

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 010**

51 Int. Cl.:

C07D 473/00 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2011 E 11844745 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2647637**

54 Título: **Derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, método de preparación del mismo y composición farmacéutica con actividad inhibidora contra cinasa Raf, que contiene el mismo como ingrediente activo**

30 Prioridad:

02.12.2010 KR 20100122047

25.11.2011 KR 20110124360

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

02.03.2016

73 Titular/es:

**MEDPACTO INC. (100.0%)
(Gyeonggi R&DB Center, Iui-dong), 320, 105,
Gwanggyo-ro, Yeongtong-gu
Suwon-si, Gyeonggi-do 443-270, KR**

72 Inventor/es:

**SHIM, EUN KYONG;
KIM, NAM DOO;
SHIM, TAE BO y
KIM, SEUNG YONG**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 562 010 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

Derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, método de preparación del mismo y composición farmacéutica con actividad inhibidora contra cinasa Raf, que contiene el mismo como ingrediente activo

5 Antecedentes

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un método de preparación del mismo y una composición farmacéutica con una actividad inhibidora contra cinasa Raf, que contiene el mismo como un ingrediente activo.

10 2. Descripción de la técnica relacionada

El cáncer, como una de las enfermedades más comunes que pueden contraer las personas, se ha convertido en una importante causa de muerte. Muchos grupos de investigadores han invertido una gran suma de fondos de investigación en las últimas décadas en el desarrollo de tratamientos eficaces para el cáncer. Sin embargo, solo unos pocos tratamientos contra el cáncer han resultado ser eficaces, pero raramente hay un tratamiento eficaz para la mayoría de los cánceres.

La mayoría de los compuestos usados comúnmente para quimioterapia hasta ahora tienen riesgo de efectos secundarios y tolerancia. Uno de los efectos secundarios es que los tratamientos contra el cáncer usados actualmente no pueden actuar sobre las células cancerosas selectivamente y exclusivamente con respecto a las células sanas, provocando toxicidad a las células normales. Como una alternativa al desarrollo de un fármaco o tratamiento contra el cáncer con menos efectos secundarios y sin embargo mayor valor curativo, se necesita un fármaco o tratamiento contra el cáncer que pueda actuar sobre la ruta metabólica o los constituyentes de la ruta, es decir las dianas que se expresan en células cancerosas pero no se expresan o se expresan muy poco en células sanas. La proteína cinasa es una enzima que cataliza la fosforilación de un grupo hidroxilo de un residuo de proteína particular, p. ej., un residuo de tirosina, serina o treonina. La fosforilación puede activar la función de la proteína, y la proteína cinasa representa un papel en la regulación de múltiples procesos celulares incluyendo el metabolismo particular, la proliferación celular, la diferenciación celular, la migración celular o la supervivencia celular. Entre las diversas acciones celulares que implican la actividad de proteína cinasa, las rutas particulares se consideran una diana adecuada para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el cáncer y otras enfermedades. A este respecto, uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar una composición que tenga actividad contra el cáncer y funcione particularmente en relación con la cinasa.

La ruta de señalización de proteína cinasas Ras/Raf/MEK/ERK representa un papel muy importante en la regulación de las funciones celulares y está implicada, específicamente, en la proliferación celular, la diferenciación celular, la supervivencia celular y la angiogénesis [Biology of the Cell, 2001, 93, 53-62]. En la ruta de señalización, si se conjugaba trifosfato de guanosina (GTP) con proteína Ras, la proteína Raf de la membrana plasmática se fosforila y se activa. La proteína Raf activada se fosforila y activa la proteína MEK y la proteína MEK se fosforila y activa la proteína ERK. Según esto, la translocación de la ERK activada desde el citoplasma al núcleo da como resultado la fosforilación y la regulación de las actividades de los factores de transcripción, tales como Elk-1 y Myc.

El protooncogén Raf es una serina/treonina (Ser/Thr) proteína cinasa, que es una sustancia que transmite las señales enviadas desde el receptor del factor de crecimiento activado en la membrana celular hasta el factor de transcripción en el núcleo. La activación de la proteína Raf está acompañada por la fosforilación de residuos de tirosina, serina y treonina de la proteína Raf. Se cree que la fosforilación directa por la tirosina cinasa receptora o la fosforilación por las enzimas de fosforilación de proteínas reguladas por los receptores es el mecanismo de la activación de Raf. En el caso de la regulación por los receptores, Ras está implicada en la activación de Raf. Las señales que llegan a Raf son transmitidas de nuevo al núcleo a través de la ruta de señalización conectada a la proteína cinasa Raf/MEK/ERK. En la ruta de señalización, una serie de cinasas se disponen longitudinalmente para transmitir señales, que representan un papel esencial en el crecimiento y la diferenciación de células [Nature Rev. Mol. Cell. Biol., 2004, 5, 875-885].

De este modo, Raf funciona como un propagador principal de la función de Ras. Por lo tanto, se puede establecer una base teórica para tratamientos contra el cáncer para los cánceres que tienen mutaciones de Ras mutada o activada, para inhibir las acciones de la proteína. La proteína Raf tiene las isoformas de A-Raf, B-Raf y C-Raf que representan tres funciones diferentes [Biochim. Biophys. Acta., 2003, 1653, 25-40]. Entre estas, B-Raf representa un papel clave en la conexión de la señalización de Ras a MEK. Estos tres genes Raf se expresan todos en la mayoría

de los tejidos. B-Raf y A-Raf se expresan mucho en tejido neural y tejido urogenital, respectivamente. Cada una de la familia de Raf tiene una secuencia de aminoácidos muy similar, pero se puede identificar por la actividad bioquímica y la función biológica [Exp. Cell. Res. 1999, 253, 34-46]. Según los resultados de la investigación alcanzados hasta ahora, B-Raf es una proteína de isoforma importante relacionada con la proliferación celular y una diana importante de la Ras oncogénica. Se han confirmado mutaciones anormales en el cuerpo sólo en el caso de B-Raf, que se cree que se producen en melanoma cutáneo maligno con una tasa de incidencia de 30-60% [Nature, 2002, 417, 949-954], cáncer de tiroides en 30-50%, cáncer colorrectal en 5-20% y cáncer ovárico en 30% o menos [Nature Rev. Mol. Cell Biology, 2004, 5, 875-885]. Hasta ahora, se han conocido 45 o más mutaciones de B-Raf. Y entre estas mutaciones, la mutación de valina 600 en ácido glutámico es la más frecuentemente observada en más de 90% de los cánceres humanos. Se considera que esta mutación incrementa la actividad de la cinasa B-Raf y transmite las señales de Raf/MEK/ERK a una ruta de señalización aguas abajo que incluye la actividad estructural de ERK como resultado de las actividades de los receptores de Ras y factor de crecimiento. La proteína B-Raf mutada se transforma en células NIH3T3 [Nature, 2002, 417, 949-954] y melanóforos [Cancer Res., 2004, 64, 2338-2342] y es esencial para la supervivencia y la transformación del melanoma [Cancer Res., 2003, 63, 5198-5202]. Por lo tanto, la B-Raf en el centro de la transducción de señales de Raf/MEK/ERK representa un papel vital en la supervivencia de tumores.

Según esto, los inventores de la presente invención completaron la presente invención como resultado de investigaciones prolongadas sobre el inhibidor que puede regular la actividad de cinasa B-Raf, después de sintetizar un nuevo derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida representado por la Fórmula 1, que tiene una actividad deseable contra la cinasa Raf, y descubrir que el derivado tiene un efecto deseable sobre enfermedades inducidas por la sobreactividad de la cinasa Raf.

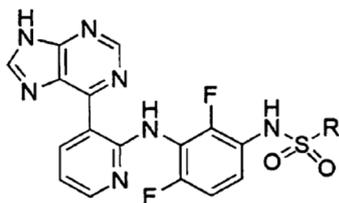
Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar el derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, el otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades inducidas por la sobreactivación de la cinasa Raf, que contiene los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos como un ingrediente activo. A fin de alcanzar los susodichos objetivos, la presente invención proporciona un derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida representado por la siguiente Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Fórmula 1]



(El sustituyente mostrado anteriormente es el mismo que se describe en la presente divulgación.)

Además, la presente invención proporciona un método para preparar los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por otra parte, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como un ingrediente activo, para la prevención y el tratamiento de las enfermedades provocadas por la sobreactividad de cinasa Raf.

Según la presente invención, los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida pueden regular eficazmente la actividad de cinasa B-Raf y así pueden ser útiles para prevenir o tratar enfermedades que pueden ser inducidas por la sobreactividad de cinasa Raf tales como cánceres, en particular, incluyendo melanoma, cáncer

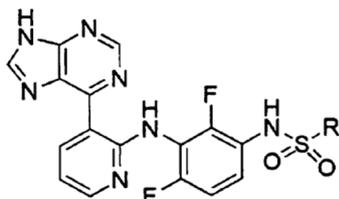
colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de tiroides y cáncer ovárico.

Descripción de las realizaciones preferidas

Posteriormente en la presente memoria, la presente invención se describe con detalle.

5 La presente invención proporciona un derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida representado por la siguiente Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Fórmula 1]



(En la Fórmula 1 anterior,

10 R es alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₆ no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; arilo C₅-C₆ sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, y alcoxi lineal o ramificado C₁-C₆ sustituido con alcoxi lineal o ramificado C₁-C₆ y halógeno; heteroarilo de anillo sencillo o doble C₅-C₁₂ no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ sustituido con halógeno, alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, alquilo carbonilo lineal o ramificado C₁-C₆, y heterocicloalquilo C₅-C₆ que contiene uno o más oxígeno (O) en el anillo; heterocicloalquilo C₅-C₆ no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; o aril(C₅-C₆)-alquilo(lineal o ramificado C₁-C₆) no sustituible o sustituido con halógeno, nitro y alquilo lineal o ramificado C₁-C₆. Esta vez, el heteroarilo y el heterocicloalquilo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S en el anillo.

20 Más preferiblemente, la R es metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; isobutilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; arilo C₅-C₆ sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluoroetoxi; heteroarilo de anillo sencillo o doble C₅-C₁₂ no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metiloxycarbonilo, etiloxycarbonilo, propiloxycarbonilo, butiloxycarbonilo, t-butiloxycarbonilo y dioxolanilo; heterocicloalquilo C₅-C₆ no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo; o aril(C₅-C₆)-alquilo(lineal o ramificado C₁-C₆) no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, nitro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo. Esta vez, el heteroarilo y el heterocicloalquilo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S en el anillo.

35 Lo más preferiblemente, la R es metilo; etilo; propilo; isopropilo; ciclopropilo; ciclohexilo; fenilo sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, metilo, metoxi y trifluorometoxi; tiofeno, tiazol, furano, imidazol, piridina, dihidrobenzofurano, benzofurano, cromano, benzotiazol, indol, o pirazol no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en metilo, metiloxycarbonilo (éster metílico) y dioxolanilo; morfolina; o fenilmetilo sustituido con nitro.

Además, nuevos derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida representados por la Fórmula 1 se ejemplifican más específicamente como sigue:

(1)

N-(3-(3-(9H-purin-6-yl)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)propano-2-sulfonamida;

40 (2)

N-(3-(3-(9H-purin-6-yl)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;

ES 2 562 010 T3

(3)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;

(4)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)tiofeno-2-sulfonamida;

5 (5)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida;

(6)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-amino)-2,4-difluorofenil)-3,4-diclorobencenosulfonamida;

(7)

10 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)benzofurano-2-sulfonamida;

(8)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-cloro-2-fluorobencenosulfonamida;

(9)

15 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida;

(10)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida;

(11)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)ciclohexanosulfonamida;

20 (12)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

(13)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida;

(14)

25 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-2-metilbencenosulfonamida;

(15)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)furano-2-sulfonamida;

(16)

3-(N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;

30 (17)

ES 2 562 010 T3

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)tiofeno-3-sulfonamida;

(18)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)furano-3-sulfonamida;

(19)

5 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)ciclopropanosulfonamida;

(20)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida;

(21)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)morfolino-4-sulfonamida;

10 (22)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

(23)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-metilfurano-2-sulfonamida;

(24)

15 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)furano-2-sulfonamida;

(25)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,5-dimetilfurano-3-sulfonamida;

(26)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-metil-2-(trifluorometil)furano-3-sulfonamida;

20 (27)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-cloro-6-metilbencenosulfonamida;

(28)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida;

(29)

25 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-2-fluorobencenosulfonamida;

(30)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)piridino-3-sulfonamida;

(31)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-metilbencenosulfonamida;

30 (32)

ES 2 562 010 T3

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-clorobencenosulfonamida;

(33)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-clorobencenosulfonamida;

(34)

5 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,3-clorobencenosulfonamida;

(36)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,3-dihidrobenzofurano-7-sulfonamida;

(37)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)benzofurano-7-sulfonamida;

10 (38)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)cromano-8-sulfonamida;

(39)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-metilbenzo[d]tiazol-6-sulfonamida;

(40)

15 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamida;

(41)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-4-sulfonamida;

(42)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-7-sulfonamida;

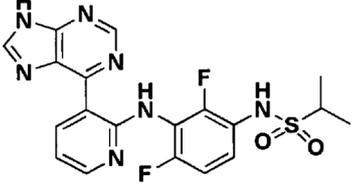
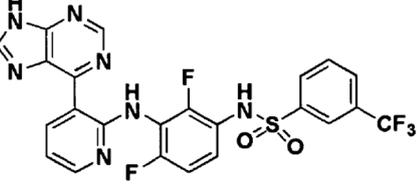
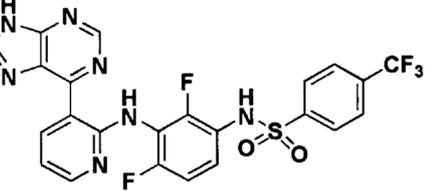
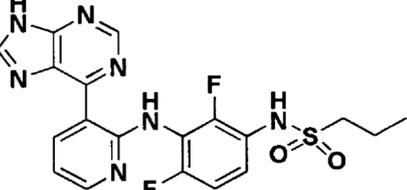
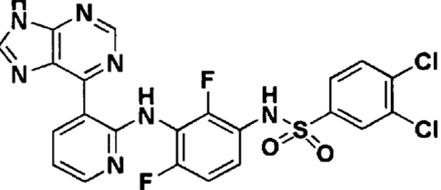
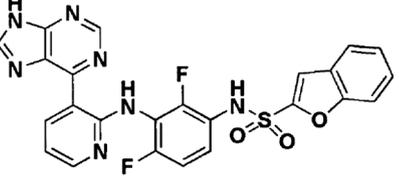
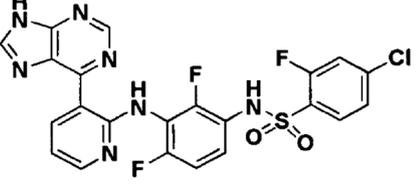
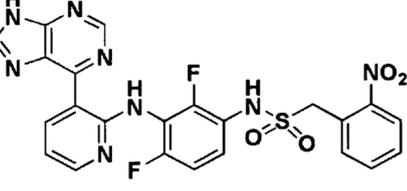
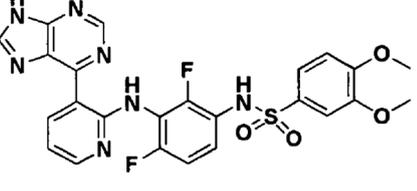
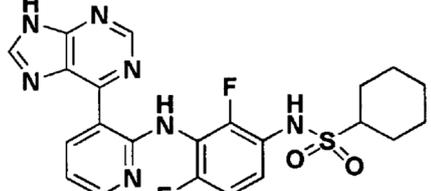
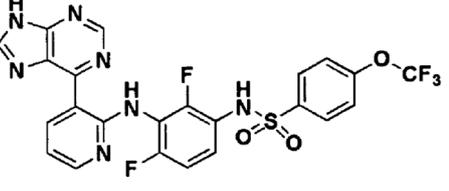
20 (43)

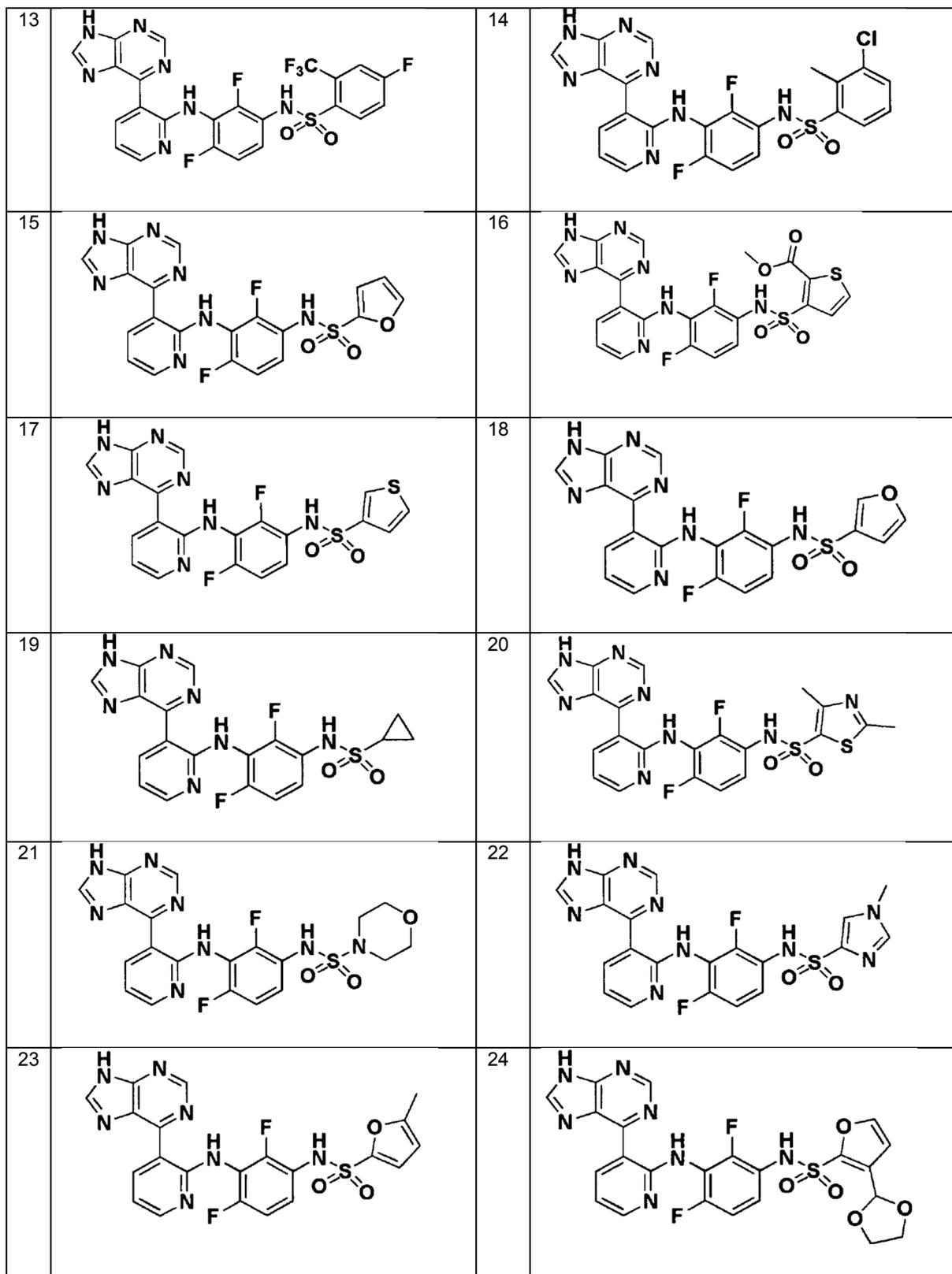
N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida; y

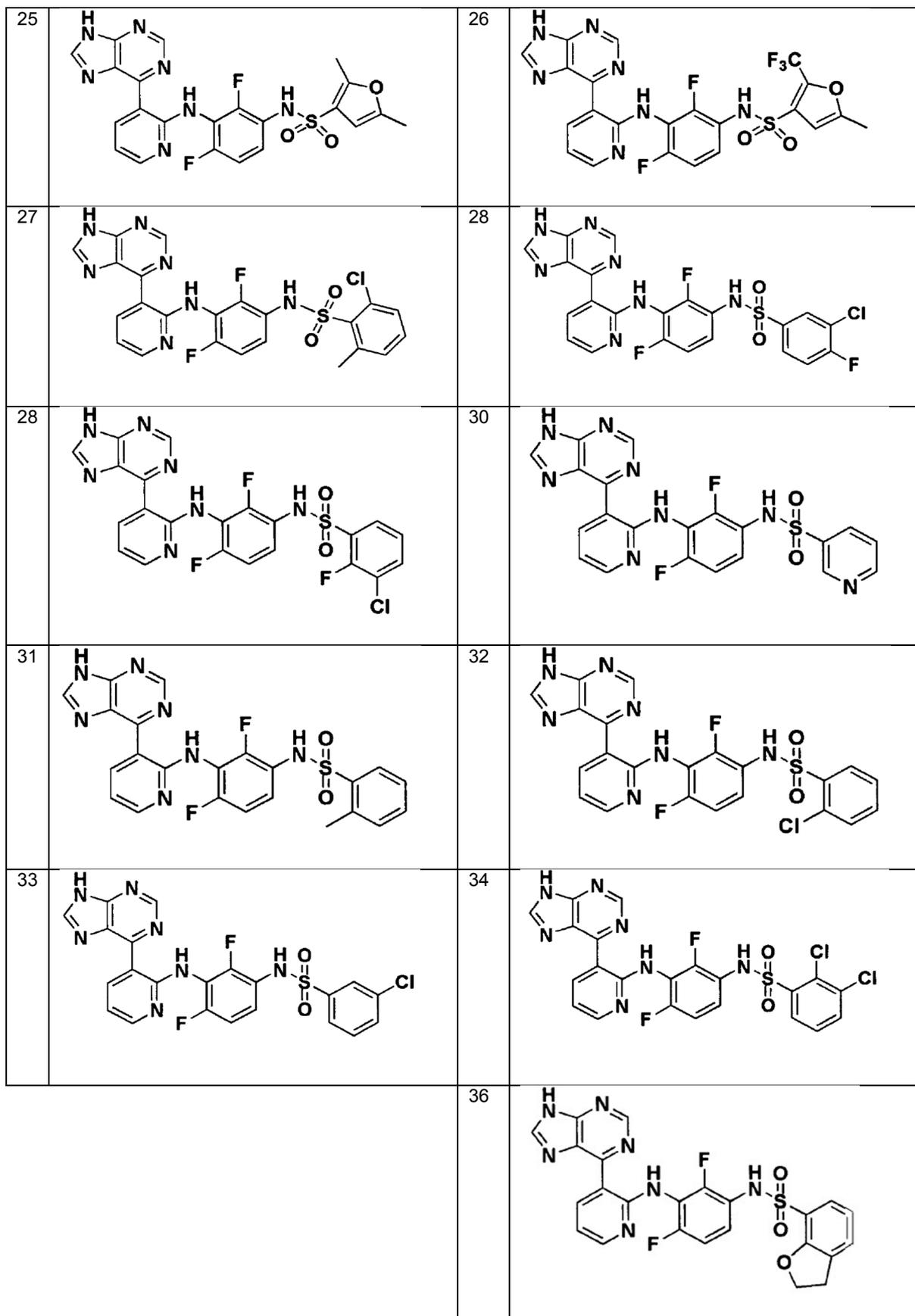
(44)

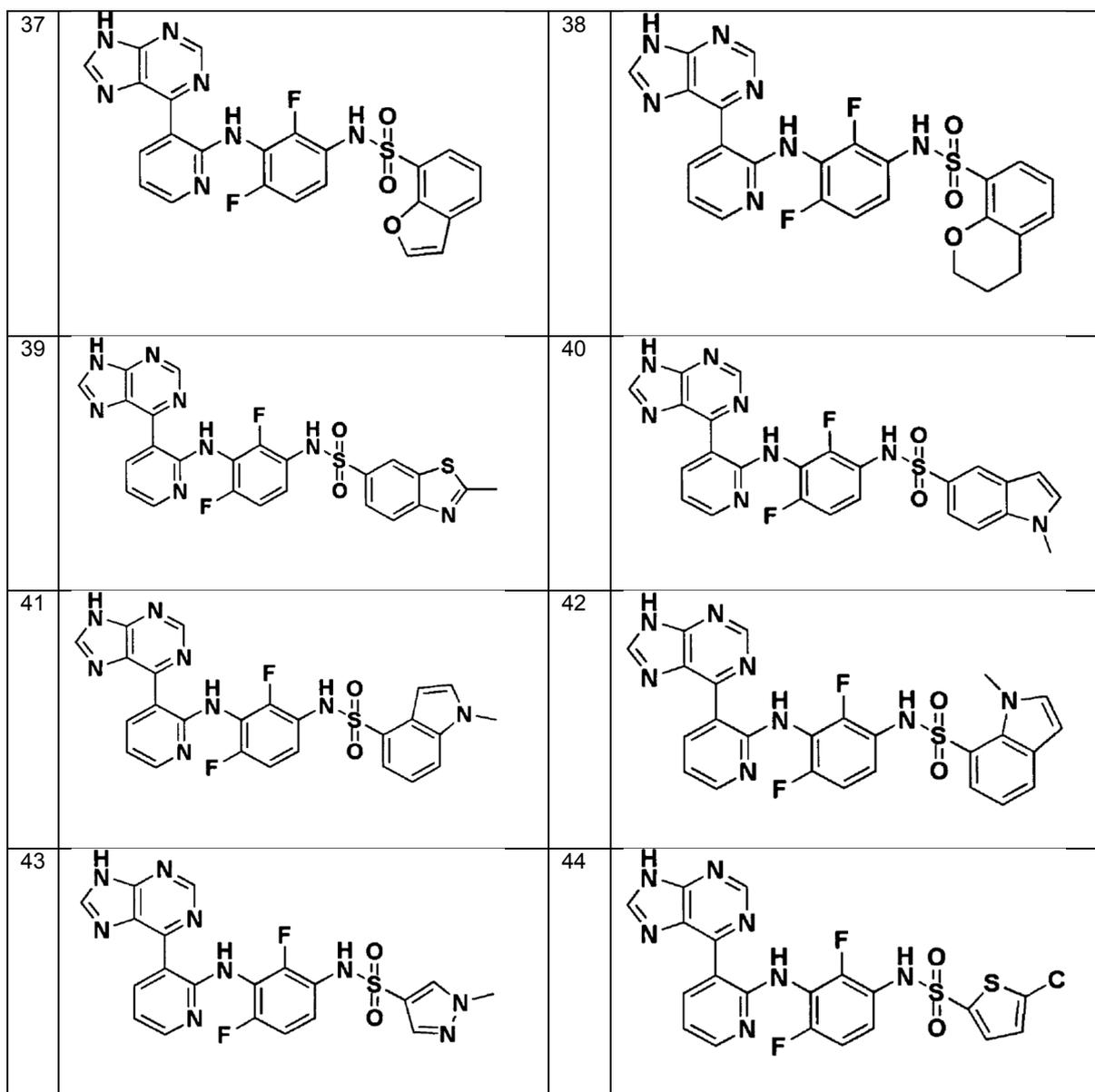
N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-clorotiofeno-4-sulfonamida.

[Tabla 1]

Fórmula	Estructura	Fórmula	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	







Los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida representados por la Fórmula 1 de la presente invención se pueden usar en una forma de sales farmacéuticamente aceptables, y las sales por adición de ácidos, que se forman mediante un ácido libre farmacéuticamente aceptable, pueden ser útiles para las sales. Sales farmacéuticamente aceptables significa sales por adición orgánicas o inorgánicas del compuesto de base de Fórmula 1, cuya concentración es relativamente atóxica e inocua para un paciente y se activa eficazmente y cuyos efectos secundarios no debilitan la eficacia del compuesto de base de Fórmula 1. Se pueden usar ácidos inorgánicos y orgánicos como ácido libre para las sales. Como el ácido inorgánico, se pueden usar los siguientes ácidos – ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, etc. Como el ácido orgánico, se pueden usar los siguientes ácidos - ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido oxálico, ácido málico (D) o (L), ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido benzoico o ácido malónico. Además, las sales contienen sales de metales alcalinos (sales sódicas, sales potásicas, etc.) y sales de metales alcalinotérreos (sales cálcicas, sales magnésicas, etc.). Por ejemplo, las siguientes se pueden incluir como las sales por adición de ácido: sal de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenazato, hidrocloreto/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato,

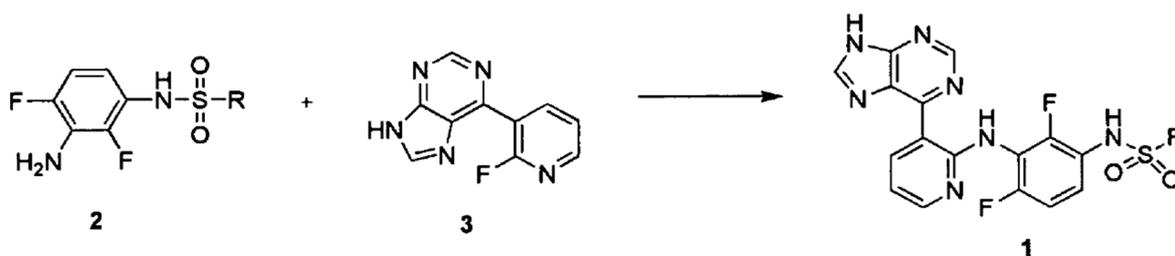
pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina, cinc, etc. Entre las mencionadas anteriormente, es preferible el hidrocloreuro o el trifluoroacetato.

- 5 Además, los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida representados por la Fórmula 1 de la presente invención contienen todas las sales, isómeros, hidratos y solvatos que se pueden preparar mediante un método convencional, así como las sales farmacéuticamente aceptables.

10 Las sales por adición según la presente invención se pueden preparar mediante un método convencional. Por ejemplo, las sales se pueden preparar disolviendo el compuesto de Fórmula 1 en disolventes orgánicos miscibles con agua tales como acetona, metanol, etanol o acetonitrilo, y aplicando una gran cantidad de ácido orgánico o aplicando solución ácida de ácido inorgánico, precipitando o cristalizando, y evaporando el disolvente de la mezcla anterior o la gran cantidad de ácido, y a continuación secando o absorbiendo y filtrando las sales precipitadas.

15 Como se muestra en la Fórmula de Reacción 1 posterior, la presente invención proporciona un método para preparar el derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida presentado en la reivindicación 1, que incluye la etapa de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con el compuesto de Fórmula 3 en una base y un disolvente para obtener el compuesto de Fórmula 1.

[Fórmula de Reacción 1]



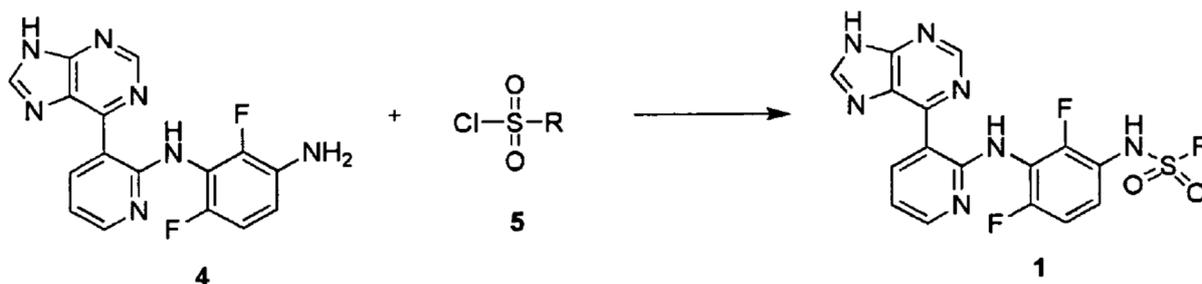
(En la Fórmula de Reacción 1 anterior, R es igual a como se define en la Fórmula 1.)

- 20 Para el método de preparación de la presente invención, la base es (bistrimetilsilil)amida de litio y se puede usar tetrahidrofurano como el disolvente.

25 Para especificar, el derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida de Fórmula 1 se puede preparar añadiendo y disolviendo el compuesto de Fórmula 2 y el compuesto de Fórmula 3 en tetrahidrofurano como el disolvente y aplicando (bistrimetilsilil)amida de litio como la base lentamente a 0°C, y a continuación agitando a temperatura ambiente durante 1 hora.

Como se muestra en la Fórmula de Reacción 2 posteriormente, la presente invención proporciona un método para preparar el derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida presentado en la reivindicación 1, que incluye la etapa de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 4 con el compuesto sulfonílico de Fórmula 5 en una base y disolvente para obtener el compuesto de Fórmula 1.

30 [Fórmula de Reacción 2]



(En la Fórmula de Reacción 2 anterior, R es igual a como se define en la Fórmula 1.)

Para el método de preparación, la base es piridina y se puede usar diclorometano como el disolvente.

5 Para especificar, el compuesto de Fórmula 1 se puede preparar añadiendo el compuesto de Fórmula 4, el compuesto sulfonílico de Fórmula 5 y piridina como la base en diclorometano como el disolvente y agitando a 50°C durante 2 horas.

Por otra parte, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, para la prevención o el tratamiento de las enfermedades provocadas por sobreactividad de cinasa Raf.

10 La enfermedad provocada por la sobreactividad de la cinasa Raf incluye cánceres - melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de tiroides y cáncer ovárico.

15 Como la proteína Raf, hay tres isoformas que funcionan de forma diferente - A-Raf, B-Raf y C-Raf (Biochim. Biophys. Acta., 2003, 1653, 25-40). Entre estas, B-Raf representa un papel clave en relación con la transducción de señales de Ras a MEK. Según los resultados de las investigaciones revelados hasta ahora, B-Raf es una importante proteína de isoforma relacionada con la proliferación celular y una importante diana de la Ras oncogénica. Se han encontrado mutaciones anormales en el cuerpo sólo en B-Raf. Las mutaciones se han encontrado en melanoma cutáneo maligno con una incidencia de 30-60% (Nature, 2002, 417, 949-954), cáncer de tiroides con 30-50%, cáncer colorrectal con 5-20%, y cáncer ovárico con 30% o menos (Nature Rev. Mol. Cell Biology, 2004, 5, 875-885). La proteína B-Raf mutada se transforma en células NIH3T3 (Nature, 2002, 417, 949-954) y melanóforos (Cancer Res., 2004, 64, 2338-2342), y es vital en la supervivencia y la transformación del melanoma (Cancer Res., 2003, 63, 5198-5202). Se considera que las mutaciones incrementan la actividad de cinasa de B-Raf y transmiten señales de Raf/MEK/ERK a una ruta de señalización aguas abajo incluyendo la actividad estructural de ERK como resultado de la activación de Ras y receptores de factores de crecimiento.

25 Como resultado de medir la actividad de cinasa B-Raf y la actividad celular de B-Raf del derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida representado por la Fórmula 1 según la presente invención, se encontró que el derivado tenía una actividad inhibitoria deseable contra cinasa B-Raf (remítase al Ejemplo Experimental 1), y mostró una actividad inhibitoria deseable contra la actividad celular de B-Raf en el experimento in vitro (remítase al Ejemplo Experimental 2).

30 Por lo tanto, el derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida según la presente invención puede ser útil para la prevención y el tratamiento de las enfermedades que pueden ser inducidas por sobreactividad de cinasa Raf, ya que se ha encontrado que el derivado tiene una actividad inhibitoria deseable contra cinasa B-Raf y actividad celular de B-Raf que puede provocar la sobreactivación de cinasa Raf.

35 En el caso de usar la composición de la presente invención como un medicamento, una composición farmacéutica que contiene el derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida representado por la Fórmula 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como un ingrediente activo se pueden formular y administrar clínicamente en diversas formas orales o parenterales descritas posteriormente, pero no limitadas a las mismas.

40 Las formulaciones para la administración oral son comprimidos, píldoras, cápsulas duras/blandas, líquidos, suspensiones, emulsionantes, jarabes, gránulos, elixires, etc. Estas formulaciones contienen diluyentes (p. ej. lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina) y modificadores del deslizamiento (p. ej. sílice, talco, ácido esteárico, y sales magnésicas o cálcicas del mismo, y/o polietilenglicol) así como los ingredientes activos. Los comprimidos pueden contener aglutinantes tales como silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidina, y en algunos casos pueden contener desintegrantes o mezclas de ebullición y/o absorbentes, colorantes, un agente saborizante y edulcorantes tales como almidón, agar, ácido alginico o sales sódicas del mismo.

45 La composición farmacéutica que contiene el derivado representado por la Fórmula 1 como un ingrediente activo se puede administrar parenteralmente. La administración parenteral se puede realizar por medio de inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular o inyección intratorácica.

50 Las formulaciones para la administración parenteral se pueden preparar mezclando el derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida de Fórmula 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con un estabilizante o tampón en agua para formular una solución o suspensión, en una unidad de ampolla o vial. La composición se puede esterilizar y/o puede contener adyuvantes tales como un antiséptico, estabilizante, polvo

humectable o emulsionante, sales para osmorregulación y/o un tampón, y otras sustancias terapéuticamente útiles. Y las formulaciones se pueden elaborar a través de un método convencional de mezcladura, granulación o revestimiento.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar al cuerpo humano con diferentes dosis según la edad, el peso y el sexo de un paciente, la vía de administración, el estado físico de un paciente, y la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, basándose en un paciente adulto que pesa 70 kg, una dosis general es 0,1~1.000 mg al día y una dosis deseable es 1~500 mg al día. Los compuestos también se pueden administrar una o varias veces al día a intervalos regulares, según la prescripción de los médicos o farmacéuticos.

10 Además, la presente invención proporciona una composición de alimento natural para la prevención o la mejora de las enfermedades que pueden ser inducidas por la sobreactividad de cinasa Raf, que contiene el derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida representado por la Fórmula 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo como un ingrediente activo.

La enfermedad provocada por la sobreactividad de la cinasa Raf puede incluir cánceres - melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de tiroides y cáncer ovárico.

15 Los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida se pueden añadir para elaborar diversos tipos de alimentos y bebidas naturales suplementarios con el propósito de prevenir o mejorar las enfermedades inducidas por la sobreactividad de cinasa Raf ya que las composiciones según la presente invención pueden funcionar como un inhibidor contra la sobreactividad de la cinasa Raf.

20 No hay límite en cuanto a los tipos de alimentos y bebidas. Los alimentos a los que se puede añadir la sustancia incluyen bebidas, carne, salchichas, pan, bizcocho, torta de arroz, chocolate, caramelos, aperitivos, confituras, pizzas, fideos instantáneos, otros fideos, gomas, productos lácteos incluyendo helados, sopas, bebidas, bebidas alcohólicas, complejos vitamínicos, productos de la leche, productos lácteos procesados, etc. En general, los alimentos abarcan todos los alimentos funcionales naturales.

25 Los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida de la presente invención pueden añadirse a alimentos según están o usarse junto con otros alimentos e ingredientes de alimentos, y también usarse apropiadamente según métodos convencionales. La cantidad de los ingredientes activos que se van a mezclar se puede determinar apropiadamente basándose en los propósitos de uso (prevención o mejora). Generalmente, los compuestos se pueden añadir a un alimento natural con 0,1~90 pep del peso total del alimento. En el caso de la toma a largo plazo con propósitos de salud, higiene y asistencia sanitaria, la cantidad se puede reducir hasta menos del intervalo de pep. Sin embargo, los ingredientes activos se pueden usar con una cantidad superior que el intervalo, ya que no hay problema en cuanto a la seguridad.

30 Para la composición de las bebidas funcionales naturales de la presente invención, los compuestos se pueden usar como un constituyente esencial en la relación indicada en la presente memoria, pero también se pueden usar otros constituyentes sin limitaciones específicas. Como en otras bebidas convencionales, se pueden añadir diversos agentes saborizantes o un carbohidrato natural. Ejemplos del carbohidrato natural son sacáridos incluyendo un monosacárido (p. ej. glucosa, fructosa, etc.), disacárido (p. ej. maltosa, sacarosa, etc.) y polisacárido (p. ej. dextrina, ciclodextrina, etc.), y alcoholes sacáricos incluyendo xilitol, sorbitol y eritritol. Preferiblemente, también se pueden usar otros agentes saborizantes, incluyendo agentes saborizantes naturales (taumatina, glicirricina, extracto de estevia [p. ej. rebaudiósido A, etc.]) y agentes saborizantes sintéticos (sacarina, aspartamo, etc.). La relación del carbohidrato natural a la composición de la presente invención es aproximadamente 1~20g por 100 de la composición, y más deseablemente es aproximadamente 5~12g.

35 Además de los mencionados anteriormente, los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida de la presente invención pueden contener agentes de carbonatación usados para diversos suplementos nutricionales, vitaminas, minerales (electrolito), agentes saborizantes sintéticos y naturales, colorantes y extendedores (queso, chocolate, etc.), ácido péctico y las sales del mismo, ácido algínico y las sales del mismo, un ácido orgánico, agentes espesantes coloidales protectores, agentes de control del pH, estabilizantes, un antiséptico, glicerina, alcohol, y bebidas carbonatadas. Además, los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida de la presente invención pueden contener pulpa para elaborar un zumo de fruta natural, un zumo y una bebida de fruta y una bebida de hortaliza.

50 Estos constituyentes se pueden usar independientemente o mezclados entre sí. La relación de los aditivos no es significativamente importante, pero se determina generalmente dentro del intervalo de 0,1~20 pep por 100 pep de los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida de la presente invención.

Además, la presente invención proporciona un método para prevenir o tratar las enfermedades inducidas por sobreactividad de cinasa Raf, que incluye la etapa de administrar los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos representados por la Fórmula 1 de la presente invención a pacientes que lo necesiten.

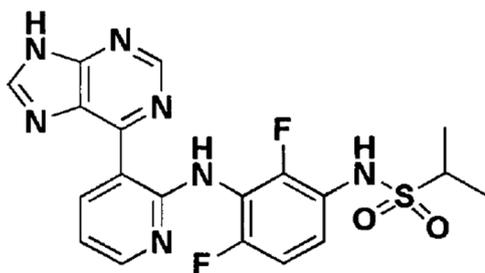
- 5 Por otra parte, la presente invención proporciona los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos representados por la Fórmula 1, que se usan para la prevención o el tratamiento de las enfermedades inducidas por la sobreactividad de cinasa Raf.

Descripción detallada de realizaciones ejemplares

- 10 Posteriormente en la presente memoria, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a Ejemplos de preparación, Ejemplos y Ejemplos experimentales. Sin embargo, los siguientes Ejemplos solo pretenden ser ilustrativos, y no limitar la divulgación de la presente invención.

Ejemplos

<Ejemplo 1> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-yl)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)propano-2-sulfonamida



- 15 Etapa 1: Preparación de ácido 2,6-difluoro-3-nitrobenzoico

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 ml) a ácido 2,6-difluorobenzoico (1,4 g, 9 mmol) y se añadió gradualmente a 0°C nitrato potásico (1 g, 9,9 mmol). Después de que la temperatura del reaccionante se elevara hasta una temperatura ambiente, el reaccionante se agitó durante 24 horas. Después de verter agua de hielo en la solución de reacción, extraer con acetato de etilo, secar con sulfato magnésico y concentrar a vacío, el sólido del filtrado se lavó con éter dietílico y se secó, de modo que se obtuvieron 1,3 g del compuesto buscado, ácido 2,6-difluoro-3-nitrobenzoico (rendimiento porcentual: 71%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,37 (td, J = 9,2, 5,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 9,2 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación de 2,6-difluoro-3-nitrofenilcarbamato de terc-butilo

25 El ácido 2,6-difluoro-3-nitrobenzoico (16 g, 79 mmol) preparado en la Etapa 1 se añadió a un disolvente mixto de diclorometano y N,N-dimetilformamida y se aplicó lentamente cloruro de oxalilo (14 ml, 158 mmol). Después de agitar el reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas y concentrar el disolvente, los residuos se diluyeron con diclorometano y N,N-dimetilformamida y la temperatura se redujo hasta 0°C. Se añadió azida sódica (5,6 g, 87 mmol) gradualmente y lentamente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se aplicó terc-butanol (40 ml). El reaccionante se sometió a reflujo y se agitó durante 3 horas. Después de la reacción, el disolvente se concentró a vacío. Después de la concentración, los residuos se lavaron con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada y se extrajeron con acetato de etilo, y la materia orgánica se concentró y se secó con sulfato magnésico y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 20 g del compuesto buscado, 2,6-difluoro-3-nitrofenilcarbamato de terc-butilo (rendimiento porcentual: 93%).

35 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,46 (s a, 1H), 1,51 (s, 9H).

Etapa 3 : Preparación de 3-amino-2,6-difluorofenilcarbamato de terc-butilo

Después de disolver el 2,6-difluoro-3-nitrofenilcarbamato de terc-butilo (1 g, 3,6 mmol) preparado en la Etapa 2 en

metanol como disolvente, se añadió paladio-carbono (100 mg) y se agitaron bajo presión de hidrógeno durante 15 horas. Después de completar la reacción, filtrar a través de celita, concentrar a vacío y refinar por medio de cromatografía en columna, se obtuvieron 0,76 mg del compuesto buscado, 3-amino-2,6-difluorofenilcarbamato de terc-butilo (rendimiento porcentual: 86%).

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,74 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 5,95 (s a, 1H), 3,62 (s a, 2H), 1,51 (s, 9H).

Etapa 4: Preparación de 2,6-difluoro-3-(1-metiletilsulfonamido)fenilcarbamato de terc-butilo

10 El 3-amino-2,6-difluorofenilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,41 mmol) preparado en la Etapa 3 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron a la solución de reacción cloruro de 2-propanosulfonilo (50 μl , 0,45 mmol) y piridina (36 μl , 0,045 mmol) y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 94 mg del compuesto buscado, 2,6-difluoro-3-(1-metiletilsulfonamido)fenilcarbamato de terc-butilo (rendimiento porcentual: 65%).

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,43 (td, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 6,97 (s a, 1H), 6,90 (td, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H) 6,33 (s a, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 5: Preparación de N-(3-amino-2,4-difluorofenil)propano-2-sulfonamida

20 El 2,6-difluoro-3-(1-metiletilsulfonamido)fenilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,3 mmol) preparado en la Etapa 4 se añadió a acetato de etilo como disolvente y se aplicó cloruro de hidrógeno (solución 4M en 1,4-dioxano) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la reacción, el disolvente se concentró y se filtró a vacío, y el sólido restante se lavó con éter dietílico y hexano y se secó, de modo que se obtuvieron 65 mg del compuesto buscado, N-(3-amino-2,4-difluorofenil)propano-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 91%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,25 (s a, 1H), 3,83 (s a, 2H), 3,28 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 6: Preparación de 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina

25 Se añadieron 6-cloro-9H-purina (500 mg, 3,2 mmol), ácido 4-metilbencenosulfónico (12 mg, 0,07 mmol) y 3,4-dehidro-2H-pirano (0,9 ml, 9,7 mmol) a acetato de etilo como disolvente y se agitaron. El reaccionante se agitó a 90°C durante aproximadamente 1 hora hasta que el sólido se disolvió completamente. Después de concentrar el disolvente, los residuos se refinaron por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 749 mg del compuesto buscado, 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (rendimiento porcentual: 97%).

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 10,4, 2,8 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,21-1,67 (m, 6H).

Etapa 7: Preparación de 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina

35 La 6-cloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (239 mg, 1 mmol) preparada en la Etapa 6, ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (189 mg, 1,3 mmol), acetato potásico (216 mg, 2,2 mmol) y bis(di-terc-butil-(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (14 mg, 0,02 mmol) se añadieron a un disolvente mixto de etanol y agua (5/1). El reaccionante se sometió a reflujo y se agitó bajo presión reducida a 80°C durante 2 horas. Después de la reacción, la solución se concentró y se lavó con agua y agua salada, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica con sulfato magnésico y concentrar a vacío, los residuos se refinaron por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 279 mg del compuesto buscado, 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (rendimiento porcentual: 93%).

40 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,09 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 12,8, 2,6 Hz, 2H), 1,79-1,60 (m, 3H).

Etapa 8: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)propano-2-sulfonamida

45 La N-(3-amino-2,4-difluorofenil)propano-2-sulfonamida (20 mg, 0,07 mmol) preparada en la Etapa 5 y la 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (19 mg, 0,063 mmol) preparada en la Etapa 7 se añadieron y se disolvieron, y se aplicó lentamente a 0°C (bistrimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en THF). Después de agitar

el reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora, completar la reacción, verter agua y extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 25 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)propano-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 75%).

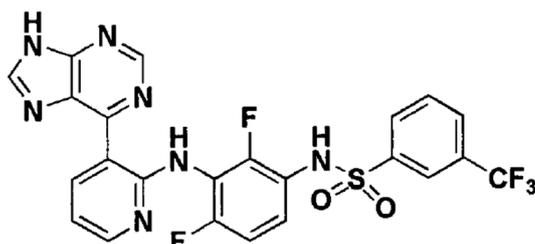
- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,63 (s a, 1H), 9,67 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,41 (s a, 1H), 5,91 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,24-1,71 (m, 6H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 9: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)propano-2-sulfonamida

- 10 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)propano-2-sulfonamida (20 mg, 0,038 mmol) preparada en la Etapa 8 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 15 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)propano-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 92%).

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,54 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

<Ejemplo 2> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida



20

Etapa 1 a Etapa 3: Preparación de 3-amino-2,6-difluorofenilcarbamato de terc-butilo

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 y se obtuvo el compuesto buscado, 3-amino-2,6-difluorofenilcarbamato de terc-butilo.

Etapa 4: Preparación de terc-butil(2,4-difluoro-1,3-fenilen)dicarbamato de bencilo

- 25 El 2,6-difluoro-3-nitrofenilcarbamato de terc-butilo (305 mg, 1,25 mmol) preparado en la Etapa 3, diisopropiletilamina (371 μl , 2,13 mmol) y cloroforniato de bencilo (194 μl , 1,38 mmol) se añadieron a diclorometano como disolvente y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con agua y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a través de filtración a vacío, y los residuos se refinaron por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 402 mg del compuesto buscado, terc-butil(2,4-difluoro-1,3-fenilen)dicarbamato de bencilo (rendimiento porcentual: 85%).

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (s a, 1H), 7,39 (m, SH), 6,93 (td, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 6,82 (s a, 1H), 5,98 (s a, 1H), 5,23 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Etapa 5: Preparación de 3-amino-2,4-difluorofenilcarbamato de bencilo

- 35 El terc-butil(2,4-difluoro-1,3-fenilen)dicarbamato de bencilo (400 mg, 1,06 mmol) preparado en la Etapa 4 se añadió a acetato de etilo como disolvente, se aplicó cloruro de hidrógeno (solución 4 M en 1,4-dioxano) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la reacción, el disolvente se concentró y se filtró a vacío, y el sólido restante se lavó con éter dietílico y hexano y se secó, de modo que se obtuvieron 276 mg del compuesto buscado, 3-amino-2,4-difluorofenilcarbamato (rendimiento porcentual: 94%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40 (m, 6H), 6,80 (dd, $J = 9,6, 2,0$ Hz, 1H), 6,74 (s a, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,76 (s a, 2H).

Etapas 6 y 7: Preparación de 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 6 y 7 del Ejemplo 1 y se obtuvo el compuesto buscado, 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina.

- 5 Etapa 8: Preparación de 2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenilcarbamato de bencilo

10 El 3-amino-2,4-difluorofenilcarbamato de bencilo (100 mg, 0,32 mmol) preparado en la Etapa 5 y la 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (86 mg, 0,29 mmol) preparada en la Etapa 7 se añadieron y se disolvieron, y se aplicó lentamente a 0°C (bistrimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en THF). Después de agitar el reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora, completar la reacción, verter agua y extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 128 mg del compuesto buscado, 2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenilcarbamato de bencilo (rendimiento porcentual: 80%).

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,57 (s, 1H), 9,66 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,98 (m, 3H), 5,89 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,23-1,68 (m, 6H).

Etapas 9: Preparación de 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina

20 Después de disolver el 2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenilcarbamato de bencilo (100 mg, 0,18 mmol) preparado en la Etapa 2 en metanol como disolvente, se añadió paladio-carbono (100 mg, 0,18 mmol) y se agitaron bajo presión de hidrógeno durante 1 hora. Después de completar la reacción, filtrar a través de celita, concentrar a vacío y refinar por medio de cromatografía en columna, se obtuvieron 51 mg del compuesto buscado, 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina (rendimiento porcentual: 67%).

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,49 (s, 1H), 9,63 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (td, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,60 (td, $J = 9,2, 5,2$ Hz, 1H), 5,88 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,49 (s a, 2H), 2,22-1,69 (m, 6H).

Etapas 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

30 La 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 3-(trifluorometil)benzenosulfonilo (8 μl , 0,052 mmol) y piridina (8 μl , 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 16 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida (rendimiento porcentual: 54%).

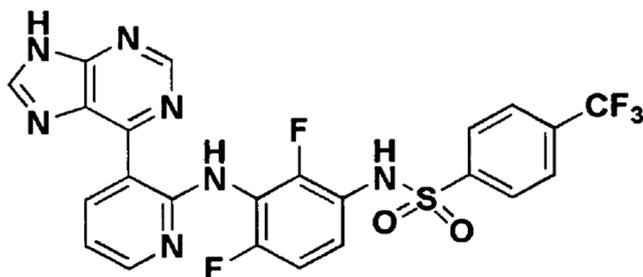
40 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,53 (s, 1H), 9,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,01 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 6,8, 4,8$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,23-1,71 (m, 6H).

Etapas 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

45 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida (26 mg, 0,040 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 21 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida (rendimiento porcentual: 95%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,49 (s, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (m, 4H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H).

<Ejemplo 3> Preparación de N-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida



5

Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

10 Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

15 La 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (13 mg, 0,052 mmol) y piridina (8 μl , 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 29 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 97%).

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,50 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,89 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,23-1,71 (m, 6H).

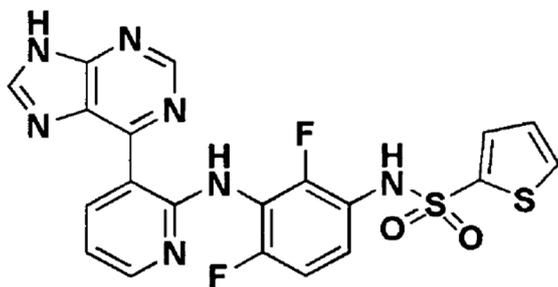
Etapa 11: Preparación de N-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (26 mg, 0,040 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 19 mg del compuesto buscado, N-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 88%).

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,92 (s a, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,26 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,02 (m, 2H).

35

<Ejemplo 4> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)tiofeno-2-sulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

- 5 Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10 : Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)tiofeno-2-sulfonamida

- 10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 3-tiofenosulfonilo (13 mg, 0,052 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 25
- 15 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)tiofeno-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 92%).

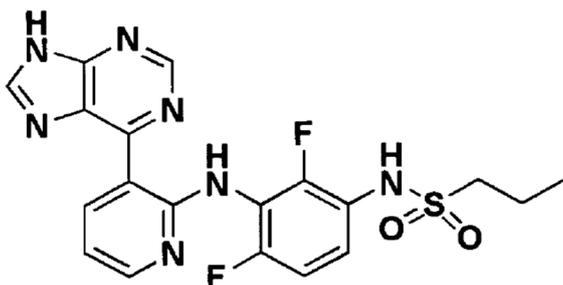
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,53 (s, 1H), 9,63 (dd, J = 8,0,1,6 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 3,6,1,2 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 5,90 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,23-1,71(m, 6H).

- 20 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)tiofeno-2-sulfonamida

- Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (20 mg, 0,035 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó
- 25 con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 14 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)tiofeno-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 81%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,68 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,08 (m, 3H).

- 30 <Ejemplo 5> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

5 Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)propano-1-sulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron a la solución de reacción cloruro de 1-propanosulfonilo (6 µl, 0,052 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío, y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 23 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)propano-1-sulfonamida (rendimiento porcentual: 94%).

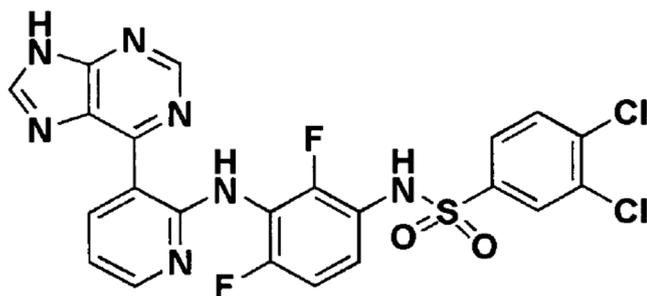
15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,65 (s, 1H), 9,67 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,91 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,41-1,71 (m, 8H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida

20 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)propano-1-sulfonamida (20 mg, 0,038 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 15 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (rendimiento porcentual: 88%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,48 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

<Ejemplo 6> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3,4-diclorobencenosulfonamida



30 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

35 Etapa 10: Preparación de 3,4-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida

La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente.

Se añadieron cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (17 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de

reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 26 mg del compuesto buscado, 3,4-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 89%).

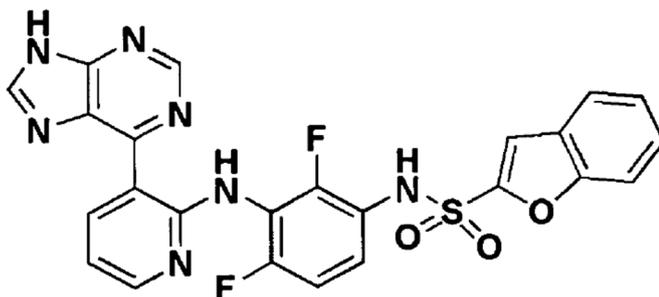
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,55 (s a, 1H), 9,65 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,90 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,23-1,61 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3,4-diclorobencenosulfonamida

Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la 3,4-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida (20 mg, 0,032 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 14 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3,4-diclorobencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 81%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,97 (s a, 1H), 11,14 (s a, 1H), 9,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,05 (m, 2H).

<Ejemplo 7> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)benzofurano-2-sulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzofurano-2-sulfonamida

La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 2-benzofuransulfonilo (15 mg, 0,052 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 26 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzofurano-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 90%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,51 (s a, 1H), 9,61 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,68-7,33 (m, 7H), 6,94 (m, 2H), 5,88 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,23-1,61 (m, 6H).

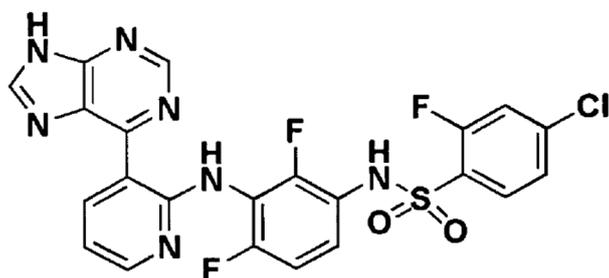
Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)benzofurano-2-sulfonamida

Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-

il)piridin-2-ilamina)fenil)benzofurano-2-sulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 14 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)benzofurano-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 81%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,45 (s a, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,31 (m, 4H), 7,05 (td, J = 9,2,2,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H).

10 <Ejemplo 8> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-cloro-2-fluorobencenosulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina

15 Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de 4-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida

20 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 4-cloro-2-fluorobencenosulfonilo (16 mg, 0,052 mmol) y piridina (8 μ l, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 26 mg del compuesto buscado, 4-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 91%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,52 (s a, 1H), 9,62 (dd, J 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 5,90 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,23-1,67 (m, 6H).

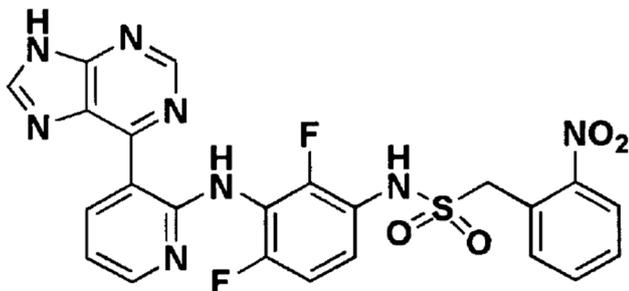
30 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-cloro-2-fluorobencenosulfonamida

35 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la 4-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida (20 mg, 0,032 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 15 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-cloro-2-fluorobencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 88%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,49 (s a, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (d, J = 4,0 Hz, 1H),

7,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,01 (m, 1H).

<Ejemplo 9> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida



- 5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2, 6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

- 10 Etapa. 10 : Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida

15 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de (2-nitrofenil)metanosulfonilo (12 mg, 0,052 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 25 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida (rendimiento porcentual: 87%).

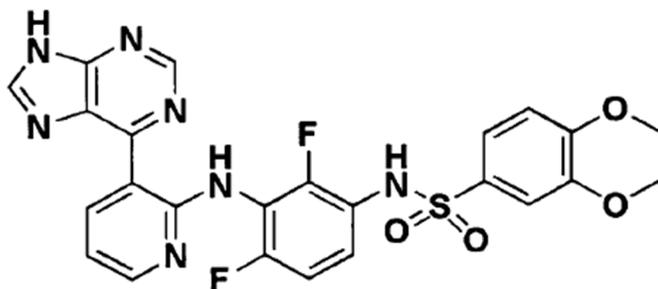
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,64 (s a, 1H), 9,65 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,89 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,22 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,22-1,66 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida (20 mg, 0,032 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 17 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida (rendimiento porcentual: 87%).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s a, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,11 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,85 (s, 2H).

<Ejemplo 10> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo (12 mg, 0,052 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 28 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 96%).

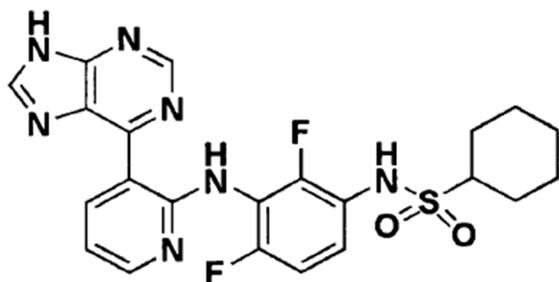
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,45 (s, 1H), 9,59 (dd, J 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,21-1,63 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida (20 mg, 0,032 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 16 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 16 mg).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s a, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

<Ejemplo 11> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)ciclohexanosulfonamida



Etapas 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina

- 5 Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina.

Etapas 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)ciclohexanosulfonamida

- 10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de ciclohexanosulfonilo (10 mg, 0,052 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 24 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)ciclohexanosulfonamida (rendimiento porcentual: 91%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,63 (s, 1H), 9,67 (dd, J = 8,0,2,0 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,90 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,23-1,23 (m, 16H).

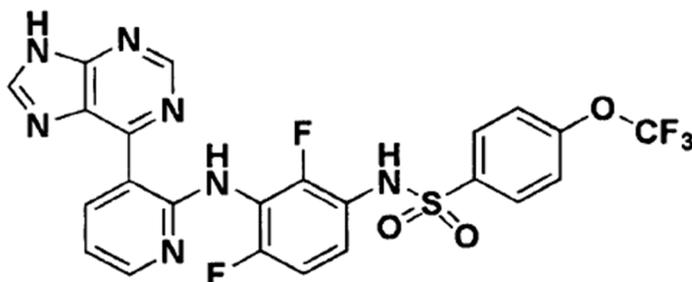
- 20 Etapas 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)ciclohexanosulfonamida

- 25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)ciclohexanosulfonamida (20 mg, 0,035 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 15 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)ciclohexanosulfonamida (rendimiento porcentual 90%).

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 11,50 (s a, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 4,8,2,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,77-1,18 (m, 6H).

- 30

<Ejemplo 12> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente.

15 Se añadieron cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (18 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 26 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 87%).

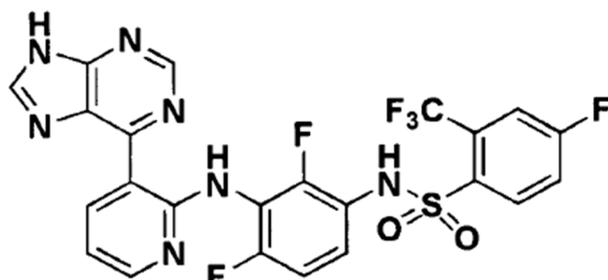
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,51 (s, 1H), 9,62 (dd, J 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,97 (m, 3H), 5,89 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,23-1,71 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (20 mg, 0,031 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 16 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 89%).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,43 (s, 1H), 9,63 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,02 (m, 1H).

<Ejemplo 13> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenosulfonilo (18 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 27 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 89%).

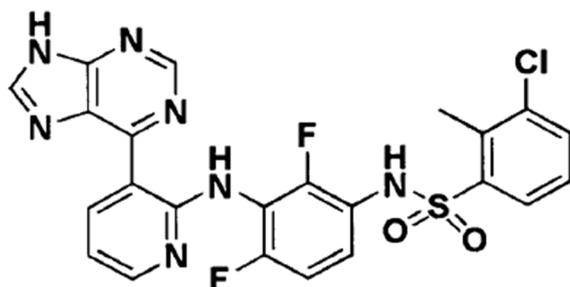
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,45 (s, 1H), 9,59 (dd, J 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 9,2, 5,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,87 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,21-1,62 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (20 mg, 0,031 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 16 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 90%).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,45(s a, 1H), 9,64(s, 1H), 8,99(s, 1H), 8,71(s, 1H), 8,14(m, 1H), 8,06(m, 1H), 7,89(m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,02 (m, 3H).

<Ejemplo 14> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-2-metilbencenosulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de 3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-metilbencenosulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente.

15 Se añadieron cloruro de 3-cloro-2-metilbenceno-1-sulfonylo (16 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 26 mg del compuesto buscado, 3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-metilbencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 90%).

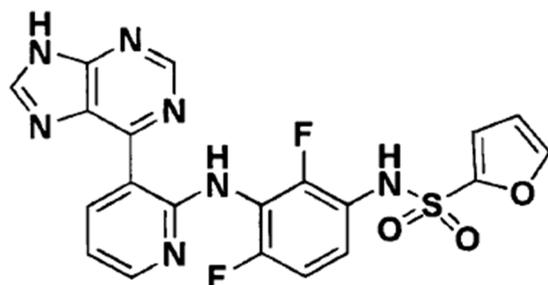
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,53 (s, 1H), 9,61 (dd, J=7,6,1,6 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 5,88 (dd, J = 10,4,2,4 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,21-1,66 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-2-metilbencenosulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la 3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-metilbencenosulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 15 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-2-metilbencenosulfonamida (rendimiento porcentual: 86%).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,44 (s a, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

<Ejemplo 15> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)furano-2-sulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

- 5 Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)furano-2-sulfonamida

- 10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de furano-2-sulfonilo (12 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 24 mg del compuesto buscado,
- 15 N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)furano-2-sulfonamida (rendimiento porcentual:94%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,54 (s,1H), 9,63 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (s,1H), 8,38 (s,1H), 8,23 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,17 (s,1H), 6,96 (m, 3H), 6,45 (dd, J = 3,6, 2,0 Hz, 1H), 5,88 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,21-1,71 (m, 6H).

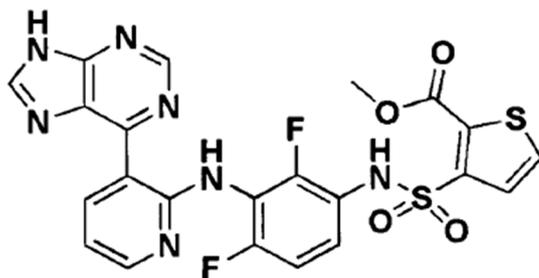
- 20 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)furano-2-sulfonamida

- Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)furano-2-sulfonamida (20 mg, 0,036 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 15 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)furano-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 88%).
- 25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,51 (s a, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (m, 4H), 6,65 (s, 1H).

- 30

<Ejemplo 16> Preparación de 3-(N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)tiofeno-2-carboxilato de metilo



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de 3-(N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino) fenil) sulfamoil)tiofeno-2-carboxilato de metilo

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron 3-(clorosulfonyl)tiofeno-2-carboxilato de metilo (17 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 25 mg del compuesto buscado, 3-(N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino) fenil) sulfamoil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (rendimiento porcentual: 86%).

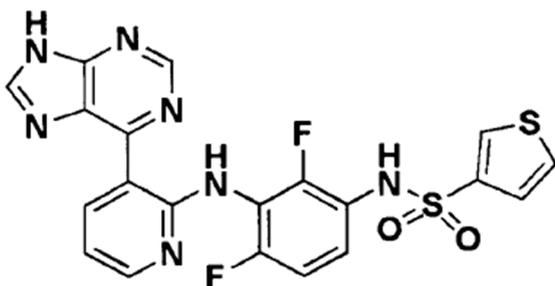
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,47 (s, 1H), 9,61 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 5,89 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 2,23-1,61 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de 3-(N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)tiofeno-2-carboxilato de metilo

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M al 3-(N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)sulfamoil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (20 mg, 0,032 mmol) preparado en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 15 mg del compuesto buscado, 3-(N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil) sulfamoil) tiofeno-2-carboxilato de metilo (rendimiento porcentual: 87%).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,47 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 3,84 (s, 3H).

<Ejemplo 17> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)tiofeno-3-sulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

- 5 Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10 : Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)tiofeno-3-sulfonamida

- 10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de tiofeno-3-sulfonilo (13 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 25 mg del compuesto buscado,
- 15 N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)tiofeno-3-sulfonamida (rendimiento porcentual: 94%).

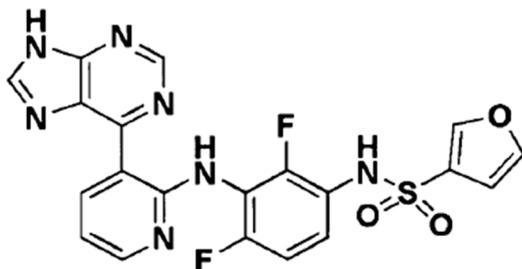
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,51 (s, 1H), 9,61 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 3,2, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,88 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,21-1,71 (m, 6H).

- 20 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)tiofeno-3-sulfonamida

- Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)tiofeno-3-sulfonamida (20 mg, 0,035 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 14 mg del compuesto buscado,
- 25 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)tiofeno-3-sulfonamida (rendimiento porcentual: 85%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,45 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,03 (m, 1H).

- 30 <Ejemplo 18> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)furano-3-sulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-

1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

5 Etapa 10 : Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)furano-3-sulfonamida

La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de furano-3-sulfonilo (12 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 23 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)furano-3-sulfonamida (rendimiento porcentual: 89%).

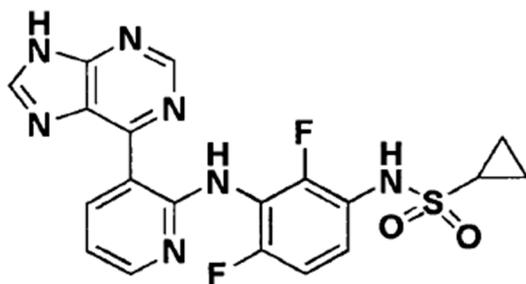
15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,53 (s, 1H), 9,62 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,88 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,21-1,66 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)furano-3-sulfonamida

Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)furano-3-sulfonamida (20 mg, 0,036 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 16 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)furano-3-sulfonamida (rendimiento porcentual: 92%).

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,49 (s a, 1H), 9,61 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,08 (s, 4 H), 6,64 (s, 1H).

<Ejemplo 19> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)ciclopropanosulfonamida



30 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)ciclopropanosulfonamida

35 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de ciclopropanosulfonilo (10 mg, 0,052 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 24

mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)ciclopropanosulfonamida (rendimiento porcentual: 96%).

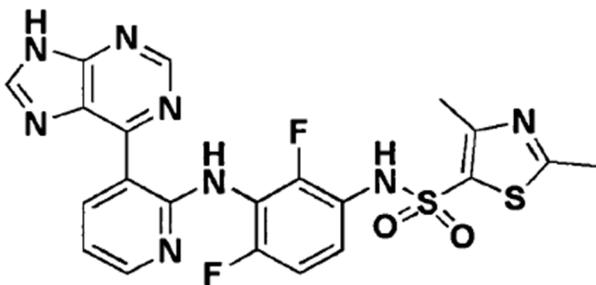
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,63 (s a, 1H), 9,67 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,91 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,53 (m, 1H) 2,24-1,71 (m, 6H), 1,20 (m, 2H), 1,17 (m, 2H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)ciclopropanosulfonamida

Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)ciclopropanosulfonamida (20 mg, 0,038 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 13 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)ciclopropanosulfonamida (rendimiento porcentual: 79%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,7 (s a, 1H), 9,66 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), 0,90 (m, 1H).

<Ejemplo 20> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida

La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonilo (12 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 25 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida (rendimiento porcentual: 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,53 (s, 1H), 9,63 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 5,90 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,24-1,73 (m, 6H).

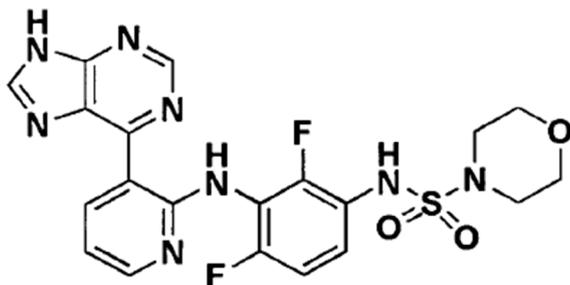
Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida

Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato

sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 15 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida (rendimiento porcentual: 91%).

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,86 (5, 1H), 11,49 (5, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

<Ejemplo 21> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)morfolino-4-sulfonamida



- 10 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)morfolino-4-sulfonamida

- 15 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (50 mg, 0,120 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de morfolino-4-sulfonilo (24 mg, 0,130 mmol) y piridina (11 μ l, 0,130 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 59 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)morfolino-4-sulfonamida (rendimiento porcentual: 86%).

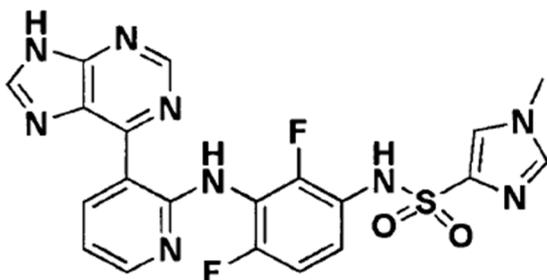
- 25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,62 (5, 1H), 9,66 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,91 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,23-1,73 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)morfolino-4-sulfonamida

- 30 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)morfolino-4-sulfonamida (12 mg, 0,020 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 9 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)morfolino-4-sulfonamida (rendimiento porcentual: 94%).

- 35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,86 (5, 1H), 11,55 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,12 (m, 2H).

<Ejemplo 22> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



Etapas 1 a Etapa 3: Preparación de 3-amino-2,6-difluorofenilcarbamato de terc-butilo

- 5 Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 y se obtuvo el compuesto buscado, butil-3-amino-2,6-difluorofenilcarbamato de terc-butilo.

Etapas 4: Preparación de 2,6-difluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)fenilcarbamato de terc-butilo

- 10 El 3-amino-2,6-difluorofenilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,20 mmol) preparado en la Etapa 3 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo (44 μ l, 0,25 mmol) y piridina (50 μ l, 0,61 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío, y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 74 mg del compuesto buscado, 2,6-difluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)fenilcarbamato de terc-butilo (rendimiento porcentual: 95%).

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,96 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapas 5: Preparación de N-(3-amino-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

- 20 El 2,6-difluoro-3-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)fenilcarbamato de terc-butilo (67 mg, 0,17 mmol) preparado en la Etapa 4 se añadió a acetato de etilo como disolvente y se aplicó cloruro de hidrógeno (solución 4 M en 1,4-dioxano) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la reacción, el disolvente se concentró y se filtró a vacío, y el sólido restante se lavó con éter dietílico y hexano y se secó, de modo que se obtuvieron 55 mg del compuesto buscado, N-(3-amino-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (rendimiento porcentual: 99%).

- 25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,49 (5, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H).

Etapas 6 y Etapa 7: Preparación de 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 6 a 7 del Ejemplo 1 y se obtuvo el compuesto buscado, 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina.

- 30 Etapas 8: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

- 35 La N-(3-amino-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (45 mg, 0,16 mmol) preparada en la Etapa 5 y la 6-(2-fluoropiridin-3-il)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (43 mg, 0,14 mmol) preparada en la Etapa 7 se añadieron y se disolvieron, y se aplicó (bistrimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en THF) lentamente a 0°C. Después de agitar el reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora, completar la reacción, verter agua y extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 65 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (rendimiento porcentual: 82%).

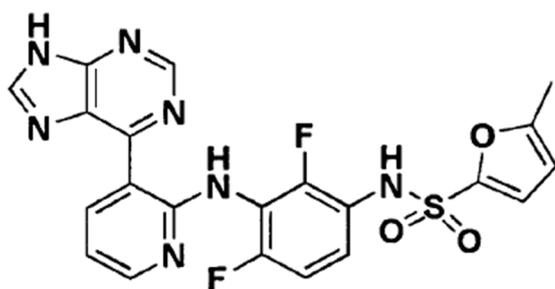
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 21,2, 6,4 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,88 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,35-1,12 (m, 6H).

Etapas 9 : Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

- 5 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (15 mg, 0,026 mmol) preparada en la Etapa 8 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 11 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (rendimiento porcentual: 88%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,52 (s a, 1H), 9,71 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,18 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 3,68 (s, 3H).

<Ejemplo 23> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-metilfurano-2-sulfonamida



- 15 Etapas 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina.

- 20 Etapas 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-5-metilfurano-2-sulfonamida

- 25 La 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina (50 mg, 0,120 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 5-metilfurano-2-sulfonilo (24 mg, 0,130 mmol) y piridina (11 μl , 0,130 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 58 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-5-metilfurano-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 85%).

- 30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,56 (s, 1H), 9,65 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,47 (dd, J = 3,6, 2,0 Hz, 1H), 5,90 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24-1,84 (m, 6H).

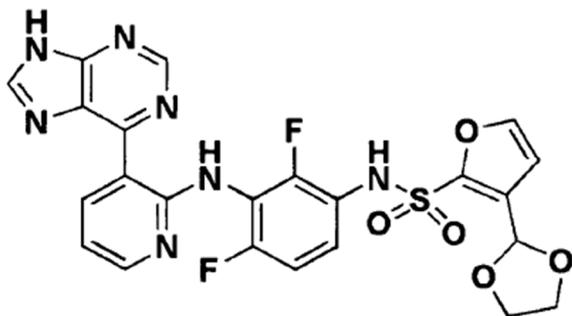
Etapas 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-metilfurano-2-sulfonamida

- 35 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-5-metilfurano-2-sulfonamida (12 mg, 0,020 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 8 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-metilfurano-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 81%).

- 40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,88 (s a, 1H), 11,53 (s a, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,07 (m, 4H), 6,67 (m, 1H), 2,63 (s, 3H).

<Ejemplo 24> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-S-(1,3-dioxolan-2-il)furano-2-sulfonamida



5

Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

10 Etapa 10:

Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)furano-2-sulfonamida

La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (50 mg, 0,120 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 5-(1,3-dioxolan-2-il)furano-2-sulfonilo (24 mg, 0,130 mmol) y piridina (11 μ l, 0,130 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 71 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)furano-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 94%).

15

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,54 (s, 1H), 9,64 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,98 (m, 3H), 5,86 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,84 (m, 1H), 2,21-1,71 (m, 6H).

25 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)furano-2-sulfonamida

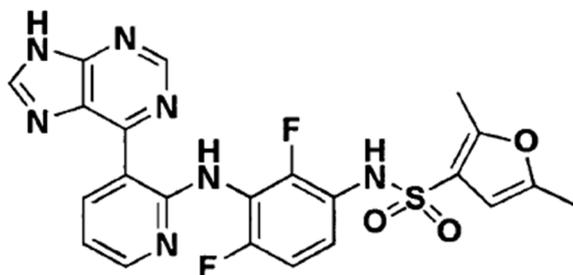
Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)furano-2-sulfonamida (12 mg, 0,020 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 9 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)furano-2-sulfonamida (rendimiento porcentual: 81%).

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,51(s a, 1H), 10,54(s, 1H), 9,68(s, 1H), 9,07(s, 1H), 8,76(s, 1H), 8,19(dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,03(s, 1H), 7,09(m, 4H), 4,12(m, 4H).

35

<Ejemplo 25> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,5-dimetilfurano-3-sulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2,5-dimetilfurano-3-sulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (50 mg, 0,120 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 2,5-dimetilfurano-3-sulfonilo (24 mg, 0,130 mmol) y piridina (11 µl, 0,130 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 64 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2,5-dimetilfurano-3-sulfonamida (rendimiento porcentual: 91%).

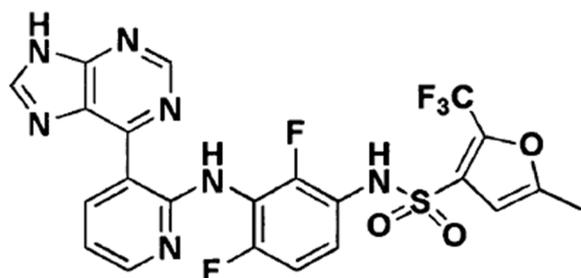
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,57 (s, 1H), 9,65 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,90 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,26-1,71 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,5-dimetilfurano-3-sulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2,5-dimetilfurano-3-sulfonamida (12 mg, 0,020 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 9 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,5-dimetilfurano-3-sulfonamida (rendimiento porcentual: 89%).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s, 1H), 9,64 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).

<Ejemplo 26> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-metil-2-(trifluorometil)furano-3-sulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-5-metil-2-(trifluorometil)furano-3-sulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (50 mg, 0,120 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 5-metil-2-(trifluorometil)furano-3-sulfonylo (24 mg, 0,130 mmol) y piridina (11 μ l, 0,130 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 72 mg del compuesto buscado, N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-5-metil-2-(trifluorometil)furano-3-sulfonamida (rendimiento porcentual: 94 %).

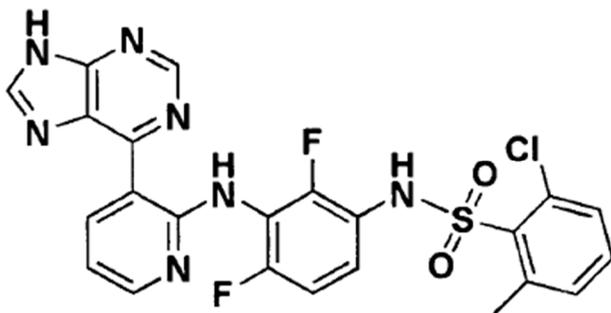
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,59 (s, 1H), 9,66 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,98 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,26-1,71 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-metil-2-(trifluorometil)furano-3-sulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-5-metil-2-(trifluorometil)furano-3-sulfonamida (12 mg, 0,020 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvieron 9 mg del compuesto buscado, N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-metil-2-(trifluorometil)furano-3-sulfonamida (rendimiento porcentual: 85%).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,66 (s, 1H), 9,61 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 3,21 (s, 3H).

<Ejemplo 27> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-cloro-6-metilbencenosulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de 2-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-6-metilbencenosulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 2-cloro-6-metilbenceno-1-sulfonilo (16 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

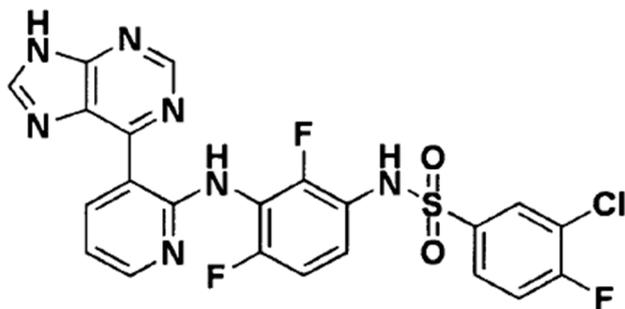
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,51 (s, 1H), 9,62 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,89 (dd, J = 8, 2,4 Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,21-1,70 (m, 6H).

20 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-cloro-6-metilbencenosulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la 2-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-6-metilbencenosulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,17 (s a, 1H), 11,53 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 2,64 (s, 3H).

<Ejemplo 28> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de 3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-fluorobencenosulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 3-cloro-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (16 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,55 (s, 1H), 9,62 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 5,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,20-1,65 (m, 6H).

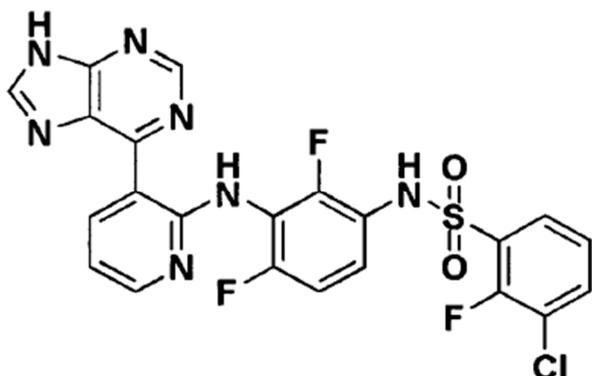
20 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la 3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-4-fluorobencenosulfonamida (20 mg, 0,032 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,15 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,77 (dd, J = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,01 (m, 2H).

30

<Ejemplo 29> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-2-fluorobencenosulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de 3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 3-cloro-2-fluorobenceno-1-sulfonilo (16 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,55 (s, 1H), 9,63 (m, 1H), 8,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,91 (m, 1H), 4,23 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,19-1,72 (m, 6H).

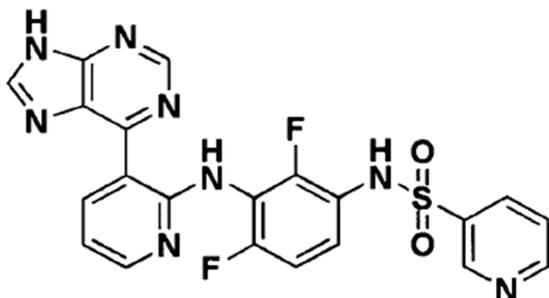
20 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la 3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida (20 mg, 0,032 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,47 (s an., 1H), 9,63 (s an., 1H), 9,00 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,92 (m, 2H).

30

<Ejemplo 30> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)piridino-3-sulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

- 5 Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)piridino-3-sulfonamida

- 10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de piridin-3-sulfonilo (12 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

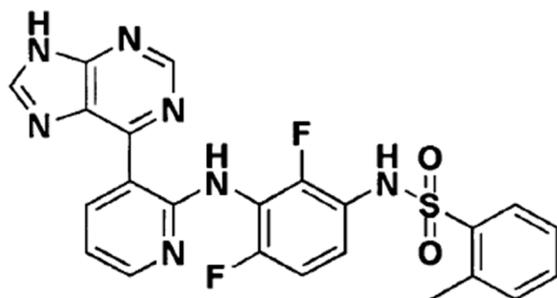
- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,43 (s, 1H), 8,89 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,10-1,54 (m, 6H) .

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)piridino-3-sulfonamida

- 20 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)piridino-3-sulfonamida (19 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,41 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 6,91 (m, 1H).

<Ejemplo 31> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-metilbencenosulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-metilbencenosulfonamida

- 5 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 2-metilbenceno-1-sulfonilo (13 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

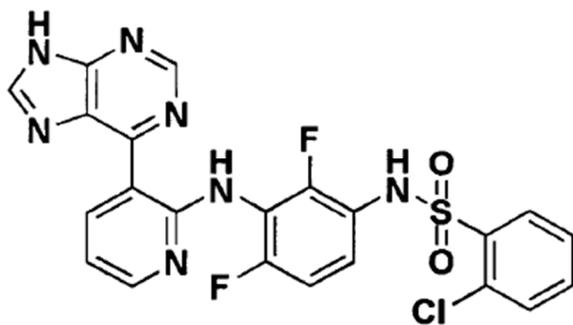
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,51 (s, 1H), 9,63 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (m, 3 H), 5,89 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,19-1,70 (m, 6H)

- 15 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-metilbencenosulfonamida

Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-metilbencenosulfonamida (19 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,42 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 9,75 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

<Ejemplo 32> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-clorobencenosulfonamida



- 25 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

- 30 Etapa 10: Preparación de 2-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida

La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 2-clorobenceno-1-sulfonilo (15 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

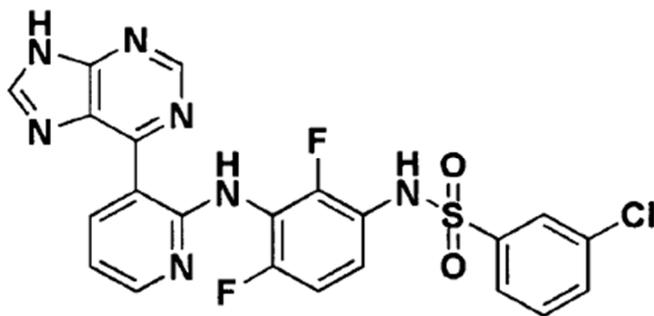
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,51 (s, 1H), 9,62 (dd, $J = 6,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 3,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 5,89 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,19-1,70 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-clorobencenosulfonamida

- 5 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la 2-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,10 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,77 (dd, $J = 6,4, 2,0$ Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 2,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 6,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (m, 1H).

<Ejemplo 33> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-clorobencenosulfonamida



- 15 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

- 20 Etapa 10: Preparación de 3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida

25 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 3-clorobenceno-1-sulfonilo (15 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 μl , 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

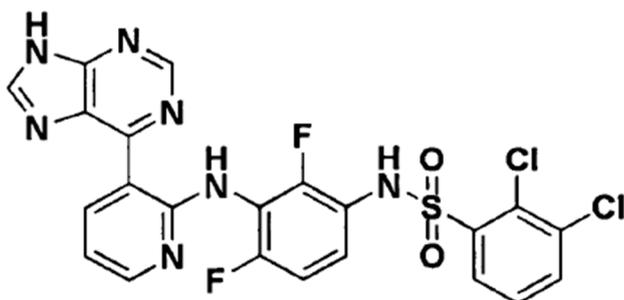
30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,54 (s, 1H), 9,64 (dd, $J = 6,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (dd, $J = 3,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,01 (m, 3H), 5,90 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,23-1,77 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-clorobencenosulfonamida

- 35 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la 3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,04 (s, 1H), 9,78 (dd, $J = 6,0, 1,6$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 2,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (m, 2H).

<Ejemplo 34> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,3-clorobencenosulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

10 Etapa 10: Preparación de 2,3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida

15 La 2,6-difluoro- N^1 -(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 2,3-clorobenceno-1-sulfonilo (17 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 μl , 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50L durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

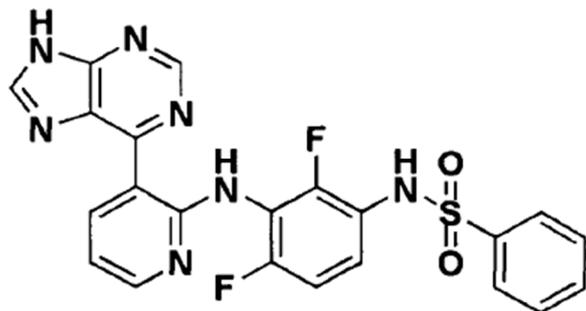
20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,55 (s, 1H), 9,63 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 5,89 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,19-1,72 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,3-clorobencenosulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la 2,3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)bencenosulfonamida (21 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,17 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (m, 2H).

<Ejemplo 35> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)benzenosulfonamida (ejemplo comparativo)



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzenosulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de benzenosulfonilo (12 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se
15 concentró a vacío, y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

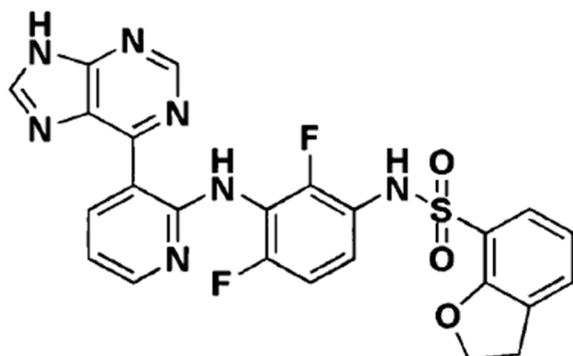
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,49 (s, 1H), 9,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,23-1,7 3(m, 6H).

20 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)benzenosulfonamida

Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzenosulfonamida (19 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se
25 concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13,19 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 9,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,98 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 7,67(d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,76 (m, 2H).

<Ejemplo 36> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,3-dihidrobenzofurano-7-sulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2,3-dihidrobenzofurano-7-sulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 2,3-dihidrobenzofurano-7-sulfonilo (15 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

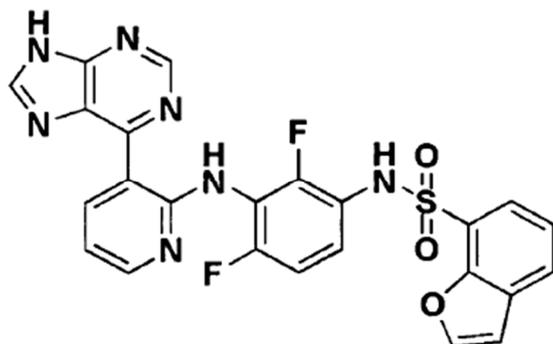
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,47 (s, 1H), 9,62 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,39 (m, 2H), 5,90 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,24 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,23-1,71 (m, 6H).

20 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,3-dihidrobenzofurano-7-sulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2,3-dihidrobenzofurano-7-sulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,47 (s an., 1H), 9,63 (s an., 1H), 9,00 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 6,0, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,91 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H).

<Ejemplo 37> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)benzofurano-7-sulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

- 5 Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzofurano-7-sulfonamida

- 10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de benzofurano-7-sulfonilo (15 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 μ l, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

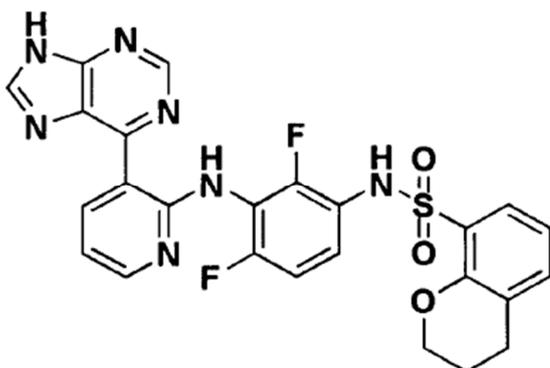
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,41 (s, 1H), 9,59 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 5,88 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,19-1,72 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)benzofurano-7-sulfonamida

- 20 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)benzofurano-7-sulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,87 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,74 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,01 (m, 1H).

<Ejemplo 38> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)cromano-8-sulfonamida



Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

- 5 Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)cromano-8-sulfonamida

- 10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de cromano-8-sulfonilo (16 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío, y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el
- 15 compuesto buscado.

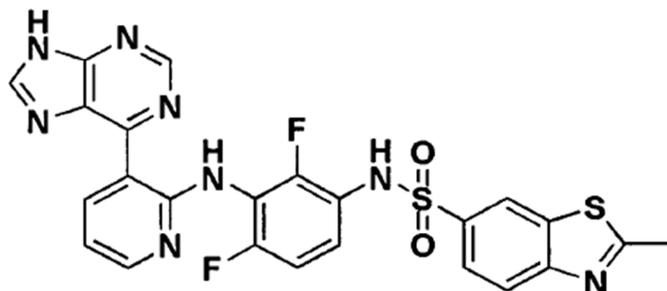
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,47 (s, 1H), 9,62 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 6,90 (m, 3H), 5,89 (m, 1H), 4,37 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23-1,73 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)cromano-8-sulfonamida

- 20 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)cromano-8-sulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el
- 25 compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,08 (s, 1H), 9,91 (s an., 1H), 9,78 (dd, J = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 3,97 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,09 (m, 2H).

<Ejemplo 39> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-metilbenzo[d]tiazol-6-sulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2, 6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-metilbenzo[d]tiazol-6-sulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benzeno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 2-metilbenzo[d]tiazol-6-sulfonilo (17 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

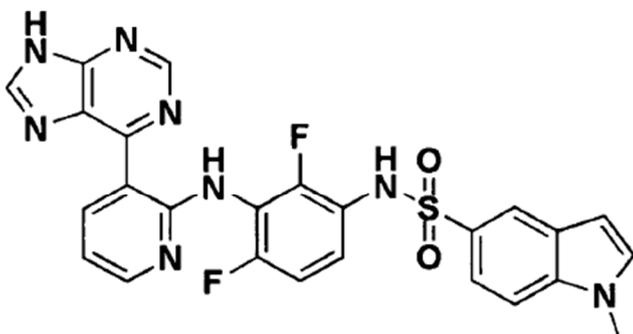
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,46 (s, 1H), 9,59 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,22-1,80 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-metilbenzo[d]tiazol-6-sulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la he N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-2-metilbenzo[d]tiazol-6-sulfonamida (21 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,42 (s an., 1H), 9,62 (s an., 1H), 8,95 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 2,84 (s, 3H).

<Ejemplo 40> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 1-metil-1H-indol-5-sulfonilo (16 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se
15 concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

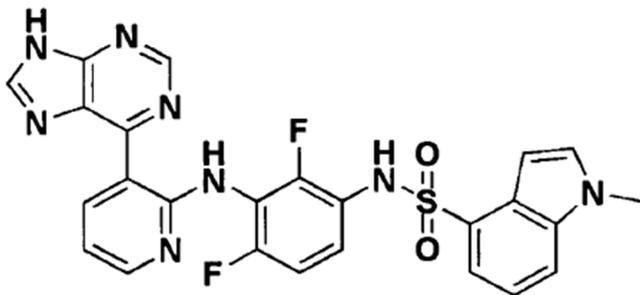
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,29 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,57 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,86 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 2,41-1,65 (m, 6H).

Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12,04 (s, 1H), 11,59 (s an., 1H), 9,86 (s, 1H), 9,76 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,14 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H).

<Ejemplo 41> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-4-sulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-indol-4-sulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 1-metil-1H-indol-5-sulfonilo (16 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,27 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,57 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 2,35-1,63 (m, 6H).

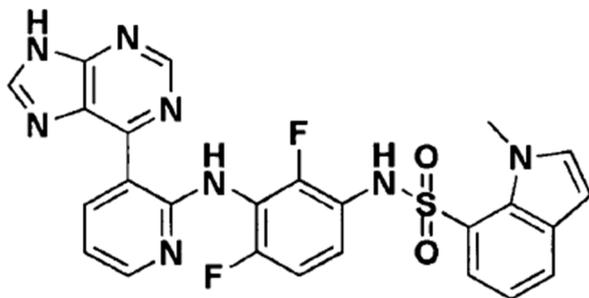
20 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-4-sulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-indol-4-sulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12,12 (s, 1H), 11,89 (s an., 1H), 10,50 (s, 1H), 9,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 3,73 (s, 3H).

30

<Ejemplo 42> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-7-sulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-indol-7-sulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 1-metil-1H-indol-7-sulfonilo (16 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,59 (s, 1H), 9,65 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,06 (s an., 1H), 6,97 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,90 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,23-1,70 (m, 6H).

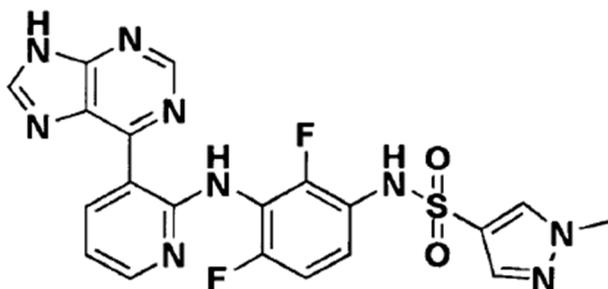
20 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-7-sulfonamida

Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-indol-7-sulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12,13 (s, 1H), 11,64 (s an., 1H), 10,34 (s an., 1H), 9,77 (dd, J = 6,4, 1,2 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,62 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,35 (s, 3H).

30

<Ejemplo 43> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida



5 Etapa 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapa 10: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida

10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo (13 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

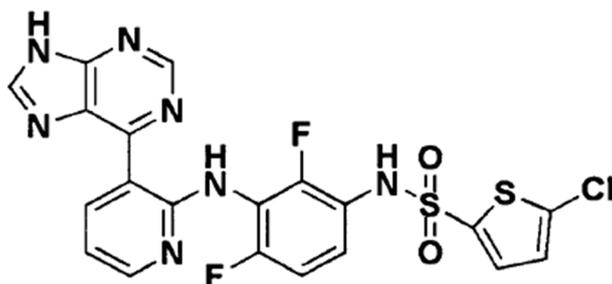
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,54 (s, 1H), 9,63 (dd, J = 6,0,2,0 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (s an., 1H), 6,98 (m, 2H), 5,89 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 2,22-1,72 (m, 6H).

20 Etapa 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida

25 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (19 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,60 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 3,86 (s, 3H).

<Ejemplo 44> Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-S-clorotiofeno-4-sulfonamida



Etapas 1 a Etapa 9: Preparación de 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina

- 5 Se realizó el mismo método que se indica en las Etapas 1 a 9 del Ejemplo 2 y se obtuvo el compuesto buscado, 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina.

Etapas 10: Preparación de 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)tiofeno-2-sulfonamida

- 10 La 2,6-difluoro-N¹-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-il)benceno-1,3-diamina (20 mg, 0,047 mmol) preparada en la Etapa 9 se añadió y se disolvió en diclorometano como disolvente. Se añadieron cloruro de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo (15 mg, 0,07 mmol) y piridina (8 µl, 0,094 mmol) a la solución de reacción y se agitaron a 50°C durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua salada. Después de la extracción con diclorometano, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.
- 15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,58 (s, 1H), 9,64 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,25 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,84 (s, 1H), 2,22-1,72 (m, 6H).

Etapas 11: Preparación de N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-S-clorotiofeno-2-sulfonamida

- 20 Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(3-(9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)fenil)tiofeno-2-sulfonamida (20 mg, 0,033 mmol) preparada en la Etapa 10 y se agitaron durante 2 horas. Después de la reacción, el reaccionante se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y agua salada. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con sulfato magnésico y se concentró a vacío y a continuación se refinó por medio de cromatografía en columna, de modo que se obtuvo el compuesto buscado.
- 25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13,88 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H).

<Ejemplo Experimental 1> Experimento de los efectos en la actividad de cinasa B-Raf

- 30 Para comprobar la actividad inhibidora de cinasa B-Raf de los compuestos de la presente invención, se efectuaron los siguientes experimentos.

(1) Señalización en serie

- 35 20 µl de disolvente de dilución (MOPS 20 mM, pH 7,2, fosfato de β-glicerol 25 mM, EGTA 5 mM, ortovanadato sódico 1 mM, ditiotreitól 1 mM) y 10 µl de solución mixta de Mg/ATP (ATP 500 µM, cloruro magnésico 75 mM) se añadieron a un tubo de centrifuga, se añadió el compuesto derivado de Fórmula 1 o no se añadieron los compuestos de los Ejemplos como un grupo de control, y a continuación se añadió 1 µg de B-Raf activada, 0,4 ng de MEK1 desactivada y 1 µg de MAPK2 desactivada. Las soluciones del tubo se recogieron en el fondo a través de centrifugación y se hicieron reaccionar a 30°C durante 30 minutos. Después de recoger 4 µl de la solución mixta, la prueba avanzó hasta la siguiente etapa.

(2) Fosforilación de proteína de matriz MBP mediante MAPK2

5 10 μl de disolvente de dilución, 20 μg de MBP usada como una matriz y 10 μl de $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ diluido (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$) se añadieron a los 4 μl de la solución mixta obtenida de (1). Las soluciones del tubo se recogieron en el fondo a través de centrifugación y se hicieron reaccionar a 30°C durante 30 minutos. Y 25 μl de la solución de reacción se pusieron cuidadosamente en el centro de un papel de filtro (P81 de 2 cm x 2 cm) durante 30 segundos. Posteriormente, el papel de filtro se limpió con ácido fosfórico al 0,75% durante 10 minutos tres veces y con acetona durante 5 minutos una vez. El papel de filtro se movió a continuación a un vial de centelleo y se añadieron al mismo 5 ml de cóctel de centelleo. La velocidad de inhibición (IC_{50}) sobre la actividad de B-Raf se midió leyendo la radiactividad a través de un contador de centelleo mientras se comparó con el grupo de control. Los resultados de la medida se proporcionan en la Tabla 2 posteriormente.

Tabla 2

Compuesto en el Ejemplo	Actividad de la Enzima B-Raf; IC_{50} (μM)
Ejemplo 1	0,017
Ejemplo 2	0,0088
Ejemplo 3	0,030
Ejemplo 4	0,012
Ejemplo 5	0,023
Ejemplo 6	0,72
Ejemplo 7	0,832
Ejemplo 8	0,0337
Ejemplo 9	1,5
Ejemplo 10	1,2
Ejemplo 11	0,206
Ejemplo 12	0,610
Ejemplo 13	0,42
Ejemplo 14	0,002
Ejemplo 15	0,001
Ejemplo 16	1,5
Ejemplo 17	0,007
Ejemplo 18	0,001
Ejemplo 19	0,05
Ejemplo 20	0,16
Ejemplo 21	1,3

Ejemplo 22	1,8
Ejemplo 23	0,015
Ejemplo 24	0,22
Ejemplo 25	0,015
Ejemplo 26	0,03
Ejemplo 27	0,08
Ejemplo 28	0,3
Ejemplo 29	0,08
Ejemplo 30	0,004
Ejemplo 31	0,05
Ejemplo 32	0,03
Ejemplo 33	0,08
Ejemplo 34	0,04
Ejemplo 35	0,02
Ejemplo 36	1,02
Ejemplo 37	0,09
Ejemplo 38	0,9
Ejemplo 39	0,4
Ejemplo 40	>10
Ejemplo 41	0,55
Ejemplo 42	0,8
Ejemplo 43	0,12
Ejemplo 44	0,02

5 Como se muestra en la Tabla 2 anteriormente, se confirmó que los compuestos según la presente invención tenían un efecto de inhibición de la actividad de B-Raf deseable, presentando la tasa de inhibición sobre la actividad de B-Raf a 0,001-1,8 μM . Se confirmó que la mayoría de los compuestos tenía una actividad inhibidora de B-Raf deseable, con la tasa de inhibición a menos de 1 μM .

<Ejemplo Experimental 2> Experimento de inhibición de la actividad celular de B-Raf

10 Para comprobar la capacidad inhibidora de la actividad celular de B-Raf de los compuestos de la presente invención, se efectuaron los siguientes experimentos en la línea celular A375P (ATCC). La línea celular A375P (ATCC) se derivó de un paciente con melanoma humano, y tenía un mutante V600E del gen de B-Raf. Las células A375 se mantuvieron en DMEM complementado con suero bovino fetal al 10%, glutamina (2 mM), penicilina (100 U/ml) y

estreptomycin (100 µg/ml). Las células se mantuvieron a 37°C y en CO₂ al 5% y 100% de humedad. Para efectuar la prueba de inhibición del crecimiento, las células se cultivaron usando una microplaca blanca de 384 pocillos, con 1.000 células cultivada por 1 pocillo. Después de 24 horas, se añadieron 5 µl de solución de reserva de fármaco x 5. Todos los fármacos se prepararon inicialmente con solución de reserva x 200 en DMSO, y la concentración final de DMSO fue 0,5%. Las células se incubaron a 37°C durante 72 horas. Para el ensayo con MTT, se usó el estuche 'CellTiter 96 (R) Non-Radioactive Proliferación celular Assay (G4100)' de Promega Corp. Se pusieron 15 µl de solución de colorante del estuche de Promega en cada pocillo y se cultivaron en la incubadora durante 4 horas. Y 100 µl de cada sustancia de solubilización/solución de parada del estuche se añadieron y se fijaron en la incubadora durante 24 horas de nuevo. Y a continuación se midió la absorbancia usando un lector de placas de 96 pocillos con 570 nm de absorbancia. Basándose en el control negativo, la absorbancia medida se convirtió en toxicidad relativa para las células por concentración y se calculó la EC₅₀ (concentración eficaz semimáxima). Los resultados de la misma se proporcionan en la Tabla 3 posteriormente.

Tabla 3

Actividad inhibidora celular de B-Raf

Compuesto en el Ejemplo	Actividad celular (A375P), IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 1	0,12
Ejemplo 2	0,23
Ejemplo 3	5,2
Ejemplo 4	0,03
Ejemplo 5	0,31
Ejemplo 6	2,8
Ejemplo 7	4,3
Ejemplo 8	0,7
Ejemplo 9	11,2
Ejemplo 10	10,2
Ejemplo 11	0,34
Ejemplo 12	0,6
Ejemplo 13	0,15
Ejemplo 14	0,006
Ejemplo 15	11,0
Ejemplo 16	9,6
Ejemplo 17	0,04
Ejemplo 18	0,002
Ejemplo 19	0,25
Ejemplo 20	0,7

ES 2 562 010 T3

Ejemplo 21	0,36
Ejemplo 22	1,0
Ejemplo 23	0,06
Ejemplo 24	0,8
Ejemplo 25	0,1
Ejemplo 26	0,33
Ejemplo 27	0,76
Ejemplo 28	1,93
Ejemplo 29	0,72
Ejemplo 30	0,07
Ejemplo 31	0,67
Ejemplo 32	0,44
Ejemplo 33	0,77
Ejemplo 34	0,5
Ejemplo 35	0,16
Ejemplo 36	8,37
Ejemplo 37	0,81
Ejemplo 38	7,19
Ejemplo 39	2,93
Ejemplo 40	>15
Ejemplo 41	4,20
Ejemplo 42	5,87
Ejemplo 43	1,37
Ejemplo 44	0,2

5 Como se muestra en la Tabla 3 anteriormente, se confirmó que los compuestos según la presente invención tenían un efecto inhibitor de la actividad de células A375P, presentando una tasa de inhibición sobre la actividad de células A375P en 0,006-11,2 μ M. Se confirmó que la mayoría de los compuestos tenían una actividad inhibitora anticancerosa deseable, con la tasa de inhibición en menos de 1 μ M.

Por lo tanto, los compuestos presentados en los Ejemplos de la presente invención se pueden usar útilmente como un medicamento para enfermedades asociadas con cánceres con actividad de B-Raf anormal, incluyendo melanoma, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer ovárico, en particular.

Mientras tanto, los derivados de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida se pueden formular en diversas formas según el propósito. Varios métodos de formulación que contienen los compuestos representados por la Fórmula 1 se ejemplifican posteriormente en la presente memoria. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

5 <Ejemplo de fabricación 1> Preparación de polvos

Compuesto de Fórmula 1	2 g
Lactosa	1 g

Se prepararon polvos mezclando los componentes anteriores y rellenando envases herméticos a los gases.

<Ejemplo de fabricación 2> Preparación de comprimidos

Compuesto de Fórmula 1	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato magnésico	2 mg

10 Se prepararon comprimidos mezclando los componentes anteriores mediante el método convencional para preparar comprimidos

<Ejemplo de fabricación 3> Preparación de cápsulas

Compuesto de Fórmula 1	100 mg
Almodón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato magnésico	2 mg

Se prepararon cápsulas mezclando los componentes anteriores mediante el método convencional para preparar cápsulas y se cargaron en cápsulas de gelatina.

15 <Ejemplo de fabricación 4> Preparación de inyecciones

Compuesto de Fórmula 1	100 mg
Manitol	180 mg
Na ₂ HPO ₄ · 2H ₂ O	26 mg
Agua destilada	2.974 mg

Se prepararon inyecciones usando los contenidos presentados de cada componente mediante el método convencional para preparar inyecciones.

<Ejemplo de fabricación 5> Preparación de alimento natural

ES 2 562 010 T3

Compuesto de Fórmula 1	1.000 mg
Complejo vitamínico	cantidad apropiada
Acetato de vitamina A	70 µg
Vitamina E	1,0 mg
Vitamina	0,13 mg
Vitamina B2	0,15 mg
Vitamina B6	0,5 mg
Vitamina B12	0,2 µg
Vitamina C	10 mg
Biotina	10 µg
Amida de ácido nicotínico	1,7 mg
Ácido fólico	50 mg
Pantotenato cálcico	0,5 mg
Minerales	cantidad apropiada
Sulfato ferroso	1,75 mg
Óxido de cinc	0,82 mg
Carbonato magnésico	25,3 mg
Fosfato potásico monobásico	15 mg
Fosfato potásico dibásico	55 mg
Citrato potásico	90 mg
Carbonato cálcico	100 mg
Cloruro magnésico	24,8 mg

Las vitaminas y los minerales anteriores se mezclaron según la relación de composición preferible para un alimento natural, pero se pueden mezclar según una relación de composición ajustada. Según el método convencional para preparar un alimento natural, los constituyentes se mezclaron y se granularon.

5 <Ejemplo de fabricación 6> Preparación de bebida natural

Compuesto de Fórmula 1	1.000 mg
Ácido cítrico	1.000 mg
Oligosacárido	100 mg

ES 2 562 010 T3

Extracto de ume (Prunus mume)	2 g
Taurina	1 g
Agua purificada	hasta 900 ml

5 Según el método convencional para preparar bebidas naturales, los constituyentes anteriores se mezclaron y se agitaron/calentaron a 85°C durante 1 hora. Y a continuación la mezcla se filtró y se cargó en recipientes de 2 l esterilizados, y a continuación se cerró herméticamente y se esterilizó de nuevo y se almacenó en un frigorífico hasta que se usó como una composición para bebidas naturales.

Los constituyentes anteriores se mezclaron en una relación deseable para bebidas favoritas, pero se pueden mezclar en una relación ajustada y modificada según las preferencias regionales y nacionales, incluyendo clase de consumidor, país de consumo, uso, etc.

<Ejemplo de fabricación 7> Preparación de otras bebidas naturales

10 7-1. Preparación de bebidas

Miel	522 mg
Amida de ácido tióctico	5 mg
Amida de ácido nicotínico	10 mg
Hidrocloruro de riboflavina sódica	3 mg
Hidrocloruro de piridoxina	2 mg
Inositol	30 mg
Ácido orótico	50 mg
Compuesto de Fórmula 1	0,48~1,28 mg
Agua	200 ml

Se prepararon bebidas con la composición y los contenidos presentados anteriormente, mediante el método convencional para preparar bebidas.

7-2. Preparación de gomas de mascar

Base de goma	20%
Azúcar	76,36~76,76%
Compuesto de Fórmula 1	0,24~0,64%
Aroma de fruta	1%
Agua	2%

15

Se prepararon gomas de mascar con la composición y los contenidos presentados anteriormente, mediante el método convencional para preparar gomas de mascar.

7-3. Preparación de caramelos

Azúcar	50~60%
Jarabe de maíz	39,26~49,66%
Compuesto de Fórmula 1	0,24~0,64%
Aroma de naranja	0,1%

Se prepararon caramelos con la composición y los contenidos presentados anteriormente, mediante el método convencional para preparar caramelos.

5 7-4. Preparación de alimentos de harina de trigo

Se prepararon alimentos naturales de refuerzo añadiendo de 0,5 a 5 pep (partes en peso) del derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida de Fórmula 1 a 100 pep de harina y usando la mezcla para elaborar panes, pasteles, bizcochos, galletas y fideos.

7-5. Preparación de productos lácteos

- 10 Diversos productos lácteos tales como mantequilla y helado se prepararon añadiendo de 5 a 10 pep del derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida de Fórmula 1 a 100 pep de leche y usando la leche.

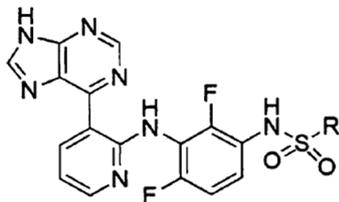
7-6. Preparación de Sunsik (alimento natural en polvo)

- 15 Arroz no refinado, cebada, arroz glutinoso y lágrimas de Job se pregelatinizaron, se secaron, se les suministró energía eléctrica y se pulverizaron mediante una trituradora hasta el tamaño de grano de malla 60. Judías pintas, semillas de sésamo negro y semillas de perilla se trataron con vapor de agua, se secaron, se les suministró energía eléctrica y se pulverizaron mediante una trituradora hasta el tamaño de grano de malla 60. Los granos, las semillas y los frutos secos preparados y el derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida de Fórmula 1 se mezclaron entre sí en la siguiente relación para elaborar sunsik (alimento natural en polvo) .

Arroz no refinado	30%
Lágrimas de Job	15%
Cebada	20%
Perilla	7%
Judía pinta	7%
Sésamo negro	7%
Compuesto de Fórmula 1	3
Hongo reishi	0,5
Raíz de rehmannia	0,5

REIVINDICACIONES

1. Un nuevo derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida representado por la Fórmula 1 posterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 (En la Fórmula 1 anterior,

R es alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₆ no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; arilo C₅-C₆ sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, y alcoxi lineal o ramificado C₁-C₆ sustituido con alcoxi lineal o ramificado C₁-C₆ y halógeno; heteroarilo de anillo sencillo o doble C₅-C₁₂ no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ sustituido con halógeno, alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, alquiloxicarbonilo lineal o ramificado C₁-C₆, y heterocicloalquilo C₅-C₆ que contiene uno o más oxígeno (O) en el anillo; heterocicloalquilo C₅-C₆ no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; o aril(C₅-C₆)-alquilo(lineal o ramificado C₁-C₆) no sustituible o sustituido con halógeno, nitro y alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; esta vez, el heteroarilo y el heterocicloalquilo contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S en el anillo.)

2. El nuevo derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que la R es metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; isobutilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; arilo C₅-C₆ sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluoroetoxi; heteroarilo de anillo sencillo o doble C₅-C₁₂ no sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, butiloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo y dioxolanilo; heterocicloalquilo C₅-C₆ no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo; o aril(C₅-C₆)-alquilo(lineal o ramificado C₁-C₆) no sustituido o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, nitro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo; esta vez, el heteroarilo y el heterocicloalquilo contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S en el anillo.

3. El nuevo derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que la R es metilo; etilo; propilo; isopropilo; ciclopropilo; ciclohexilo; fenilo sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, metilo, metoxi y trifluorometoxi; tiofeno, tiazol, furano, imidazol, piridina, dihidrobenzofurano, benzofurano, cromano, benzotiazol, indol, o pirazol no sustituible o sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en metilo, metiloxicarbonilo (éster metílico) y dioxolanilo; morfolina; o fenilmetilo sustituido con nitro.

4. El nuevo derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que los compuestos representados por la Fórmula 1 incluyen:

(1)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)propano-2-sulfonamida;

(2)

40 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;

(3)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;

ES 2 562 010 T3

(4)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)tiofeno-2-sulfonamida;

(5)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida;

5 (6)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-amino)-2,4-difluorofenil)-3,4-diclorobencenosulfonamida;

(7)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)benzofurano-2-sulfonamida;

(8)

10 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-cloro-2-fluorobencenosulfonamida;

(9)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida;

(10)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida;

15 (11)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)ciclohexanosulfonamida;

(12)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

(13)

20 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida;

(14)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-2-metilbencenosulfonamida;

(15)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)furano-2-sulfonamida;

25 (16)

3-(N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;

(17)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)tiofeno-3-sulfonamida;

(18)

30 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)furano-3-sulfonamida;

(19)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)ciclopropanosulfonamida;

(20)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida;

5 (21)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)morfolino-4-sulfonamida;

(22)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

(23)

10 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-metilfurano-2-sulfonamida;

(24)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)furano-2-sulfonamida;

(25)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,5-dimetilfurano-3-sulfonamida;

15 (26)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-metil-2-(trifluorometil)furano-3-sulfonamida;

(27)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-cloro-6-metilbencenosulfonamida;

(28)

20 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida;

(29)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-2-fluorobencenosulfonamida;

(30)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)piridino-3-sulfonamida;

25 (31)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-metilbencenosulfonamida;

(32)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-clorobencenosulfonamida;

(33)

30 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-3-clorobencenosulfonamida;

(34)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,3-clorobencenosulfonamida;

(36)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2,3-dihidrobencofurano-7-sulfonamida;

5 (37)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)benzofurano-7-sulfonamida;

(38)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)cromano-8-sulfonamida;

(39)

10 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-2-metilbenzo[d]tiazol-6-sulfonamida;

(40)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-5-sulfonamida;

(41)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-4-sulfonamida;

15 (42)

N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-indol-7-sulfonamida;

(43)

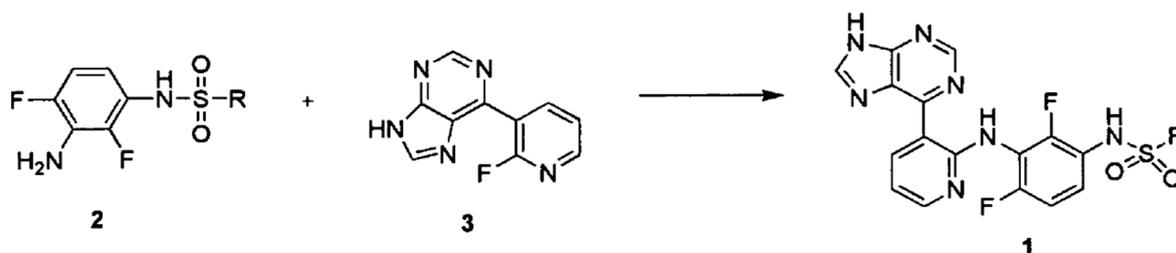
N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida; y

(44)

20 N-(3-(3-(9H-purin-6-il)piridin-2-ilamino)-2,4-difluorofenil)-5-clorotiofeno-4-sulfonamida.

5. Un método para preparar el derivado de purinilpiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida según la reivindicación 1, que incluye una etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 2 con un compuesto de Fórmula 3 en una base y un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula 1 según se muestra en la Fórmula de Reacción 1 posteriormente

25 [Fórmula de Reacción 1]



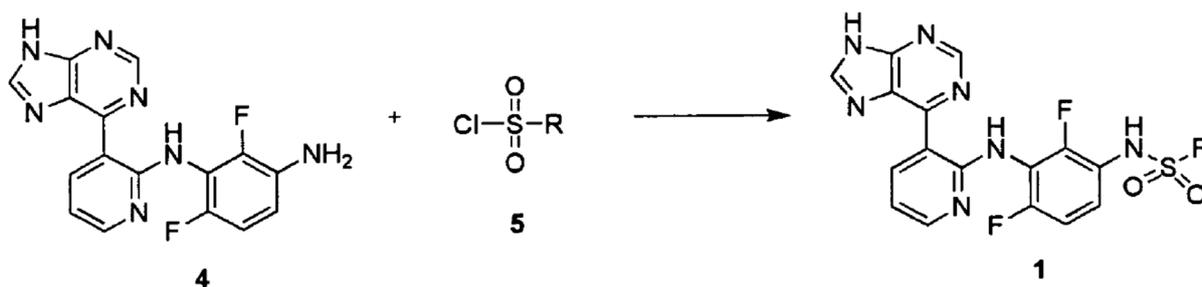
(En la Fórmula de Reacción 1 anterior,

R es igual a como se define en la Fórmula 1 de la reivindicación 1.)

6. El método para preparar el derivado de purinipiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida según la reivindicación 5, en el que la base es (bistrimetilsilil)amida de litio y el disolvente es tetrahidrofurano.

5 7. El método para preparar el derivado de purinipiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida según la reivindicación 1, que incluye una etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 4 con un compuesto de Fórmula 5 en una base y un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula 1 según se muestra en la Fórmula de Reacción 2 posteriormente

[Fórmula de Reacción 2]



10 (En la Fórmula de Reacción 2 anterior,

R es igual a como se define en la Fórmula 1 de la reivindicación 1.)

8. El método para preparar el derivado de purinipiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida según la reivindicación 7, en el que la base es piridina y el disolvente es diclorometano.

15 9. Una composición farmacéutica que contiene el derivado de purinipiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una reivindicación entre la reivindicación 1 - la reivindicación 4 como un ingrediente activo para la prevención o el tratamiento de enfermedades inducidas por la sobreactividad de cinasa Raf.

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que las enfermedades inducidas por la sobreexpresión de la cinasa Raf son cánceres.

20 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que los cánceres son melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de tiroides y cáncer ovárico.

25 12. Una composición para un alimento natural que contiene el derivado de purinipiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una reivindicación entre la reivindicación 1 - la reivindicación 4 como un ingrediente activo para la prevención o la mejora de enfermedades inducidas por la sobreactividad de cinasa Raf.

13. La composición para el alimento natural según la reivindicación 12, en la que las enfermedades inducidas por la sobreactividad de la cinasa Raf son cánceres.

14. La composición para el alimento natural según la reivindicación 13, en la que los cánceres son melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de tiroides o cáncer ovárico.

30 15. Un derivado de purinipiridinilamino-2,4-difluorofenilsulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo representados por la Fórmula 1 según una reivindicación entre la reivindicación 1 - la reivindicación 4 para el uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades inducidas por la sobreactividad de cinasa Raf.