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)pipetidina-4-il)isoidolin-1-ona</p>	<p>8,60(d,1H); 8,32(s,1H);8,20 (s, 1H);7,83(dd,1H);7,78 (dt,1H);7,35 (s,1H); 7,31 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,87 (t, 2H); 3,63 (m, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,09 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,30 (d, 6H); 1,17 (d, 6H). EM (ES⁺): 613,2 (M+1)⁺.</p>
184	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilisoidolin-1-ona</p>	<p>8,53(d, 1H); 8,32(s, 1H), 8,11(s, 1H); 7,81(dd, 1H); 7,73(dt, 1H); 7,33(t, 1H);7,28(s, 1H);4,72 (m, 1H); 4,39 (s, 2H); 3,30 (m, 1H); 3,06(s, 3H); 1,28 (d, 6H), 1,15 (d, 6H). EM (ES⁺): 530,2 (M+1)⁺.</p>
185	 <p>8-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-9-isopropoxi-3-metil-1,2,3,4-tetraidrobencoc[1,7]nattindin-6(5H)-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 597,1 (M+1)⁺.</p>

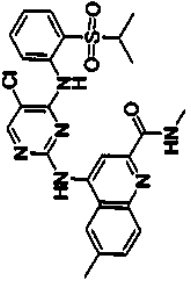
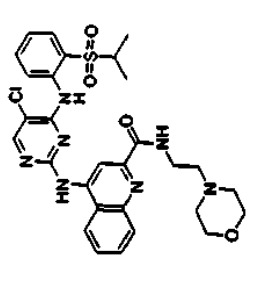
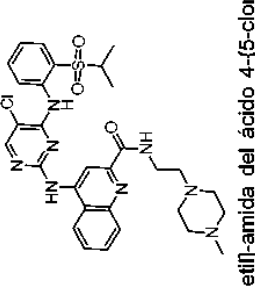
186	 <p>(S)-6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-idroxietil)piperidin-3-il)-5-isopropoxilisoindolin-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
187	 <p>(R)-6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-idroxietil)piperidin-3-il)-5-isopropoxilisoindolin-1-ona</p>	EM (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)isoindolin-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 669.3 (M+1) ⁺ .

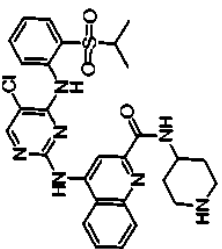
<p>189</p>	 <p>(2S,4S)-4-(6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)-1-metilpiperolidin-2-carboxamida</p>	<p>EM (ES⁺): 642,2 (M+1)⁺.</p>
<p>190</p>	 <p>5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-(hidroxietil)piperidin-4-il)-6-isopropoxiisindolin-1,3-diona</p>	<p>EM (ES⁺): 657,2 (M+1)⁺.</p>

<p>191</p>	 <p>2-(4-(5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-1,3-dioxoisindolin-2-il)peridin-1-il)acetamida</p>	<p>EM (ES⁺): 670,2 (M+1)⁺.</p>
<p>192</p>	 <p>3-(4-(5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-1,3-dioxoisindolin-2-il)peridin-1-il)propionitrilo</p>	<p>EM (ES⁺): 666(M+1)⁺.</p>

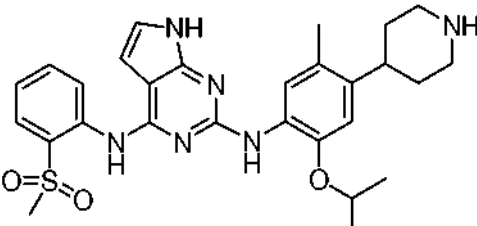
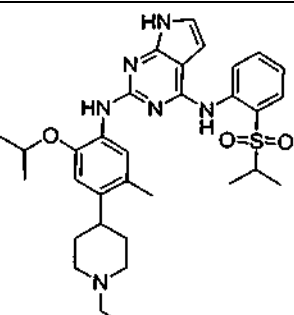
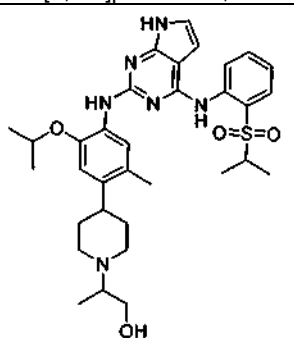
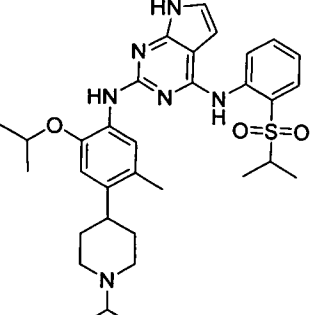
<p>193</p>	 <p>(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metilpirrolidin-3-il)isoindolin-1,3-diona</p>	<p>EM (ES⁺): 613.1 (M+1)⁺.</p>
<p>194</p>	 <p>(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-idroxitetil)pirrolidin-3-il)-6-isopropoxiisoindolin-1,3-diona</p>	<p>EM (ES⁺): 643.1 (M+1)⁺.</p>
<p>195</p>	 <p>(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metilpirrolidin-3-il)isoindolin-1,3-diona</p>	<p>EM (ES⁺): 613.1 (M+1)⁺.</p>

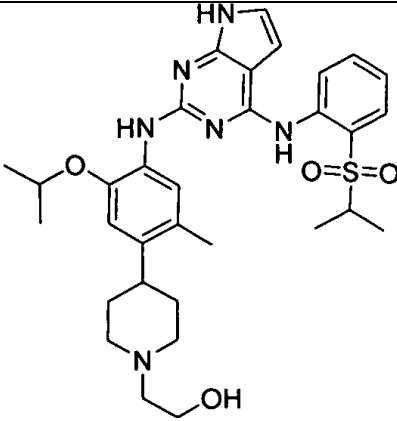
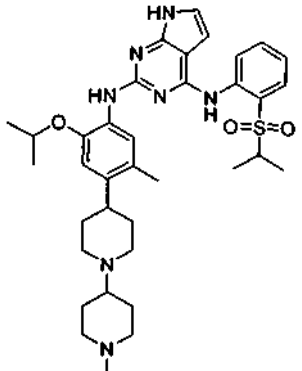
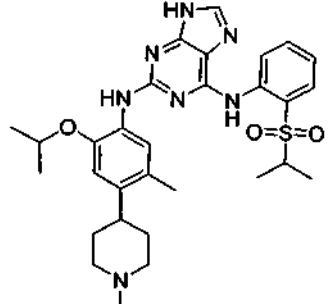
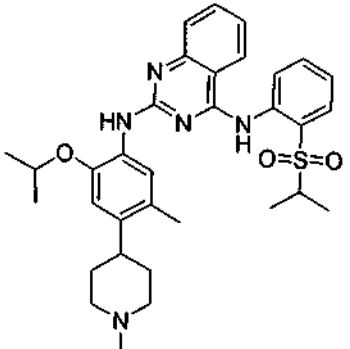
196	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfoni)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-metilpiperidin-4-il)isindolin-1-ona</p>	<p>8,44 (s, 2H); 8,39 (s, 1H); 7,87 (dd, 1H); 7,78 (dt, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,41 (m, 1H); 4,91 (m, 2H); 4,25 (m, 2H); 3,51 (m, 3H); 3,10 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 1,80 (m, 2H); 1,35 (d, 6H); 1,13 (d, 6H). EM (ES⁺): 614,2 (M+1)⁺.</p>
197	 <p>6-(4-(2-(isopropilsulfoni)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((6S,7R)-9-metil-9-aza-biciclo[4.2.1]nonan-7-il)isindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 654,2 (M+1)⁺.</p>
198	 <p>amida del ácido 4-(5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfoni)fenilamino]pirimidin-2-ilamino)-6-metil-quinolin-2-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (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). EM (ES⁺): 511,1 (M+1)⁺.</p>

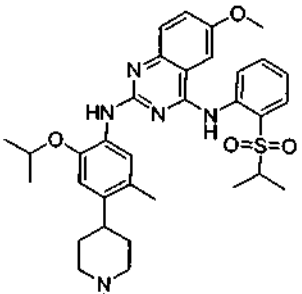
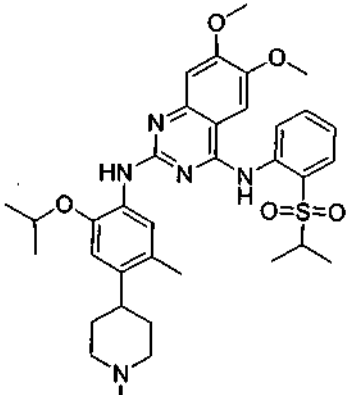
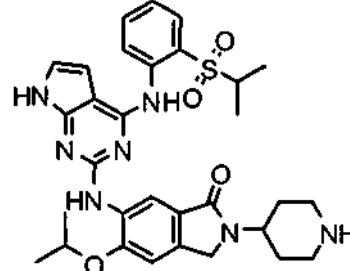
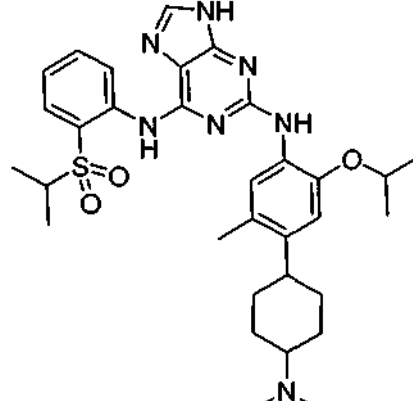
199	 <p>metilamida del ácido 4-((5-cloro-4-((2-(propan-2-sulfonyl)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-metil-quinolin-2-carboxilico</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,73 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,21-8,55 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,18 (m, 1H), 7,90-7,92 (d, 1H), 7,81-7,83 (dd, 1H), 7,51-7,67 (m, 4H), 7,18-7,21 (m, 1H), 3,13-3,16 (m, 1H), 3,03-3,05 (d, 3H), 1,23-1,25 (d, 3H). EM (ES⁺): 525,7 (M+1)⁺.</p>
200	 <p>(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-((5-cloro-4-((2-(propan-2-sulfonyl)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-quinolin-2-carboxilico</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 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). EM (ES⁺): 610,7 (M+1)⁺.</p>
201	 <p>[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 4-((5-cloro-4-((2-(propan-2-sulfonyl)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-quinolin-2-carboxilico</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 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). EM (ES⁺): 623,8 (M+1)⁺.</p>

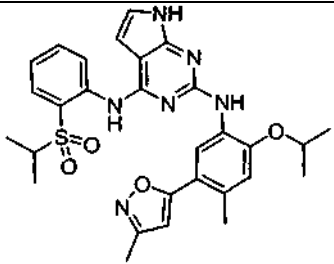
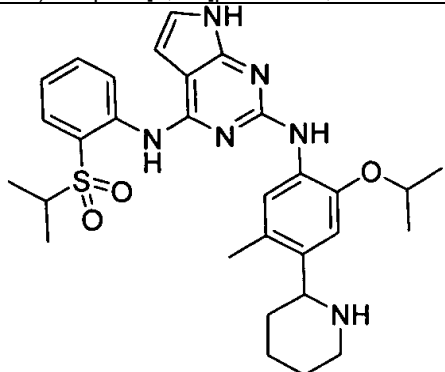
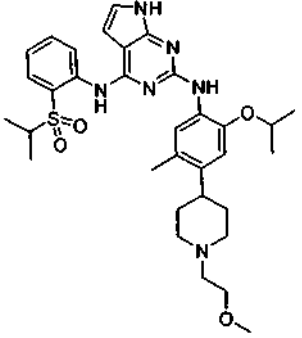
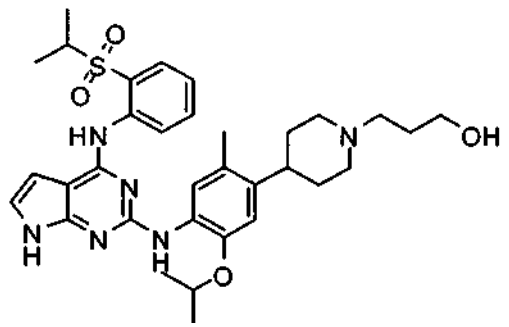
202	 <p data-bbox="486 1176 534 1966">piperidin-4-ilamida del ácido 4-[5-cloro-4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenilamino]- pirimidin-2-ilamino]-quinolin-2-carboxílico</p>	<p data-bbox="248 351 534 1176">RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 8,68-8,70 (d, 1H), 8,46-8,48 (m, 2H), 8,26-8,28 (d, 1H), 7,96-7,99 (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). EM (ES⁻): 580,7 (M+1)⁻.</p>
-----	---	---

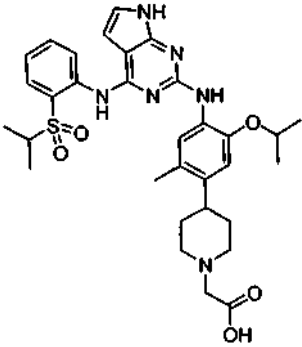
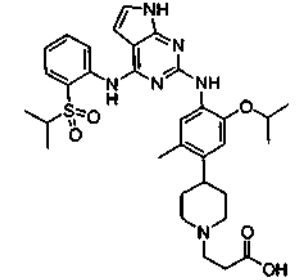
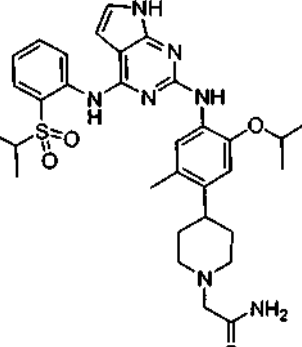
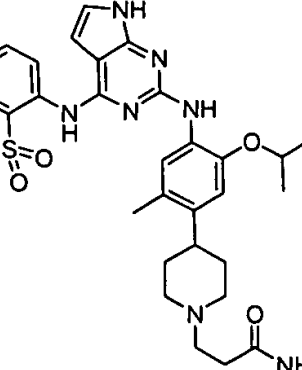
La Tabla 2 muestra los compuestos de ejemplo de la invención como se enumera en la página 28.

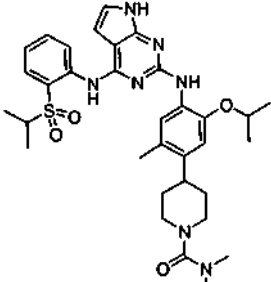
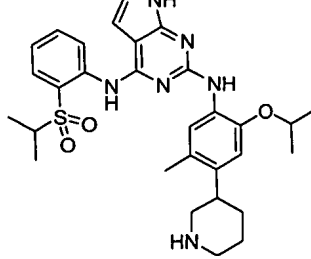
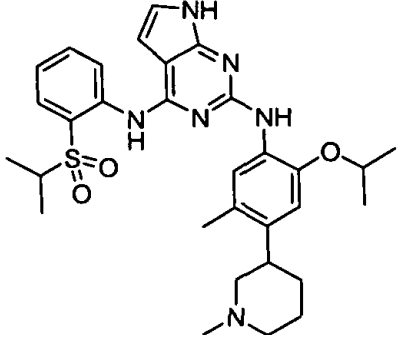
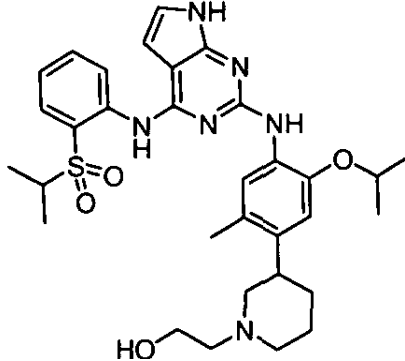
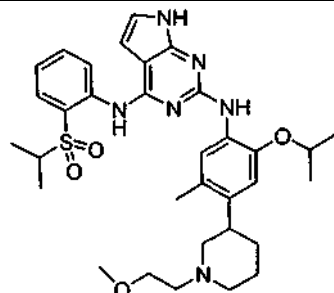
Tabla 2		Datos Físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
	Estructura	
203	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 534,6 (M+1) ⁺
204	 <p>N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 590,8(M+1) ⁺
205	 <p>2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol</p>	EM (ES ⁺): 620,3(M+1) ⁺
206	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 604,8 (M+1) ⁺

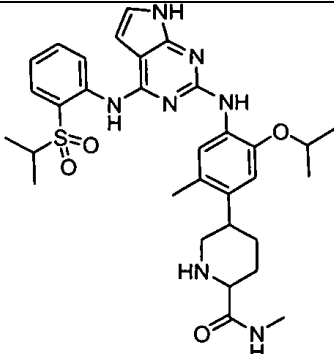
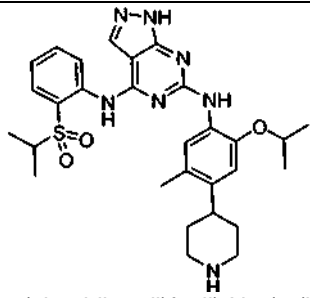
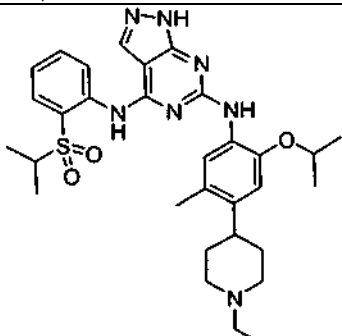
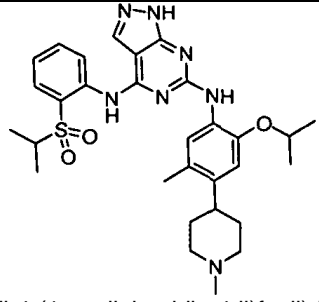
207	 <p>2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamiino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol</p>	EM (ES ⁺): 606,8 (M+1) ⁺ .
208	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 659,8(M+1) ⁺ .
209	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purin-2,6-diamina</p>	EM (ES ⁺): 577,7 (M ⁺) ⁺ .
210	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)quinazolin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 588,7 (M+1) ⁺ ,

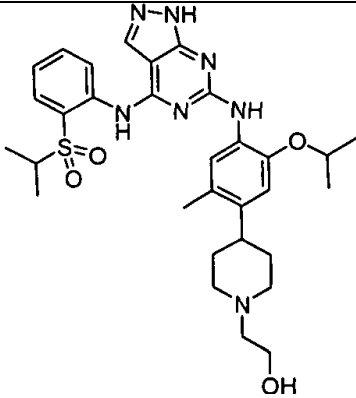
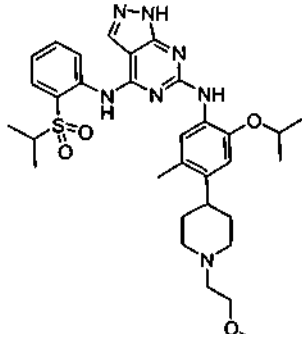
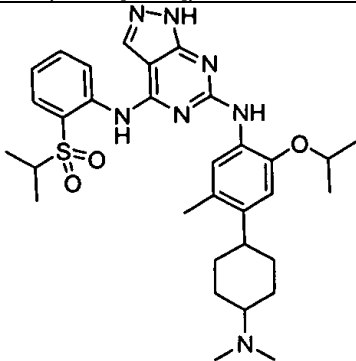
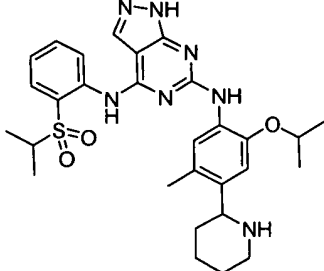
211	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6-metoxiquinazolin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 618,8 (M+1) ⁺ .
212	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 648,8 (M+1) ⁺ .
213	 <p>5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamiino)-2-(piperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 604,7 (M+1) ⁺ .
214	 <p>N2-(4-(4-(dimetilamiino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purin-2,6-diamina</p>	EM (ES ⁺): 606,7 (M+1) ⁺ .

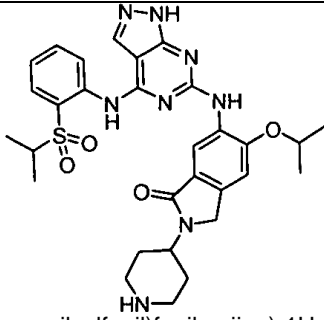
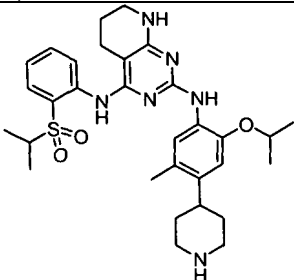
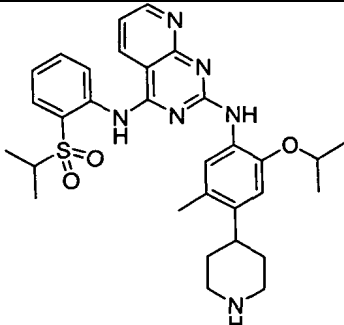
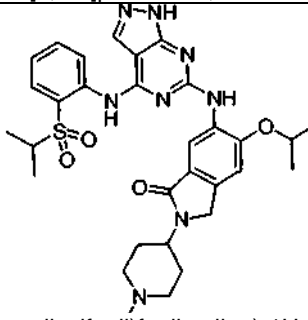
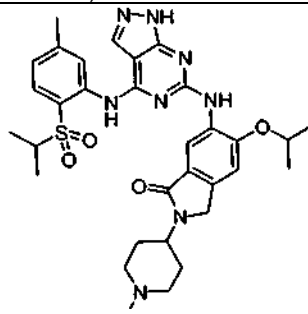
215	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 561,6 (M+1) ⁺ .
216	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 563,2 (M+1) ⁺ .
217	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 621,8 (M+1) ⁺ .
218	 <p>3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol</p>	EM (ES ⁺): 621,8 (M+1) ⁺ .

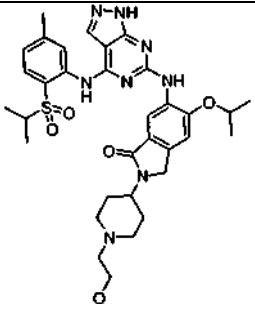
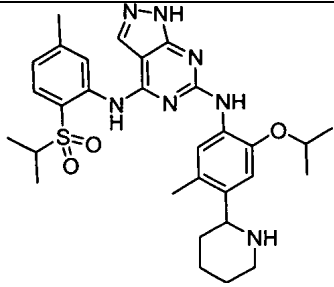
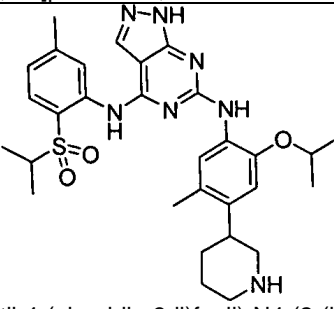
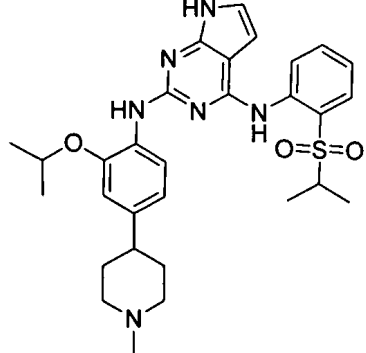
219	 <p>ácido 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamiino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acético</p>	EM (ES ⁺): 621,7 (M+1) ⁺ ,
220	 <p>ácido 3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamiino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanoico</p>	EM (ES ⁺): 635,8 (M+1) ⁺ .
221	 <p>2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamiino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida</p>	EM (ES ⁺): 620,2(M+1) ⁺ .
222	 <p>3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamiino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanamida</p>	EM (ES ⁺): 634,8 (M+1) ⁺ .

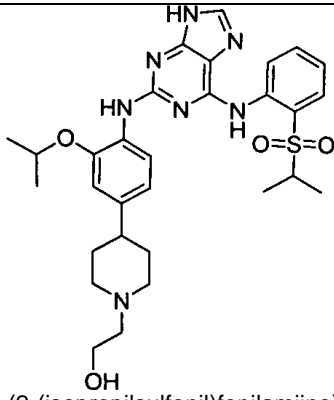
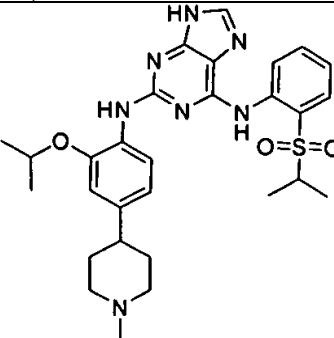
<p>223</p>	 <p>4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamiino)-2-metilfenil)-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida</p>	<p>EM (ES⁺): 634,8 (M+1)⁺.</p>
<p>224</p>	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 563,7 (M+1)⁺.</p>
<p>225</p>	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 576,7 (M+1)⁺.</p>
<p>226</p>	 <p>2-(3-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamiino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol</p>	<p>EM (ES⁺): 607,8 (M+1)⁺.</p>
<p>227</p>	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 621,8 (M+1)⁺.</p>

<p>228</p>	 <p>5-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamiino))-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamiino)-2-metilfenil)-N-metilpiperidin-2-carboxamida</p>	<p>EM (ES⁺): 620,7(M+1)⁺.</p>
<p>229</p>	 <p>N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 564,7 (M+1)⁺.</p>
<p>230</p>	 <p>N6-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 592,7 (M+1)⁺.</p>
<p>231</p>	 <p>N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 578,7 (M+1)⁺.</p>

232	 <p>2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-ilamiino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol</p>	EM (ES ⁺): 608,7 (M+1) ⁺ .
233	 <p>N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina</p>	EM (ES ⁺): 622,7 (M+1) ⁺ .
234	 <p>N6-(4-(4-(dimetilamiino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina</p>	EM (ES ⁺): 606,8 (M+1) ⁺ .
235	 <p>N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina</p>	EM (ES ⁺): 564,7 (M+1) ⁺ .

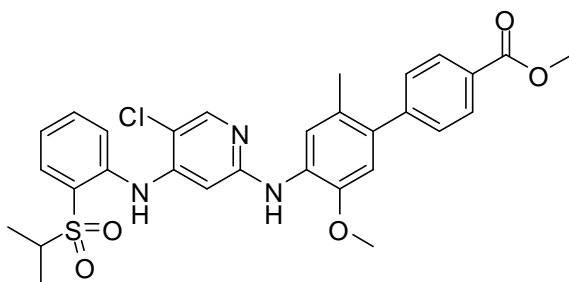
236	 <p>5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-ilamiino)-2-(piperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 605,7 (M+1) ⁺ .
237	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 579,7(M+1) ⁺ .
238	 <p>N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 575,7 (M+1) ⁺ .
239	 <p>5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-ilamiino)-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 619,7(M+1) ⁺ .
240	 <p>5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenilamiino)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-ilamiino)-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 633,7 (M+1) ⁺ .

<p>241</p>	 <p>5-isopropoksi-6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)-5-metilfenilamiino)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-ilamiino)-2-(1-(2-metoksietil)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona</p>	<p>EM (ES⁺): 677,8 (M+1)⁺.</p>
<p>242</p>	 <p>N6-(2-isopropoksi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)-5-metilfenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 578,7 (M+1)⁺.</p>
<p>243</p>	 <p>N6-(2-isopropoksi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)-5-metilfenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 578,7 (M+1)⁺.</p>
<p>244</p>	 <p>N2-(2-isopropoksi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 562,3 (M+1)⁺.</p>

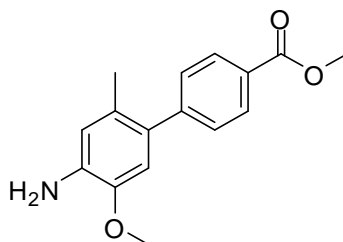
245	 <p>2-(4-(3-isopropoxi-4-(6-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-9H-purin-2-ilamiino)fenil)piperidin-1-il)etanol</p>	EM (ES ⁺): 593,7 (M+1) ⁺ .
246	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purin-2,6-diamina</p>	EM (ES ⁺): 563,7 (M+1) ⁺ .

Ejemplo 17

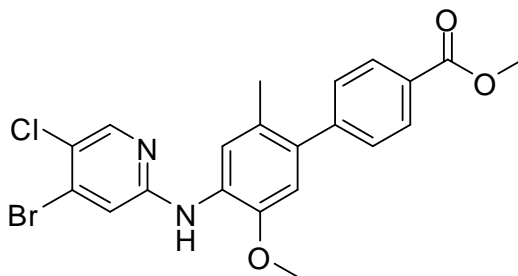
- 5 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropil-sulfonil)-fenil-amino)-piridin-2-il-amino)-5'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-carboxilato de metilo (254)



- 10 Paso 1: 4'-amino-5'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-carboxilato de metilo



- 15 El 4'-amino-5'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-carboxilato de metilo; EM m/z 272,1 (M+1), se puede sintetizar siguiendo los procedimientos anteriormente descritos (**Ejemplo 7, Pasos 1 y 2**) utilizando los reactivos apropiados.

Paso 2: 4'-(4-bromo-5-cloro-piridin-2-il-amino)-5'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-carboxilato de metilo

- 5 El 4'-amino-5'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-carboxilato de metilo generado en el Paso 1 (200 miligramos, 0,75 milimoles), 2,4-dibromo-5-cloro-piridina (222 miligramos, 0,82 milimoles, 1,1 equivalentes), Pd₂(dba)₃ (17 miligramos, 0,02 milimoles, 0,025 equivalentes), xantfos (22 miligramos, 0,04 milimoles, 0,05 equivalentes), y Cs₂CO₃ (365 miligramos, 1,1 milimoles, 1,5 equivalentes), se agregan a tetrahidrofurano (5 mililitros). La mezcla resultante se burbujea con gas de N₂ durante 5 minutos, y entonces se calienta a 150 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye en EtOAc y se lava con H₂O. La capa de EtOAc se seca sobre Mg₂SO₄ y se concentra al vacío. La cromatografía en gel de sílice (hexanos-EtOAc), proporciona el 4'-(4-bromo-5-cloro-piridin-2-il-amino)-5'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-carboxilato de metilo; EM m/z 461,0 (M+1).

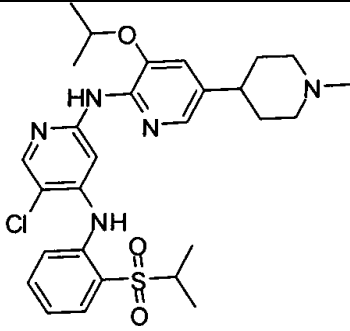
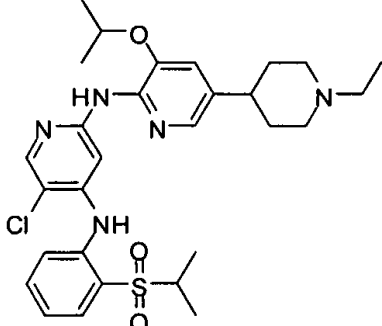
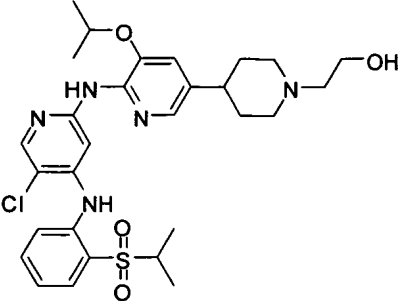
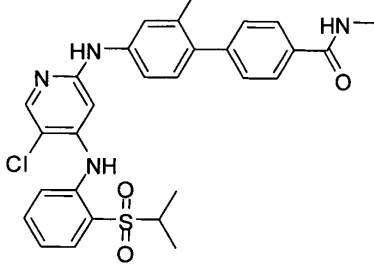
15 Paso 3: 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropil-sulfonil)-fenil-amino)-piridin-2-il-amino)-5'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-carboxilato de metilo (254)

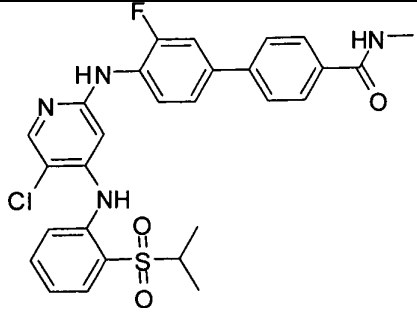
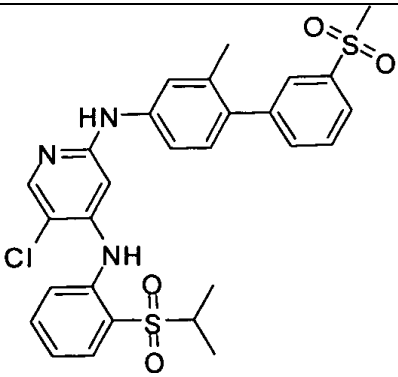
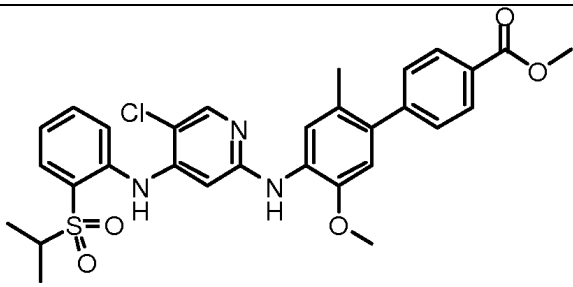
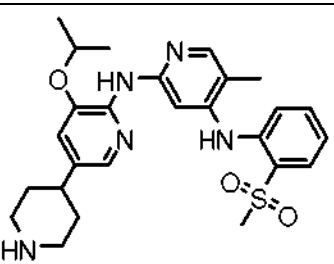
- 20 El 4'-(4-bromo-5-cloro-piridin-2-il-amino)-5'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-carboxilato de metilo generado en el Paso 2 (9 miligramos, 0,022 milimoles), 2-(isopropil-sulfonil)-anilina (4 miligramos, 0,022 milimoles, 1 equivalente), Pd₂(dba)₃ (1,7 miligramos, 0,002 milimoles, 0,1 equivalentes), 2-(diciclohexil-fosfino)-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (1,8 miligramos, 0,004 milimoles, 0,2 equivalentes), y terbutóxido de sodio (2,7 miligramos, 0,028 milimoles, 1,3 equivalentes), se agregan a tetrahidrofurano (1 mililitro). La mezcla resultante se burbujea con gas de N₂ durante 5 minutos, y entonces se calienta a 150 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye en EtOAc y se lava con H₂O. La capa de EtOAc se seca sobre Mg₂SO₄ y se concentra al vacío. La cromatografía en gel de sílice (hexanos-EtOAc), proporciona el 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropil-sulfonil)-fenil-amino)-piridin-2-il-amino)-5'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-carboxilato de metilo (**254**); EM m/z 580,2 (M+1).

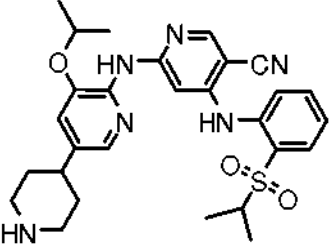
La Tabla 3 muestra compuestos que no son parte de la invención.

Tabla 3

	Estructura	Datos Físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
247	<p>5-cloro-N2-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)piridin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 544,2 (M+1) ⁺ .

248	 <p>5-cloro-N2-(3-isopropoxi-5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)piridin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 558,2 (M+1) ⁺ .
249	 <p>5-cloro-N2-(5-(1-etilpiperidin-4-il)-3-isopropoxipiridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)piridin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 572,2 (M+1) ⁺ .
250	 <p>2-(4-(6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)piridin-2-ilamiino)-5-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)etanol</p>	EM (ES ⁺): 588,2 (M+1) ⁺ .
251	 <p>4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)piridin-2-ilamiino)-N,N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida</p>	EM (ES ⁺): 549,2(M+1) ⁺ .

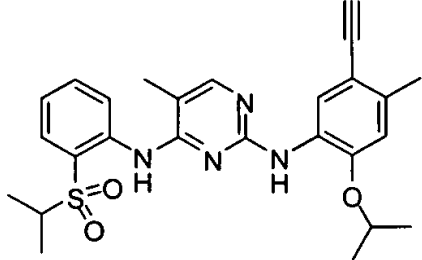
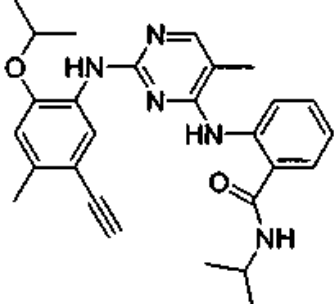
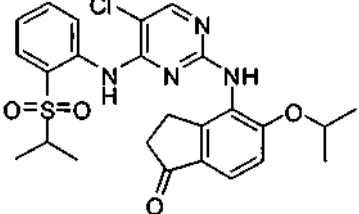
<p>252</p>	 <p>4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamiino)piridin-2-ilamiino)-3'-fluoro-N-metilbifenil-4-carboxamida</p>	<p>EM (ES⁺): 553,1 (M+1)⁺.</p>
<p>253</p>	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N2-(2-metil-3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)piridin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 570,1 (M+1)⁺.</p>
<p>254</p>	 <p>4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamiino)piridin-2-ilamiino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo</p>	<p>EM m/z 580,2 (M+1)⁺.</p>
<p>255</p>	 <p>N2-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)-5-metil-N4-(2-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 495,6 (M+1)⁺.</p>

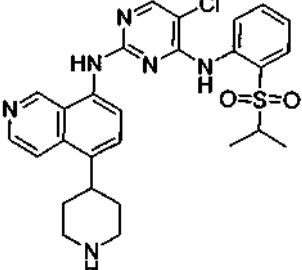
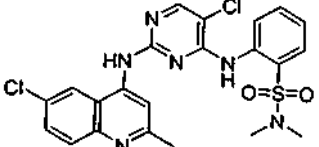
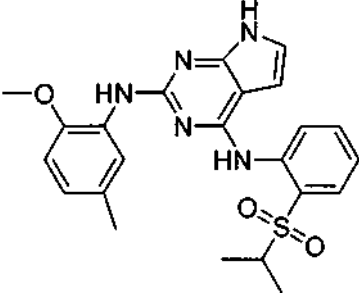
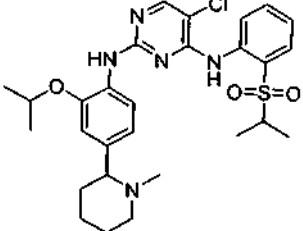
256	 <p>6-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamiino)-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)nicotinonitrilo</p>	EM (ES ⁺): 534,6 (M+1) ⁺ .
-----	--	---

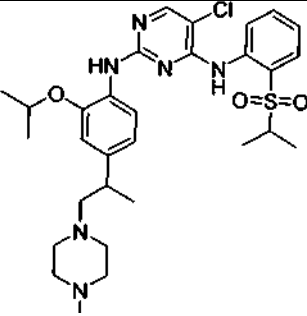
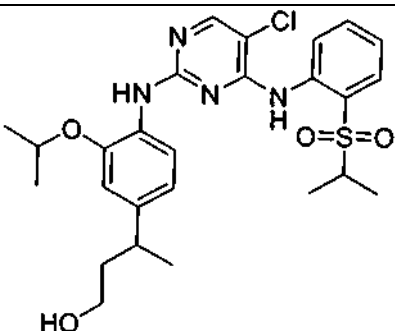
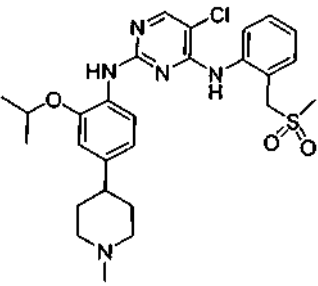
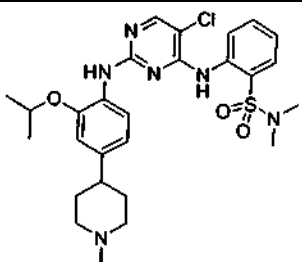
La Tabla 4 muestra otros compuestos que pueden ser útiles para el tratamiento, la aminación, o la prevención de una condición que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK), la cinasa de adhesión focal (FAK), la proteína cinasa asociada con la cadena Zeta 70 (ZAP-70), y el factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1R).

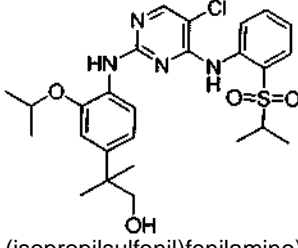
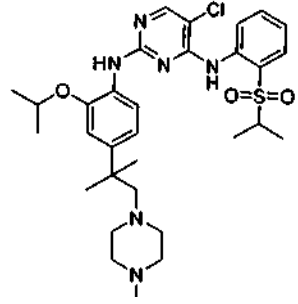
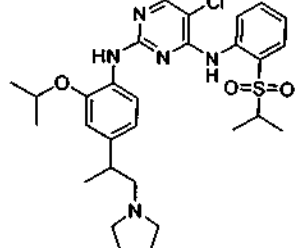
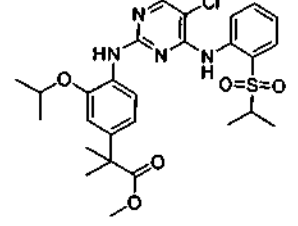
5

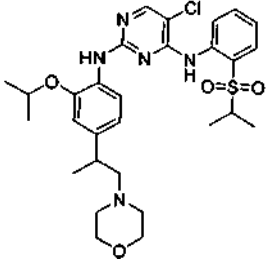
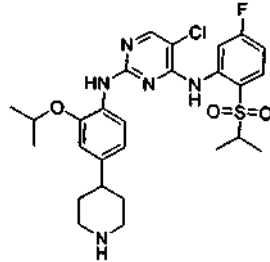
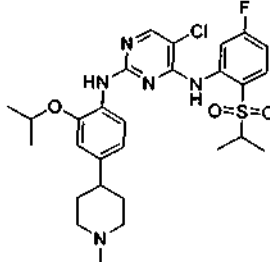
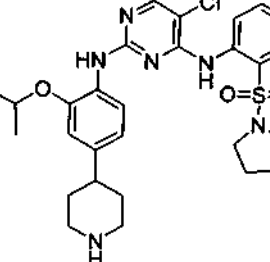
Tabla 4

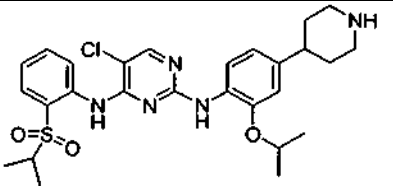
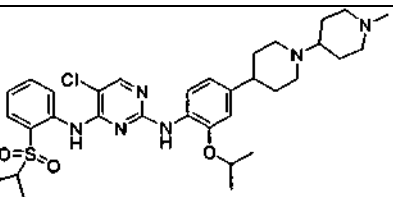
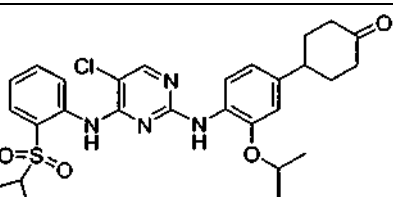
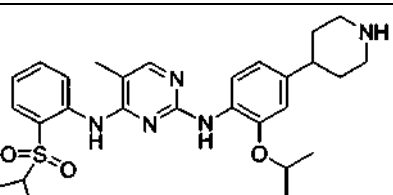
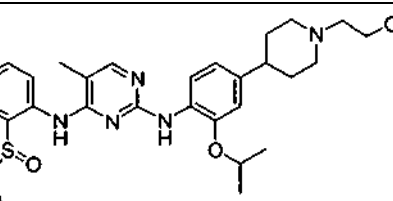
	Estructura	Datos Físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) Y/o EM (m/z)
257	 <p>N2-(5-Etinil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 479,2 (M+1) ⁺ .
258	 <p>2-(2-(5-etinil-2-isopropoxi-4-metilfenilamiino)-5-metilpirimidin-4-ilamiino)-N-isopropilbenzamida</p>	EM (ES ⁺): 458,6 (M+1) ⁺ .
259	 <p>4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)-5-cloropirimidin-2-ilamiino)-2,3-dihidro-5-isopropoxiinden-1-ona</p>	EM (ES ⁺): 515,1 (M+1) ⁺ .

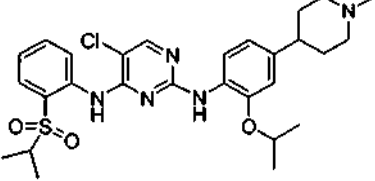
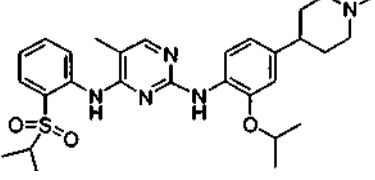
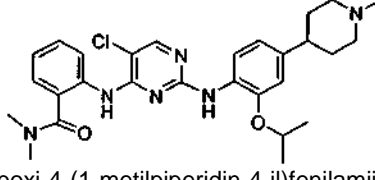
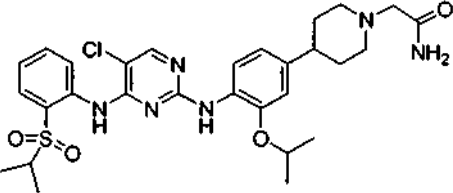
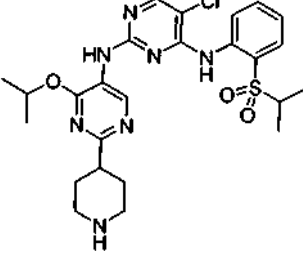
260	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(5-(piperidin-4-il)isoquinolin-8-il)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 537,1 (M+1) ⁺ .
261	 <p>2-[5-Cloro-2-(6-cloro-2-metil-quinolin-4-ilamiino)-pirimidin-4-ilamiino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9,45 (s, 1H), 8,34-8,37 (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). EM (ES ⁺): 503,0 (M+1) ⁺ .
262	 <p>N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metilfenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 451,5 (M+1) ⁺ .
263	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 558,1 (M+1) ⁺ .

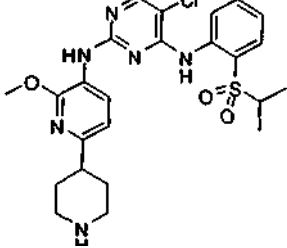
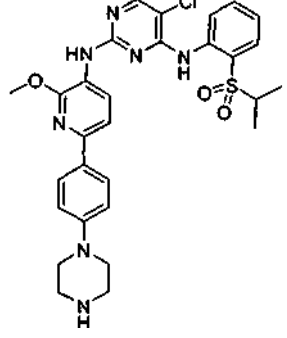
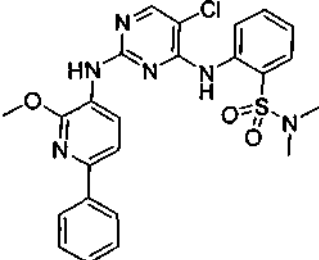
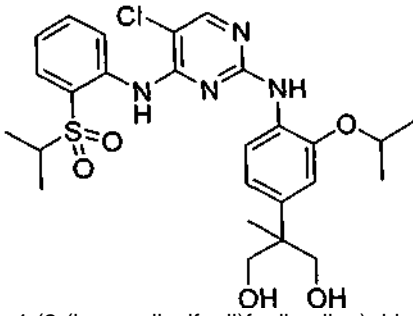
264	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 601,2 (M+1) ⁺ .
265	 <p>3-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamiino)-3-isopropoxifenil)butan-1-ol</p>	EM (ES ⁺): 533,1 (M+1) ⁺ .
266	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonilmetil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 544,1 (M+1) ⁺ .
267	 <p>2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamiino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	EM (ES ⁺): 559,1 (M+1) ⁺ .

268	 <p>2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropan-1-ol</p>	EM (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)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (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)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 572,2 (M+1) ⁺ .
271	 <p>2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)pirimidin-2-ilamiino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo</p>	EM (ES ⁺): 561,1 (M+1) ⁺ .

272	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-morpholinopropan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 588,2 (M+1) ⁺ .
273	 <p>5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 562,1 (M+1) ⁺ .
274	 <p>5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 576,2 (M+1) ⁺ .
275	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 571,1 (M+1) ⁺ .

<p>276</p>	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 544,1 (M+1)⁺.</p>
<p>277</p>	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 641,3 (M+1)⁺.</p>
<p>278</p>	 <p>4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)ciclohexanona</p>	<p>EM (ES⁺): 557,1 (M+1)⁺.</p>
<p>279</p>	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 524,2 (M+1)⁺.</p>
<p>280</p>	 <p>2-(4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)piperidin-1-il)etanol</p>	<p>EM (ES⁺): 568,7 (M+1)⁺.</p>

281	 <p>5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 558,1 (M+1) ⁺ .
282	 <p>N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 538,7(M+1) ⁺ .
283	 <p>2-(2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamiino)-5-cloropirimidin-4-ilamiino)-N,N-dimetilbenzamida</p>	EM (ES ⁺): 523,0 (M+1) ⁺ .
284	 <p>2-(4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamiino)-5-cloropirimidin-2-ilamiino)-3-isopropoxifenil)piperidin-1-il)acetamida</p>	EM (ES ⁺): 601,1 (M+1) ⁺ .
285	 <p>5-cloro-N2-(4-isopropoxi-2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-il)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	EM (ES ⁺): 546,1 (M+1) ⁺ .

<p>286</p>	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 517,1 (M+1)⁺.</p>
<p>287</p>	 <p>5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>EM (ES⁺): 594,1 (M+1)⁺.</p>
<p>288</p>	 <p>2-(5-cloro-2-(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-ilamiino)pirimidin-4-ilamiino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida</p>	<p>EM (ES⁺): 511,1 (M+1)⁺.</p>
<p>289</p>	 <p>2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamiino)pirimidin-2-ilamiino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropane-1,3-diol</p>	<p>EM (ES⁺): 548,1 (M+1)⁺.</p>

Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar para determinar su capacidad para inhibir ALK utilizando los ensayos descritos en seguida, así como otros ensayos conocidos en la materia.

Panel de la línea celular Ba/F3 y reactivos

Ba/F3 es una línea celular de linfoma pro-B dependiente de IL-3 de murino. Se utilizan las células Ba/F3 progenitoras para generar un panel de sub-líneas cuya proliferación y supervivencia se hace independiente de IL-3 mediante la transducción estable con cinasas de tirosina individuales activadas mediante la fusión con la porción amino-terminal de TEL (aminoácidos 1-375) o BCR. Con el objeto de generar las líneas celulares Ba/F3 transformadas por las fusiones de Tel-Cinasa de Tirosina (TK), las células Ba/F3 progenitoras se infectan con un retrovirus que aloja cada dominio de cinasa y se someten a selección con puromicina y retiro de IL-3, para obtener las células Ba/F3 transformadas, independientes de IL-3.

Cada una de las células Ba/F3 transformadas se cultiva en un medio RPMI-1640 (Gibco Cat #11875093, Carlsbad, CA) complementado con suero bovino fetal al 10 por ciento (Hyclone Cat #SV30014,03, Logan, UT), 4,5 gramos/litro de glucosa (Sigma #G5400, St. Louis, MO), 1,5 gramos/litro de bicarbonato de sodio (Biowhittaker #17-613E, Walkersville, MD), y penicilina/ estreptavidina (Pen/Strep) (Gibco #10378-016, Carlsbad, CA). Las células se dividen dos veces por semana.

Ensayo de inhibición de viabilidad de células Ba/F3

Se determina la potencia de los compuestos de prueba contra diferentes líneas Ba/F3 transformadas por Tel-TK como sigue. Las células Ba/F3 Tel-TK que crecen exponencialmente se diluyen en el medio fresco hasta 75,000 células/mililitro, y se siembran en placas de 384 pozos (3,750 células/pozo) a 50 microlitros/pozo, utilizando un dosificador de líquidos μ Fill (BioTek, Winooski, VT, EUA). Se ejecutan placas duplicadas por cada línea celular. Los compuestos de prueba y de control se diluyen en serie con sulfóxido de dimetilo, y se arreglan en una placa de polipropileno de 384 pozos. Se transfieren 50 nanolitros del compuesto a las placas de ensayo utilizando un dispositivo de transferencia de picos, y las placas se incuban a 37 °C (con CO₂ al 5 por ciento) durante 48 horas. Se agregan 25 microlitros de Bright-Glo (Promega, Madison, WI, EUA), y se cuantifica la luminiscencia utilizando el Analyst GT (Perkin Elmer, Wellesley, MA). Se utiliza el software de ajuste de la curva de costumbre para producir un ajuste logístico del porcentaje de viabilidad celular como una función del logaritmo de la concentración del inhibidor. La CI₅₀ se interpola como la concentración del compuesto necesaria para reducir la viabilidad celular hasta el 50 por ciento de un control de sulfóxido de dimetilo. Las células Ba/F3 progenitoras que se mantienen y se cultivan en la presencia de IL-3 (1 nanogramo/mililitro al final) se diluyen en el medio fresco que contiene IL-3 (1 nanogramo/mililitro al final) hasta 75,000 células/ mililitro siguiendo el mismo procedimiento como se describe anteriormente.

Ensayo celular Karpas 299

El Karpas 299 Luciferizado (Karpas299-Luc) se genera mediante la infección del gen de luciferasa que codifica el retrovirus, y se cultiva en un medio RPMI-1649 complementado con suero bovino fetal al 10 por ciento, P/S/L-Glu al 1 por ciento. En el día 1, las células se cosechan y se vuelven a suspender a una densidad de 150,000 células/mililitro (el número de células se mide utilizando ViCell (BD)). Las células se dosifican a partir de una suspensión diluida en una placa de ensayo de 384 pozos en un volumen de 50 microlitros utilizando μ Fill (Bio-TEK). Los compuestos diluidos en serie (en sulfóxido de dimetilo) se transfieren a la placa utilizando una cabeza de picos de 50 nanolitros. Las placas de ensayo se incuban a 37 °C durante 48 horas. En el día 4, se agregan 25 microlitros/pozo de reactivo Bright-Glo (Promega), utilizando μ Fill (Bio-TEK). Dentro de 30 minutos, se mide una señal de luciferasa utilizando el Analyst GT en la posición por omisión para la detección de la luminiscencia.

Ensayo Enzimático HTRF

La enzima ALK e IGF1R e INSR se adquieren en Upstate. Los siguientes reactivos se preparan internamente; regulador de cinasa 10 x (KB) (Tris 200 mM (pH de 7,0), MgCl₂ 100 mM, MnCl₂ 30 mM, NaVO₄ 50 nM), ATP 10 mM, 100 miligramos/mililitro de albúmina de suero bovino, EDTA 0,5 M, KF 4 M. Se utiliza una Proxiplate-384 de Perkin-Elmer para el establecimiento del ensayo. Todos los reactivos HTRF, incluyendo el sustrato (Biotina-poli-GT (61GT0BLB), Mab PT66-K, (61T66KLB), Estreptavidina-XL^{ent} (611SAXLB)) se adquieren en CIS-US, Inc.

La mezcla de sustrato/ATP se prepara mediante la adición de ATP (concentración final de 3 μ M), y poli-GT biotinilada (concentración final de 10 nanogramos/microlitro) en KB 1x, y se dosifica en la Proxiplate-384 a 5 microlitros/pozo, utilizando μ Fill (Bio-TEK). Los compuestos diluidos en serie (en sulfóxido de dimetilo) se transfieren a la placa utilizando una cabeza de picos de 50 nanolitros. Se agregan 5 microlitros de la mezcla enzimática preparada (enzima (concentración final de 5 nanogramos/microlitro), mezclada con albúmina de suero bovino y DTT en KB 1x), para iniciar la reacción de cinasa, utilizando μ Fill (Bio-TEK). La placa de ensayo se incubaba a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de detección se prepara mediante la adición de tanto el Mab PT66-K como Estreptavidina-XL^{ent} en una solución de KB 0,5x que contiene KF (concentración final de 125 mM), EDTA (concentración final de 50 mM), y albúmina de suero bovino (concentración final de 100 microgramos/mililitro). Al final de la reacción, se agregan 10 microlitros de mezcla de detección, y se incubaba durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la medición. La señal HTRF se detecta utilizando el Analyst-GT (Molecular Dynamic).

ES 2 559 528 T3

Ensayo indicador en células U2OS utilizando RE1-pGL3 para IGF1-S3-5 o INSR-S3-5

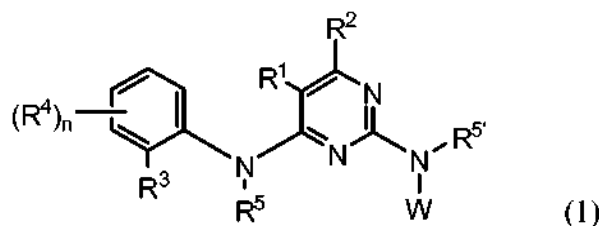
5 Se siembran las células 10M / Matraz T175 en suero bovino fetal Mc Coy al 10 por ciento y, 4 días después, se succiona el medio y se agrega medio fresco. Al día siguiente (5 días después de la siembra), las células tripsinizadas se lavan una vez con suero regulado con fosfato, entonces se vuelven a suspender las células en el medio Mc-Coy con suero deslipidado al 4 por ciento con P/S/G. Se cuentan las células y se diluyen a 400,000 células/mililitro.

10 Para 95 mililitros de células (400,000 células/mililitro (40M)), se prepara la siguiente mezcla de ADN/Fugene6: 5 mililitros medio Mc-Coy sin suero; 120 microgramos de mezcla de ADN (20 microgramos de IGF1R-S3-5 o INSR-S3-5 + 100 microgramos de RE1-pGL3); y 240 microlitros de reactivo Fugene6. Se incuba la mezcla de ADN/Fugene6 durante 15 minutos antes de agregarla a las células en suero deslipidado al 4 por ciento. Se dosifican 50 microlitros / pozo en la placa de 384 pozos. De 22 a 24 horas después, se agregan 50 nanolitros de los compuestos diluidos en serie, utilizando la cabeza de picos. 30 minutos después, se agrega una dosis de 2 microlitros de 26X IGF1 (o Insulina 100X) diluidos en Mc-Coy en suero deslipidado al 4 por ciento, utilizando μ -Fill. 30 horas después, se agregan 25 microlitros de Bright-Glo al 100 por ciento, y se lee en el Analyst-GT para medir la luminiscencia.

15

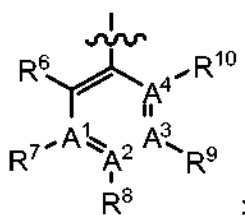
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene Fórmula (1):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en la que

W es



A¹ y A⁴ son independientemente C;

cada A² y A³ es C;

R¹ y R² juntos forman un arilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo o heterocíclico que comprende de 1-3 átomos de nitrógeno;

R³ es SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NRR¹², CONRR¹², CO₁₋₂R¹² o ciano;

R⁵, R^{5'}, R⁷ y R¹⁰ son independientemente H;

R es H o alquilo C₁₋₆;

R⁶ es OR¹²;

R⁸ y R⁹ son independientemente alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, halo o X, o uno de R⁸ y R⁹ es H; y con la condición de que uno de R⁸ y R⁹ sea X;

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)₁₋₆NR(CR₂)_pOR¹²;

Y es un anillo carbocíclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, un arilo de 5-12 miembros o un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-12 miembros que comprende N, O y/o S y se une a A² o A³ o a ambos mediante un átomo de carbono de dicho anillo heteroarilo o heterocíclico cuando q en (CR₂)_qY es 0;

R¹² es alquilo C₁₋₆; y

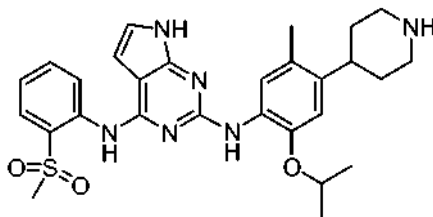
n es 0; y

p y q son independientemente 0-4

en donde el sustituyente o los sustituyentes opcionales en cada grupo opcionalmente sustituido se seleccionan entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆ o alquinoilo C₃₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente halogenado o que tiene opcionalmente un carbono que puede reemplazarse o sustituirse con N, S, O o una combinación de los mismos; halo, amino, amidino, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, metilendioxi, carboxi; alquilcarbonilo C₁₋₈, alcocarbonilo C₁₋₈, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁₋₈, sulfamoilo, ciano, oxo, nitro, o un anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo.

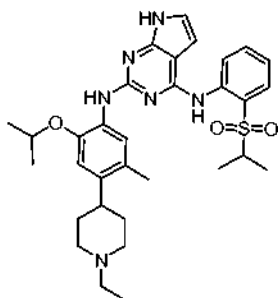
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

203



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

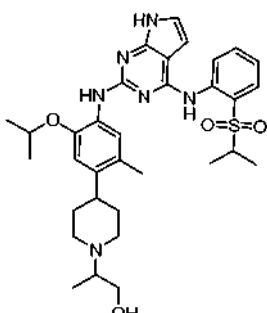
204



N2-(4-(1-ethylpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

5

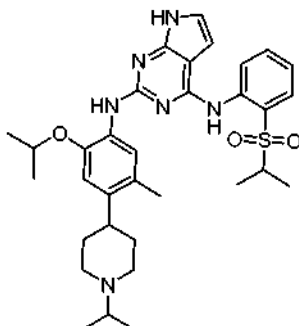
205



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;

10

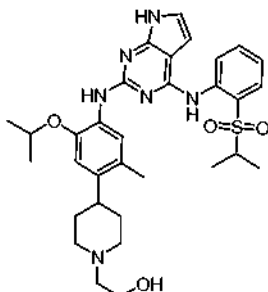
206



N2-(2-isopropoxi-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

15

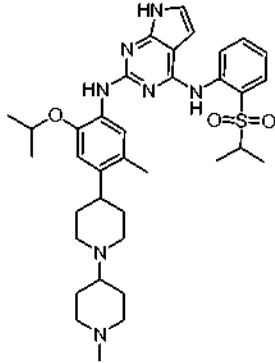
207



2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol;

20

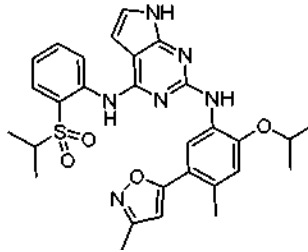
208



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

5

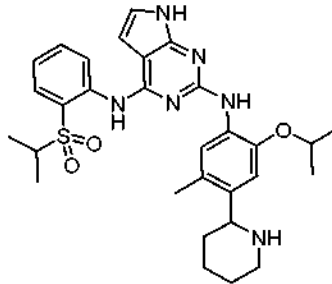
215



N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

10

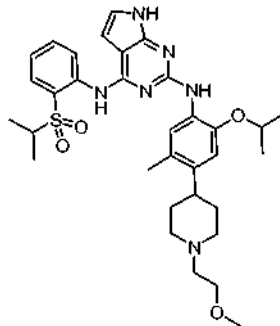
216



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

15

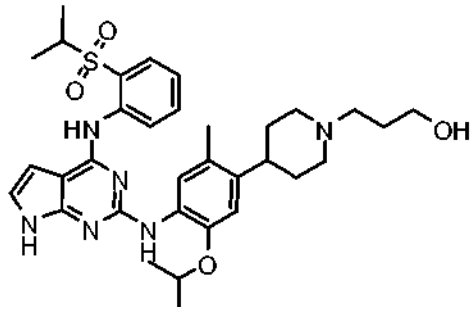
217



N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

20

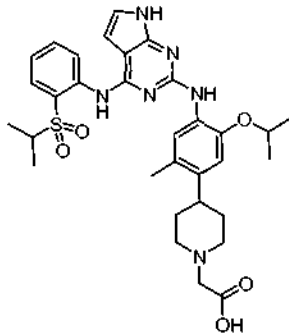
218



3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol;

5

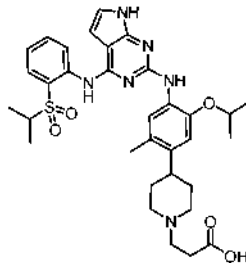
219



ácido 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acético;

10

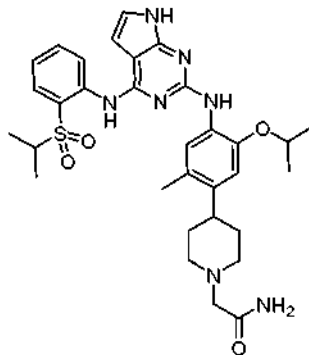
220



ácido 3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanoico;

15

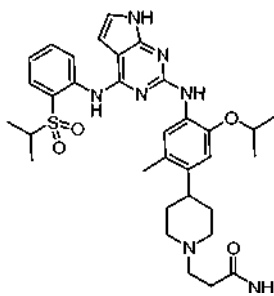
221



2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida;

20

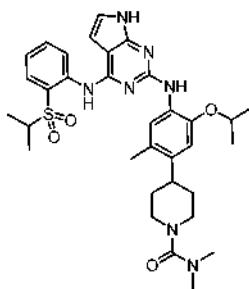
222



3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanamida;

5

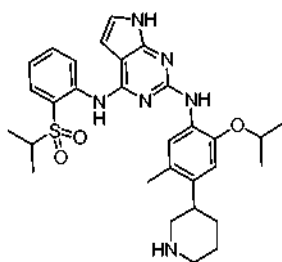
223



4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida;

10

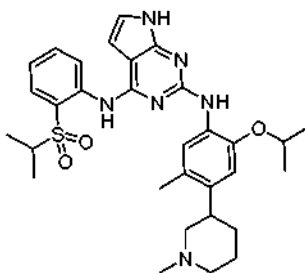
224



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

15

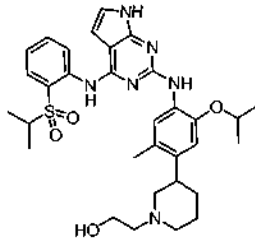
225



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

20

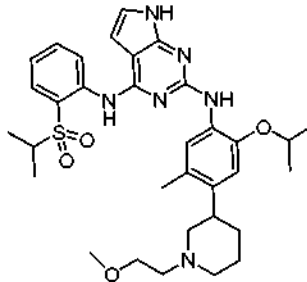
226



2-(3-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol;

5

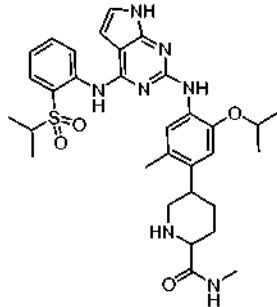
227



N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

10

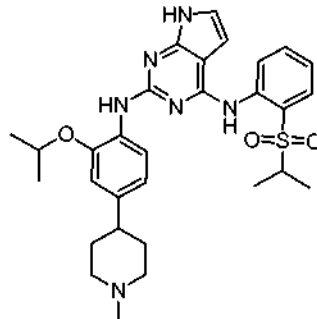
228



5-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N-metilpiperidin-2-carboxamida; y

15

244



N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

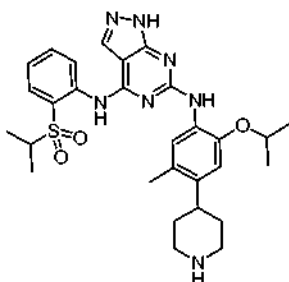
20

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

25

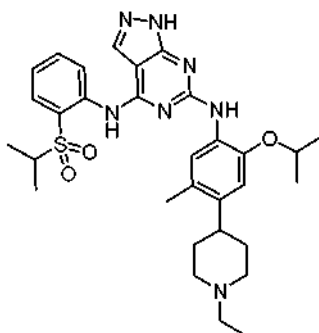
229



N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

5

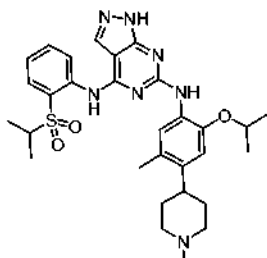
230



N6-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

10

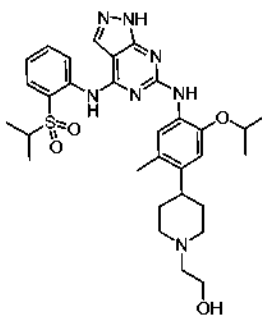
231



N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

15

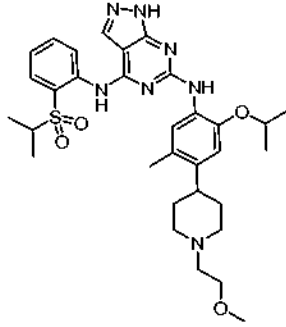
232



2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol;

20

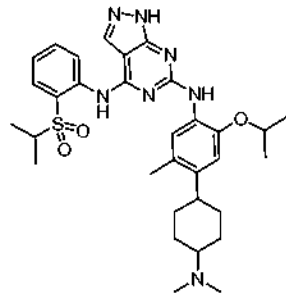
233



N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

5

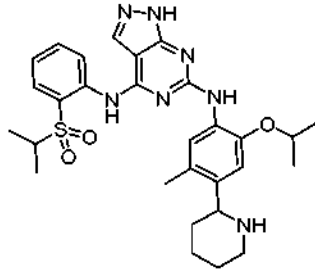
234



N6-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

10

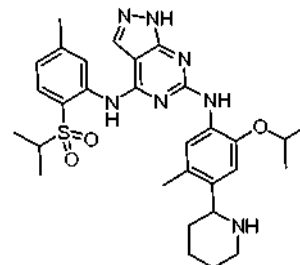
235



N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

15

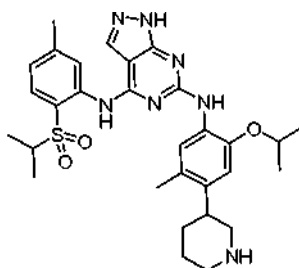
242



N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina; y

20

243



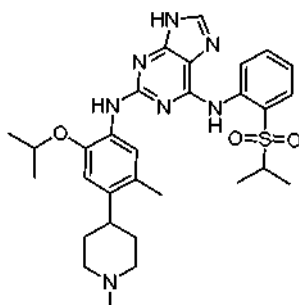
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

5

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

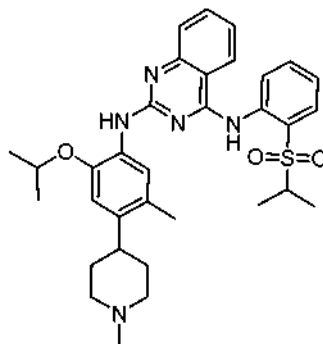
4. El compuesto de la reivindicación 1, en dondedicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

10 209



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purin-2,6-diamina;

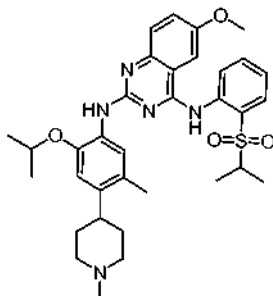
210



15

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

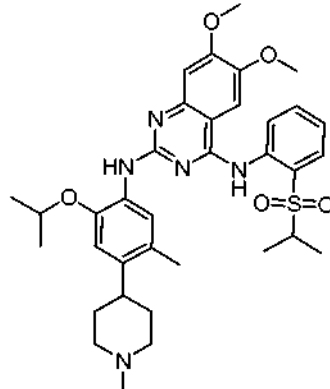
211



20

N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6-metoxiquinazolin-2,4-diamina;

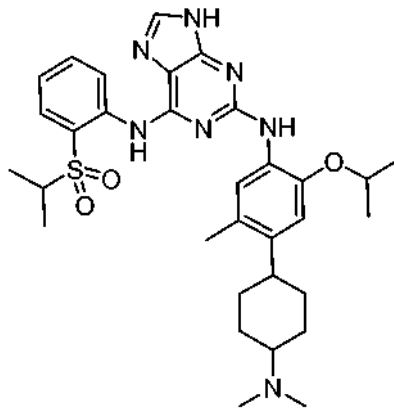
212



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-6,7-dimetoksiquinazolin-2,4-diamina;

5

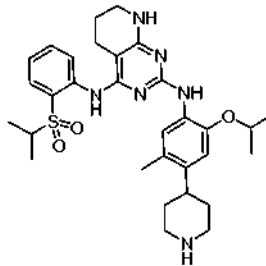
214



N2-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N6-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-9H-purin-2,6-diamina;

10

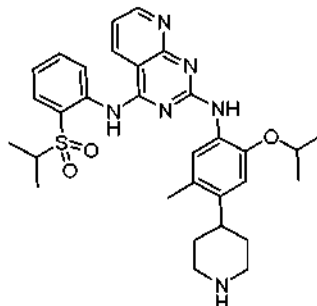
237



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

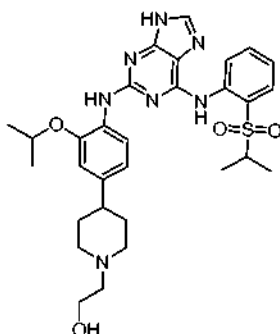
15

238



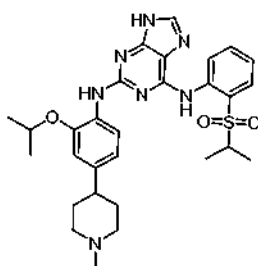
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina;

245



2-(4-(3-isopropoxi-4-(6-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-9H-purin-2-ilamino)fenil)piperidin-1-il)etanol; y

5 246



N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purin-2,6-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

5. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:

15

N6-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina; o

N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazo-lo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección por inhibición de la cinasa del linfoma anaplásico en un sistema celular o en un tejido o en un sujeto mamífero, en donde dicha afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno proliferativo celular.

30

8. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una composición farmacéutica del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la cinasa del linfoma anaplásico, y opcionalmente junto con un segundo agente terapéutico, en donde dicha afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno proliferativo celular.

35

9. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una composición farmacéutica del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular, y opcionalmente junto con un segundo agente terapéutico, en donde dicho trastorno proliferativo celular es linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de mama, tumor renal, de próstata, colorrectal, de tiroides, de ovario, pancreático, neuronal, de pulmón, uterino o gastrointestinal, cáncer de pulmón de células no pequeñas o neuroblastoma.

40

10. El uso de la reivindicación 9, en donde dicho trastorno proliferativo celular es un cáncer de pulmón de célula no pequeña.

45

11. El uso de la reivindicación 9, en donde dicho trastorno proliferativo celular es neuroblastoma.

12. El uso de la reivindicación 9, en dicho dicho segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.