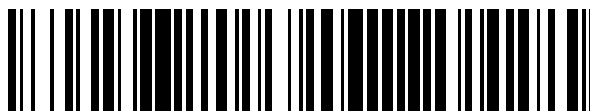


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 127**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/48** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2009 E 09730392 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2271630**

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

30 Prioridad:

**07.04.2008 US 43111**  
**19.11.2008 US 116023**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.05.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHEN, BEI;**  
**JIANG, TAO;**  
**MARSILJE, THOMAS H.;**  
**MICHELLYS, PIERRE-YVES;**  
**NGUYEN, TRUC NGOC;**  
**PEI, WEI;**  
**WU, BAOGEN;**  
**GAO, ZHAOBO;**  
**GE, YONGHUI;**  
**HUANG, CHEN;**  
**LI, YUNCHENG y**  
**ZHU, XUEFENG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 570 127 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones como inhibidores de la proteína quinasa

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. número de serie 61 / 043.111, presentada el 7 de abril de 2008, y la solicitud provisional de EE.UU. número de serie 61 / 116.023, presentada el 19 de noviembre, 2008

Campo técnico

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

- 10 Antecedentes de la invención

El cáncer es una enfermedad que resulta de un crecimiento anormal de tejido. Ciertos tipos de cáncer tienen el potencial para invadir tejidos locales y también hacer metástasis en órganos distantes. Esta enfermedad puede desarrollarse en una amplia variedad de diferentes órganos, tejidos y tipos de células. Por lo tanto, el término "cáncer" se refiere a una colección de más de mil enfermedades diferentes.

- 15 El linfoma anaplásico de quinasa (ALK), es un miembro de la gran familia de receptores de la insulina, de las tirosina quinasa receptoras, se ha implicado en la oncogénesis hematopoyéticas y tumores no hematopoyéticos. La expresión aberrante de las proteínas del receptor ALK de longitud completa se han reportado en neuroblastomas y glioblastomas y las proteínas de fusión ALK se han producido en el linfoma anaplásico de células grandes. El estudio de las proteínas de fusión ALK también ha planteado la posibilidad de nuevos tratamientos terapéuticos para  
20 los pacientes con tumores malignos ALK-positivo. (Pulford et al, Cell Mol Life Sci 61:... 2939-2953 (2004)).

- Similar al factor de crecimiento de la insulina (IGF-1) la señalización esta altamente implicada en el cáncer, con el receptor de IGF-1 (IGF-1R) como el factor predominante. IGR-1R es importante para la transformación tumoral y la supervivencia de las células malignas, pero está implicado sólo parcialmente en el crecimiento celular normal. La orientación de IGF-1R ha sido sugerido ser una opción prometedora para la terapia del cáncer. (Larsson et al, Br J.  
25 Cáncer 92:... 2097-2101 (2005)).

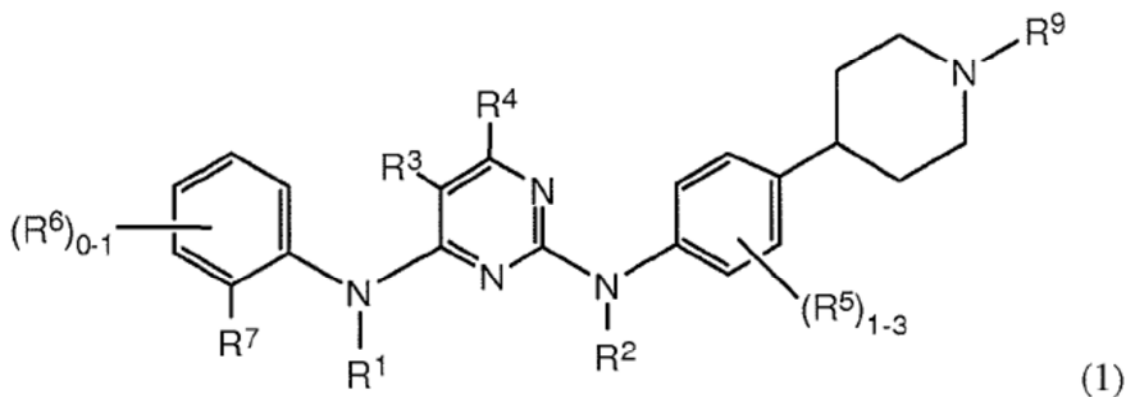
- ROS1, Virus V-ros aviar UR2 Sarcoma Oncogénico Homólogo 1 (también conocido como ROS) es altamente expresado en una variedad de líneas de células tumorales. ROS1 es actualmente una tirosina quinasa receptora huérfana cuyo dominio, la quinasa está en su mayoría relacionada con ALK. ROS1 el cual es altamente expresado en una variedad de líneas de células tumorales. Proteínas de fusión ROS1 resultantes de aberraciones genéticas se han encontrado en el cáncer de pulmón y en ciertas líneas celulares de glioblastoma (Rikova K. et al Cell 131: 1190  
30 (2007); Sharma S. et al Oncogene Res 5: 91 (1989).). La expresión aberrante de ROS1 se ha informado en glioma (Watkins D. et al cáncer Genet Cytogenet 1994 72:. 130 (1994)). Inhibidores de la quinasa ROS1 pueden ser capaces de bloquear el crecimiento de los tumores conducidos por fusiones ROS1 o expresión aberrante o la activación.

- 35 A pesar de los avances en la técnica, sigue habiendo una necesidad de tratamientos contra el cáncer y compuestos contra el cáncer.

Descripción de la invención

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

- 40 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (1)



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo de C<sub>1-6</sub> o halógeno alquilo sustituido de C<sub>1-6</sub>

R<sup>3</sup> es halo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, o alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido por halo

5 R<sup>4</sup> es H;

Alternativamente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos a pueden formar un anillo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos R<sup>10</sup> en el que R<sup>10</sup> es halógeno, fenilo alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, alquinoilo C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido o NR<sub>2</sub>;

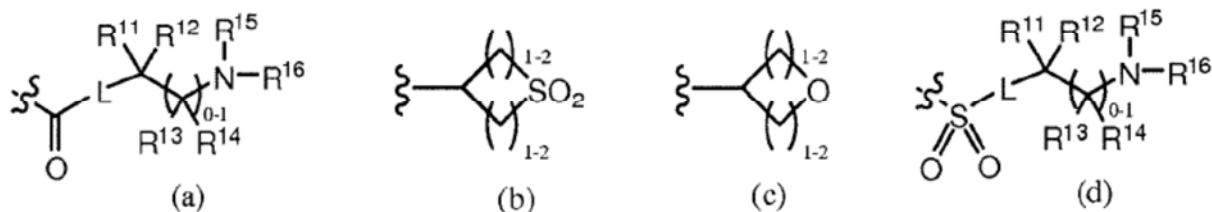
10 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub> o alquinoilo C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupos halógeno, amino o hidroxilo; halógeno, nitro, ciano, CR (OR<sup>17</sup>) R<sup>17</sup>, OR<sup>17</sup>, NR (R<sup>17</sup>), CR (R<sup>17</sup>) NRR<sup>17</sup>

(CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Y, C(O)O<sub>0-1</sub>R<sup>17</sup>, C(O)NR(R<sup>17</sup>), C(O)CRR<sup>17</sup>-NR(R<sup>17</sup>), C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>17</sup>, C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>18</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>18</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>qC(O)R<sup>18</sup>, S(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR (R<sup>17</sup>), o S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>;

15 R7 es S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>19</sup>, S(O)<sub>2</sub>NRR<sup>20</sup> o C(O)NR(R<sup>20</sup>); en el que R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno sustituido C<sub>1-6</sub> alquilo o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

o R<sup>20</sup> es H; cada R<sup>9</sup> es independientemente -L-CR(OR<sup>17</sup>)-CtF<sub>(2t+1)</sub> donde t es 1-3; -L-C(O)-CR (R<sup>17</sup>) -NRR<sup>17</sup>, -L-C(O)-NR-(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NRR<sup>17</sup>, -LC(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, -LC(O)-(CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR-C(O)-R<sup>18</sup>, -LC(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>17</sup>, -LC(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>18</sup>,

20 (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup> o (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR-LC(O)R<sup>18</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), -L-S(O)<sub>2</sub>NR (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup> o un radical seleccionado de la fórmula (a), (b), (c) o (d):



25 en el que R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan independientemente de H, o alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub> o alquinoilo C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupos halógenos, amino o hidroxilo; o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>15</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, o R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> junto con los átomos de carbono y / o nitrógeno a los que están unidos pueden formar un anillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente hasta 3 átomos o grupos seleccionados de entre C(O), N, O y S(O)<sub>0-2</sub>;

L es (CR<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> o un enlace;

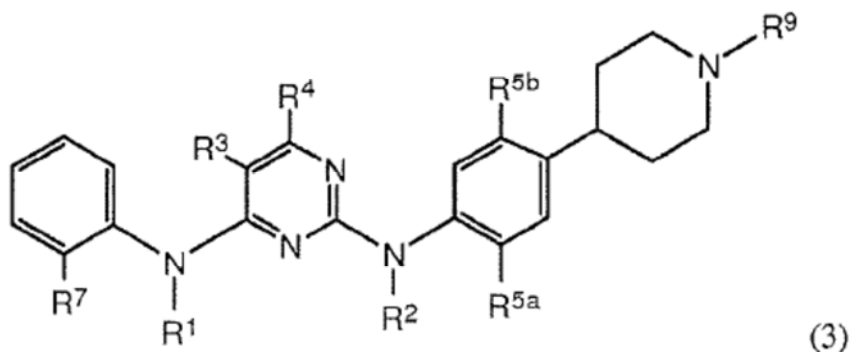
R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halógeno sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>; o R<sup>17</sup> es H; Y es un anillo carbocíclico C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>; o un heteroarilo de 5-10 miembros o 4-10 miembros de anillo heterocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R<sub>6</sub>;

cada R es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 p es 2-4; y

q es 0-4.

En algunos ejemplos, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (3):



en la que R<sup>3</sup> es halógeno;

10 Alternativamente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos a pueden formar un anillo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos N, y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R<sup>10</sup>;

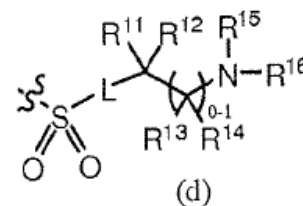
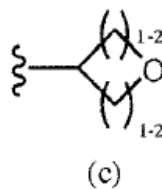
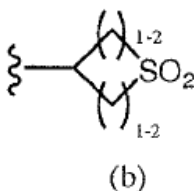
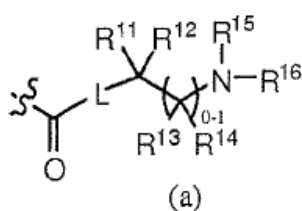
R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son, independientemente, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno-sustituido alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi halógeno sustituido;

R<sup>7</sup> es S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>19</sup>;

15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>19</sup> son como se definen en la fórmula (1)

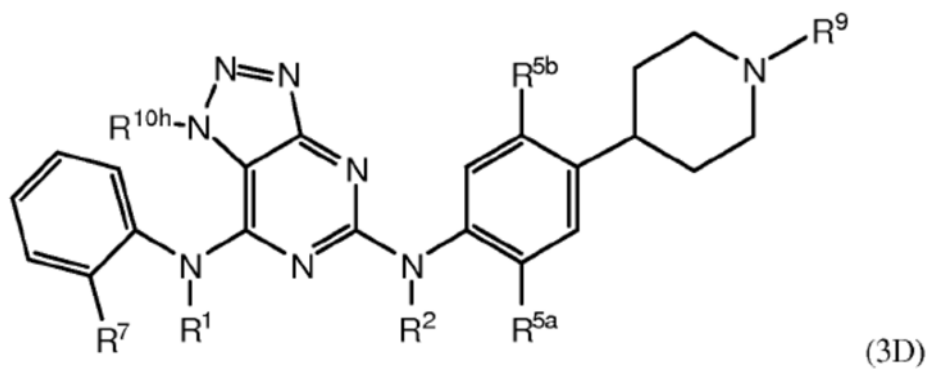
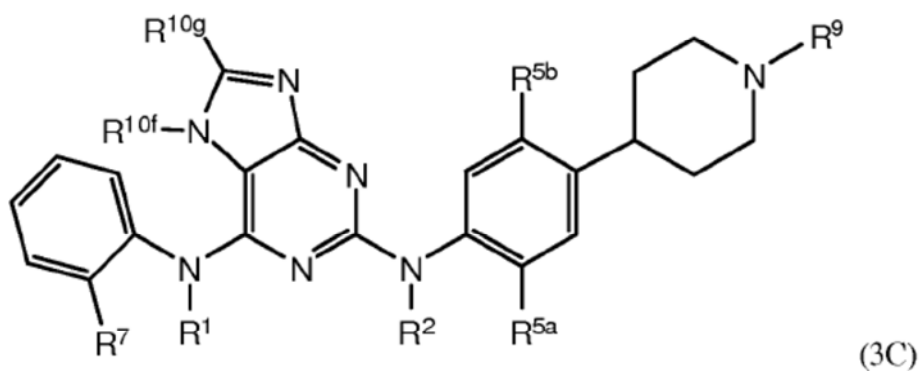
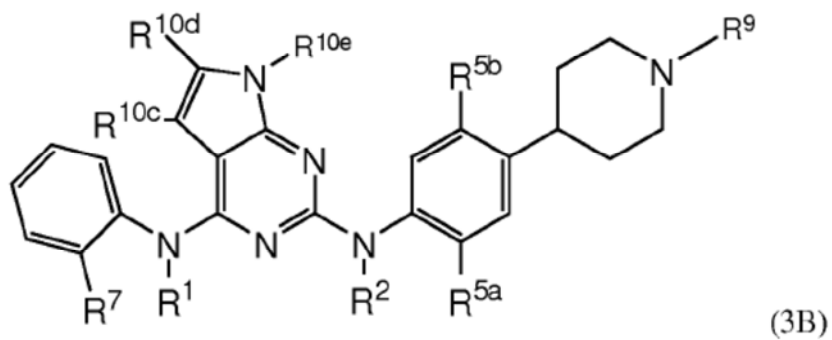
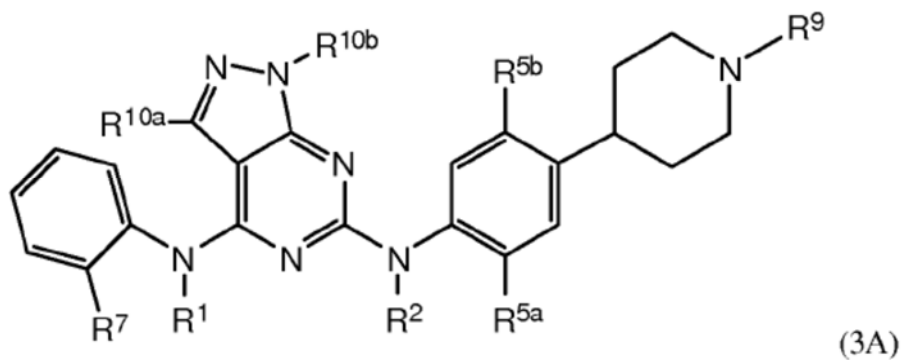
En formas de realización particulares En la fórmula anterior (3), R<sup>5a</sup> es metoxi o isopropoxi; R<sup>5b</sup> es un metilo;

R<sup>9</sup> es -L-CR(OR<sup>17</sup>)-CtF<sub>(2t+1)</sub> donde t es 1-3; -LS(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR (R<sup>17</sup>), -L-S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup> o un radical seleccionado de la fórmula (a), (b), (c) o (d):



20 en el que R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, L y p son como se definen en la fórmula (1).

En otras realizaciones particulares, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (3A), (3B), (3C) o (3D)



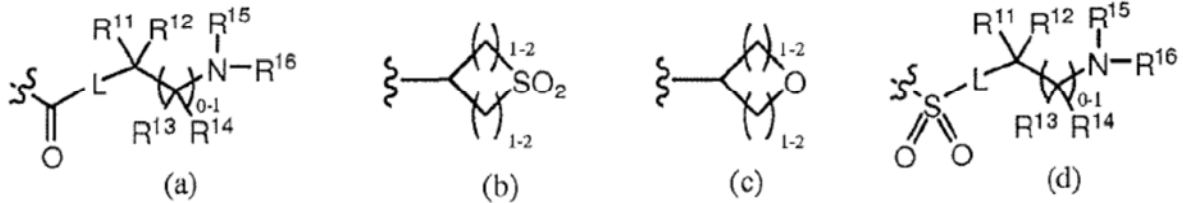
en donde  $R^{5a}$  es metoxi o isopropoxi;  $R^{5b}$  es metilo;

$R^{10b}$ ,  $R^{10e}$ ,  $R^{10f}$  y  $R^{10h}$  son independientemente H o  $C_{1-6}$  alquilo;

$R^{10a}$ ,  $R^{10c}$ ,  $R^{10d}$  y  $R^{7g}$  son independientemente H, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NR_2$ , o un fenilo opcionalmente sustituido; y

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> y R son como se definen en la fórmula (1)

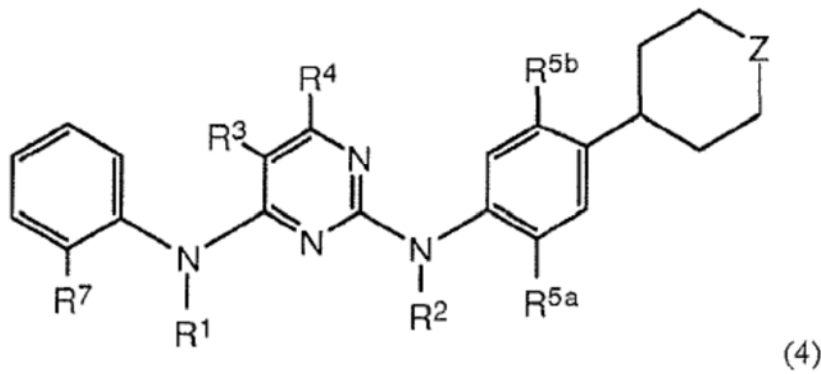
En cualquiera de las fórmulas anteriores (3A), (3B), (3C) o (3D), R<sup>9</sup> puede ser -L-CR(OR<sup>17</sup>)-CtF<sub>(2t+1)</sub> donde t es 1-3; -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>17</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup> o un radical seleccionado de la fórmula (a), (b), (c) o (d):



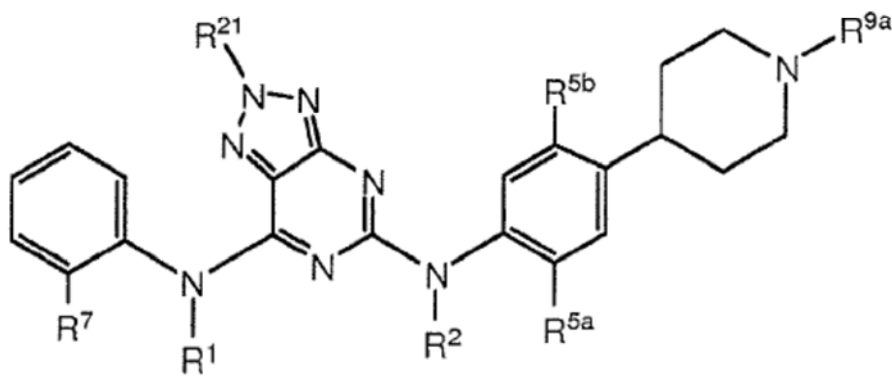
5

Donde R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, L y p son como se define arriba; y R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> are independientemente C<sub>1-6</sub> alquil o halógeno sustituido C<sub>1-6</sub> alquil; o R<sup>17</sup> es H.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (4) o (5)



(4)

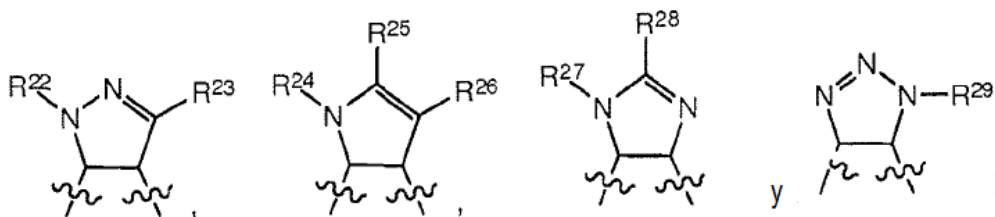


(5)

10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; Z es NR<sup>9a</sup> o O;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> halógeno sustituido;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo



R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son, independientemente, halógenogéno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno sustituido alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> halógeno sustituido;

5 R<sup>7</sup> es S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>19</sup>, S(O)<sub>2</sub>NRR<sup>20</sup> o C(O)NR(R<sup>20</sup>); en el que R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno sustituido alquilo C<sub>1-6</sub>; o R<sup>20</sup> es H;

cada R<sup>9a</sup> es, independientemente, H, un alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>; -(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>17</sup>, -L-C(O)-R<sup>17</sup>, -C(O)O-R<sup>17</sup> o -L-C(O)-NRR<sup>17</sup>; en la que R y R<sup>17</sup> junto con N en NRR<sup>17</sup> pueden formar un anillo de 5-6 miembros que contiene opcionalmente O o S; L es (CR<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> o un enlace;

10 R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente bencilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno; o R<sup>17</sup> es H;

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup> y R<sup>29</sup> son independientemente H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup> y R<sup>28</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sub>2</sub> o halógeno;

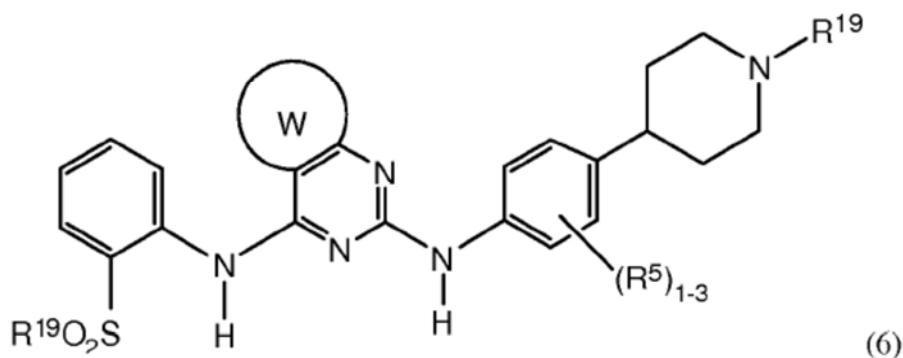
cada R es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

p es 2-4 y siempre y R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> no sean ambos H; R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> no son todos H; y R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup> no sean ambos H.

15 En algunos ejemplos, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (4) o (5), mientras que R<sup>9a</sup> es H, un alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>

En cualquiera de la fórmula anterior (1), (3), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) o (5), R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un método de síntesis de un compuesto que tiene la fórmula (6) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



20 en la que W es un anillo de 5-6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno;

25 R<sup>5</sup> es alquilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupos halógeno, amino o hidroxilo; halógeno, nitro, ciano, CR(OR<sup>17</sup>)R<sup>17</sup>, OR<sup>17</sup>, NR(R<sup>17</sup>), CR(R<sup>17</sup>)NRR<sup>17</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Y, C(O)O<sub>0-1</sub>R<sup>17</sup>, C(O)NR(R<sup>17</sup>), C(O)CRR<sup>17</sup>-NR(R<sup>17</sup>), C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>17</sup>, C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>0</sub>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>18</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>18</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>18</sup>, S(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), o S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>;

R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente (CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Y o alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, amido, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo o Y; o R<sup>17</sup> es H;

R<sup>19</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

Y es un anillo carbocíclico C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>; o un heteroarilo de 5-10 miembros o 4-10 miembros de anillo heterocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R<sup>5</sup>;

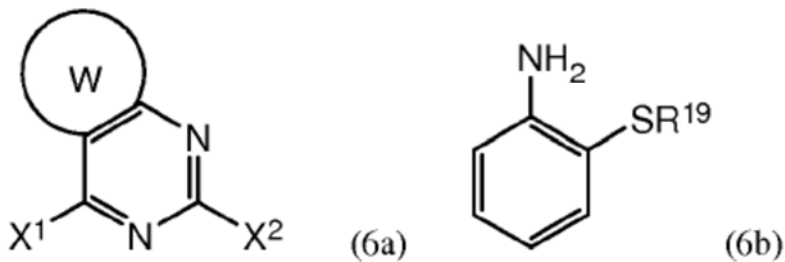
cada R es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 p es 2-4;

q es 0-4;

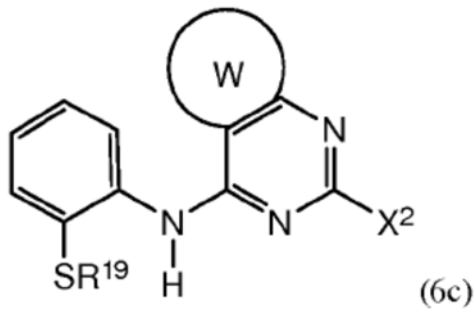
que comprende:

a) poner en contacto un reactivo de fórmula (6a) con un reactivo de fórmula (6b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

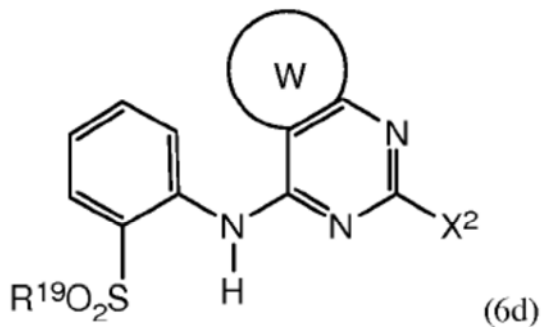


10

en condiciones suficientes para formar un intermediario de fórmula (6c);



b) poner en contacto dicho compuesto intermediario de fórmula (6c) con un agente oxidante para formar un intermediario de fórmula (6d);

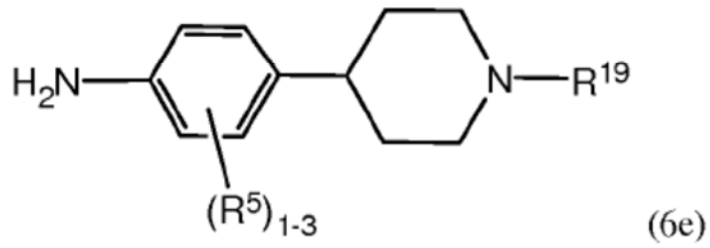


15

en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son un grupo saliente; y

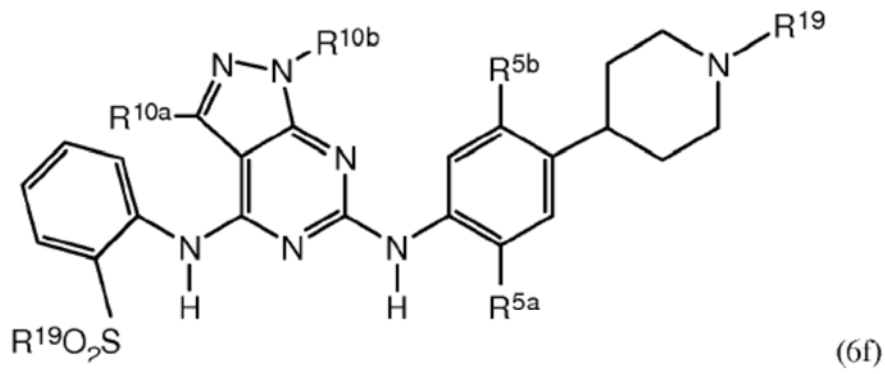
c) poner en contacto dicho compuesto intermediario de fórmula (6d) con un reactivo de fórmula (6e) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

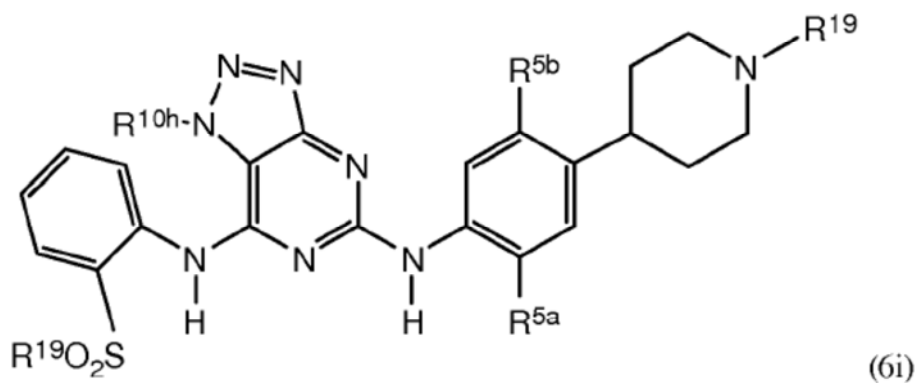
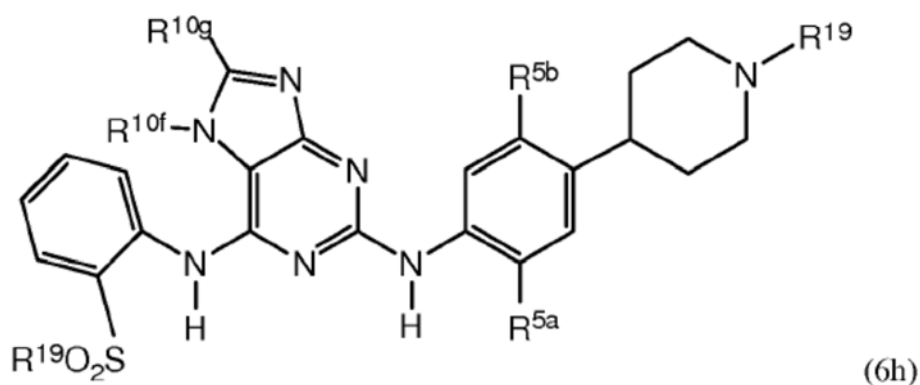
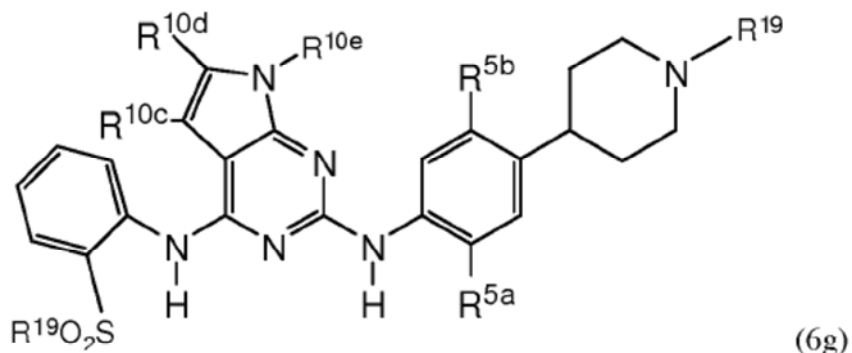




en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (6) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

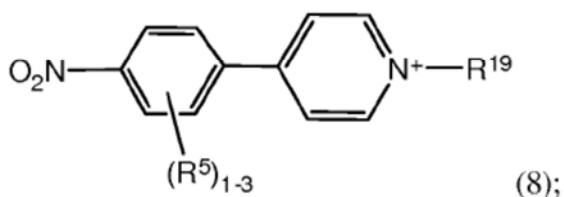
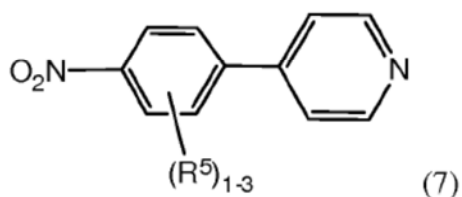
5 en una realización, la invención proporciona un método de síntesis de un compuesto de fórmula (6f), (6g), (6h) o (6i)





en donde  $R^{5a}$  es metoxi o isopropoxi;  $R^{5b}$  es metilo;  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{10c}$ ,  $R^{10d}$ ,  $R^{10e}$ ,  $R^{10f}$ ,  $R^{10g}$  y  $R^{10h}$  son independientemente H, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NH_2$ , halógeno, o un fenilo opcionalmente sustituido; y cada  $R^{19}$  es como se define en la fórmula (6) anterior

- 5 En los métodos de la invención, dicho reactivo de Fórmula (6e) se puede sintetizar por: i) poner en contacto un reactivo de fórmula (7) con un agente alquilante para formar un intermediario de fórmula (8),



y

ii) reducir dicho compuesto intermediario de fórmula (8) para formar un reactivo de fórmula (6e); en la que R5 y R<sup>19</sup> son como se definen en la fórmula (6) anterior.

5 En algunos ejemplos, el agente alquilante es metil p-toluensulfonato. En otros ejemplos, el compuesto alquilado de fórmula (6) se reduce por hidrogenación.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (1), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) o (5), y un fisiológicamente vehículo aceptable, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico tal como un agente anti-hiperproliferativo.

10 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para inhibir una quinasa seleccionada de Ros, IGF-1R, InsR y quinasa del linfoma anaplásico en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (1), (3), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) o (5) o una composición farmacéutica del mismo.

15 La invención también proporciona una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (1), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) o (5), o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de los mismos, opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico para uso en el tratamiento, mejora o prevención de una afección, que responde a la inhibición de Ros, IGF-1R, InsR o ALK, en un sujeto que sufre de los mismos. Alternativamente, la presente invención proporciona el uso de una compuesto que tiene (1), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) o (5) en la fabricación de un medicamento para tratar una afección mediada por Ros, IGF-1R, InsR o ALK. En realizaciones particulares, los compuestos de la invención se pueden usar solos o en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar una afección mediada por Ros, IGF-1R, InsR o ALK, en el que dicha condición es una enfermedad autoinmune, una enfermedad del trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno proliferativo celular.

20 Además, la invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto que tiene (1), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) o (5), o una composición farmacéutica o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo de células en un sujeto que sufre de la misma. Alternativamente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto que tiene (1), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) o (5) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una célula con trastorno proliferativo. En ejemplos particulares, los compuestos de la invención se pueden usar solos o en combinación con un agente quimioterapéutico para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular, incluyendo, pero no limitado a, mieloma múltiple, neuroblastoma, linfoma, leucemia, melanoma, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma sinovial, sarcoma de Ewing, hepatoma, estromal gastrointestinal tumor o un tumor sólido de mama, renal, de próstata, colorrectal, de tiroides, de ovario, páncreas, pulmón, útero, tracto respiratorio, cerebro, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides o paratiroides.

#### Definiciones

35 "Alquilo" se refiere a una parte y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo halógeno sustituido alquilo y alcoxi, y puede ser de cadena lineal o ramificada. Un alquilo opcionalmente sustituido, alquenoilo o alquinoilo como se usa en el presente documento pueden estar opcionalmente halógenogenado (por ejemplo, CF<sub>3</sub>), o puede tener uno o más átomos de carbono que está sustituido o reemplazado por un heteroátomo, como NR, O o S (por ejemplo, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, alquiltioles, tioalcoxi, alquilaminas, etc).

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

45 "Heteroarilo" como se usa en el presente documento es como se definió para ariilo anteriormente, donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a piridilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzo furanilo, benzofuranilo, benzotiofeno, benzo [1,3] dioxol, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxa-zolyl, isoxazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, pirrolilo, isoquinolinilo, purinilo, tiazolilo, tetrazinilo, benzotiazolilo, oxadiazolilo, benzoxadiazolilo, etc.

50 Un "anillo carbocíclico" como se usa aquí se refiere a un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico condensado o puente de anillos policíclico que contiene átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con = O. Ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropileno, Cy clohexanona, etc.

Un "anillo heterocíclico" como se usa en el presente documento es como se define para un anillo carbocíclico anteriormente, en donde uno o más carbonos del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo heterocíclico

puede contener N, O, S, -N =, -S-, -S(O), -S(O)<sub>2</sub>- o -NR- donde R puede ser hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo protector. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, etc. Anillos heterocíclicos en la presente memoria pueden abarcar aminas bicíclicas y diaminas bicíclicas.

- 5 Como se usa en el presente documento, un átomo de H en cualquier grupo sustituyente (por ejemplo, CH<sub>2</sub>) abarca todas las variaciones isotópicas adecuadas, por ejemplo, H, 2H y 3H.

10 Como se usa en el presente documento un grupo saliente es un átomo (o un grupo de átomos) que se desplaza como una especie estable tomando con ella los electrones de enlace. Típicamente, el grupo saliente es un anión (por ejemplo, Cl<sup>-</sup>) o una molécula neutra (por ejemplo, H<sub>2</sub>O). Los grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, un halógeno, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo ariloxi, un grupo tosilo y un grupo ariltio. Los expertos en la técnica conocerán otros grupos salientes adecuados para uso en la presente invención.

15 Como se usa en este documento, un agente oxidante es un compuesto que transfiere átomos de oxígeno. agentes oxidantes comunes incluyen pero no se limitan a los percloratos, clorato, clorito, hipoclorito, yodo y otros halógenos, peróxidos, idus sulfox-, ácido persulfúrico, compuestos de cromo hexavalente, tales como ácidos crómicos y dicrómico y trióxido de cromo, clorocromato de piridinio (PCC), y cromato / compuestos dicromato, perboratos, etc. Los expertos en la técnica conocerán otros agentes oxidantes adecuados para su uso en la presente invención.

Como se usa en este documento, un agente de alquilación es un compuesto que transfiere un grupo alquilo, y abarca nucleófilo agentes alquilantes, agentes alquilantes electrófilos, agentes alquilantes radicales o agentes alquilantes carabina.

- 20 Tal como se usa en el presente documento, la hidrogenación se refiere a la reacción química que da lugar a la adición de hidrógeno. La hidrogenación se emplea generalmente para reducir o saturar un compuesto orgánico insaturado. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador, tal como metales del grupo del platino; hidrogenación no catalítica se lleva a cabo a altas temperaturas.

25 A menos que se indique lo contrario, cuando un sustituyente se considerará "opcionalmente sustituido", se entiende que la sustituyente es un grupo que puede estar sustituido con uno o más grupo (s) individual e independientemente seleccionado de, por ejemplo, un alquilo opcionalmente halógenogenado, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamina, alquiltio, alquinilo, amida, amino, mono INCLUYENDO in- - y di-sustituido amino grupos, arilo, ariloxi, ariltio, carbonilo, carbocíclico, ciano, cicloalquilo, halógeno, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, isocianato, isotiocianato, mercapto, nitro, O-carbamilo, N- carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, perhalógenoalquilo, perfluoroalquilo, sililo, sulfonilo, tiocarbonilo, tiocianato, trihalógenometanosulfonilo, y el compuestos protegidos de los mismos.

35 Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares como se usa en este documento, abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrado por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

40 El término "combinación farmacéutica", como se usa aquí, se refiere a un producto obtenido de la mezcla o combinación de ingredientes activos, e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija composición" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (1) y un co-agente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (1) y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los ingredientes activos en el cuerpo de la paciente. Este último también se aplica a terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

45 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará una respuesta biológica o médica en una célula, tejido, órgano, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico.

50 El término "administración" o "administración" del compuesto de que significa proporcionar un compuesto de la invención y profármacos de los mismos a un sujeto en necesidad de tratamiento.

55 Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida Cytoxan®; sulfonatos de alquilo, tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, ylenethiophosphoramida triethi- y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona);

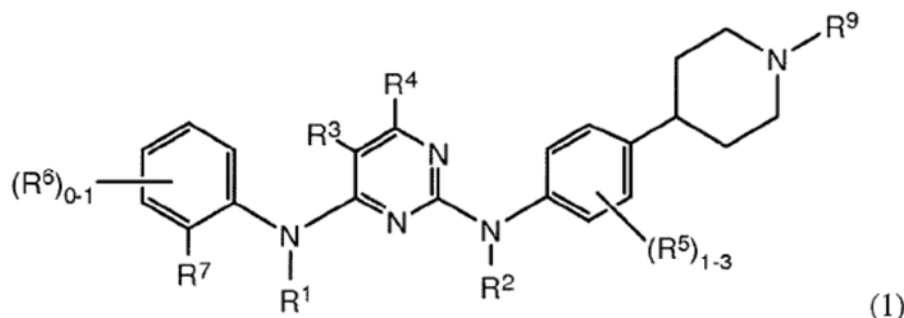
delta-9-tet- rahydrocannabinol (dronabinol, Marinol®); beta-lapachona; lapachol; colchicina; ácido betulínico; una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecan, CAMPTOSAR®), acetylcamptothecin, scopolectin, y 9-aminocamptotecina); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus adozelesina, carzelesina y bizelesina análogos sintéticos); podofilotoxina; ácido podofilínico; tenipósido; criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; esponjistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enedina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma11 y caliqueamicina omegall (véase, por ejemplo, Agnew, Chem Intl Ed Engl., 33:.. 183-186 (1994)); dinemicina, incluyendo dinemicina A; una esperamicina ; así como cromóforo neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos de enedina relacionada cromóforos), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomycin, carzinofilina, chromomycinis, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L- norleucina, doxorubicina Adriamycin (incluyendo morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina , quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptococos zocin, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterin, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxilfluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiofanol, mepitiofanol, testolcatona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; relleno de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomithine; acetato de eliptinio; una epitolona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidainine; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerine; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR.); razoxane; rizoxina; sizofuran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2 ', 2 "triclortrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verra- curin A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina (ELDISINE®, Fildesin®); dacarbazina; manomustina; mitobron- itol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ( "Ara-C"); tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® paclitaxel (Bristol-Myers Squibb Oncología, Princeton, NJ), ABRAXANE™ Cremophor libre, formulación de nanopartículas de albúmina de ingeniería de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) y docetaxel TAXOTERE® (Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia);. chlorambucil; gemcitabina (Gemzar®); 6-tioguanina; mercaptapurina; metotrexato; logs analógicas de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina (Velban®); platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina (Oncovin®); oxaliplatino; leucovovina; vinorelbina (Navelbine®); novantrona; edatrexato; daunomicina; aminación nopterin; ibandronato; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000 ; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina (XELODA®); sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores; así como combinaciones de dos o más de los anteriores como CHOP, una abreviación para una terapia combinada de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona y FOLFOX, una abreviatura de un régimen de tratamiento con oxaliplatino (ELOXA- TIN™) combinado con 5-FU y leucovovina.

Además, un "agente quimioterapéutico" pueden incluir agentes anti-hormonales que actúan para regular, reducir, bloquear, o inhibir los efectos de las hormonas que pueden promover el crecimiento del cáncer, y están a menudo en la forma de tratamiento sistémico cuerpo, o conjunto-. Pueden ser hormonas ellos mismos. Los ejemplos incluyen anti-estrógenos y moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM), incluyendo, por ejemplo, el tamoxifeno (incluyendo tamoxifeno Nolvadex®), Evista® raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y toremifeno Fareston®; gesterones anti-pro-; receptores de estrógenos abajo-reguladores (ERD); agentes que funcionan para suprimir o apagar los ovarios, por ejemplo, la hormona luteinizante (LHRH) agonistas de la hormona liberadora de como LLTPRON® y Eligard® acetato de leuprolida, acetato de goserelina, acetato de buserelina y tripterelin; otros anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida y bicalutamida; y los inhibidores de la aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4 (5) imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol MEGASE®, exemestano Aromasin®, formestanie, fadrozol, vorozol RIVISOR®, Femara letrozol, anastrozol y Arimidex. Además, dicha definición de agentes quimioterapéuticos incluye bifosfonatos como el clodronato (por ejemplo, Bonefos® o OSTAC®), DIDROCAL® etidronate, NE-58095, ZOMETAX® ácido zoledrónico / zoledronato, alendronato FOSAMAX®, Aredia® pamidronato, tiludronato Skelid® o risedronato Actonel®; así como troxacitabina (un 1,3-dioxolano nucleósido análogo de citosina); oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en las vías de señalización implicadas en la proliferación de células adherent, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf, H-Ras, y factor de crecimiento epidérmico receptor (EGF-R); vacunas tales como vacunas de vacunas y terapia génica THERATOPE®, por ejemplo, vacuna ALLOVEC- TIN®, vacuna LEUVECTIN®, y vacuna VAXID®; LURTOTECAN® topoisomerasa 1 inhibidor; ABARELIX® rmRH; ditosilato lapatinib (un inhibidor de ErbB-2 y EGFR dual de la tirosina quinasa de molécula pequeña también conocido como GW572016); y sales, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

Modos de llevar a cabo la invención

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

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



5

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo de C<sub>1-6</sub> o halógeno alquilo sustituido de C<sub>1-6</sub>

R<sup>3</sup> es halo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, o alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido por halo,

R<sup>4</sup> es H;

10 Alternativamente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos a pueden formar un anillo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos R<sup>10</sup> en el que R<sup>10</sup> es halógeno, fenilo alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido o NR<sub>2</sub>;

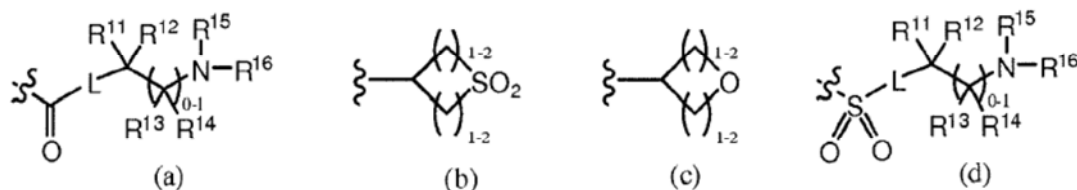
15 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupos halógeno, amino o hidroxilo; halógeno, nitro, ciano, CR(OR<sup>17</sup>)R<sup>17</sup>, OR<sup>17</sup>, NR(R<sup>17</sup>), CR(R<sup>17</sup>)NRR<sup>17</sup>

(CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Y, C(O)O<sub>0-1</sub>R<sup>17</sup>, C(O)NR(R<sup>17</sup>), C(O)CRR<sup>17</sup>-NR(R<sup>17</sup>), C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>17</sup>, C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>18</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>18</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Q(O)R<sup>18</sup>, S(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), o S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>;

20 R<sup>7</sup> es S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>19</sup>, S(O)<sub>2</sub>NRR<sup>20</sup> o C(O)NR(R<sup>20</sup>); en el que R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno sustituido C<sub>1-6</sub> alquilo o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

o R<sup>20</sup> es H; cada R<sup>9</sup> es independientemente -L-CR(OR<sup>17</sup>)-CtF<sub>(2t+1)</sub> donde t es 1-3; -L-C(O)-CR(R<sup>17</sup>)-NRR<sup>17</sup>, -L-C(O)-NR-(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NRR<sup>17</sup>, -LC(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, -LC(O)-(CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR-C(O)-R<sup>18</sup>, -LC(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>17</sup>, -LC(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>18</sup>,

25 (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup> o (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR-LC(O)R<sup>18</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), -L-S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup> o un radical seleccionado de la fórmula (a), (b), (c) o (d):



30 en el que R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan independientemente de H, o alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino o grupos hidroxilo; o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>15</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, o R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> junto con los átomos de carbono y / o nitrógeno a los que están unidos pueden formar un anillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente hasta 3 átomos o grupos seleccionados de C(O), N, O y S(O)<sub>0-2</sub>; L es (CR<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> o un enlace;

R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halógeno-sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>; o R<sup>17</sup> es H;

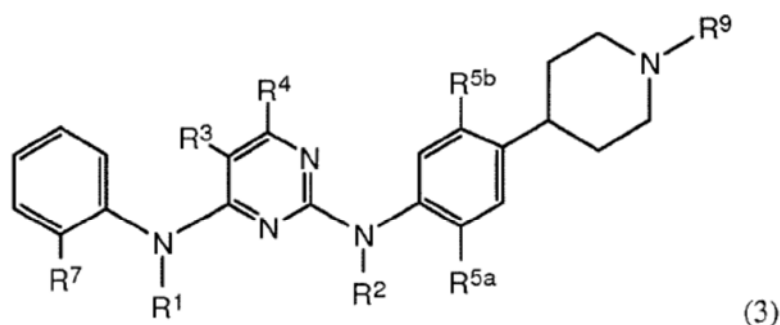
Y es un anillo carbocíclico C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>; o un heteroarilo de 5-10 miembros o 4-10 miembros de anillo heterocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R<sup>6</sup>;

5 cada R es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

p es 2-4; y

q es 0-4.

En algunos ejemplos, la invención provee un compuesto de Fórmula (3):



10 en la que R<sup>3</sup> es halógeno;

Alternativamente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos a pueden formar un anillo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos N, y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R<sup>10</sup>; R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son, independientemente, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno sustituido alquilo C<sub>1-6</sub> o C<sub>1-6</sub> halógeno sustituido alcoxi;

15 R<sup>7</sup> es S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>19</sup>;

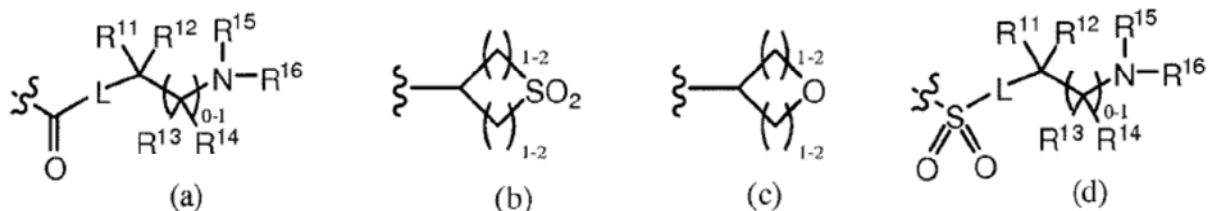
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>19</sup> son como se definen en la fórmula (1).

En formas de realización particulares En la fórmula anterior (3),

R<sup>5a</sup> es metilo o isopropilo;

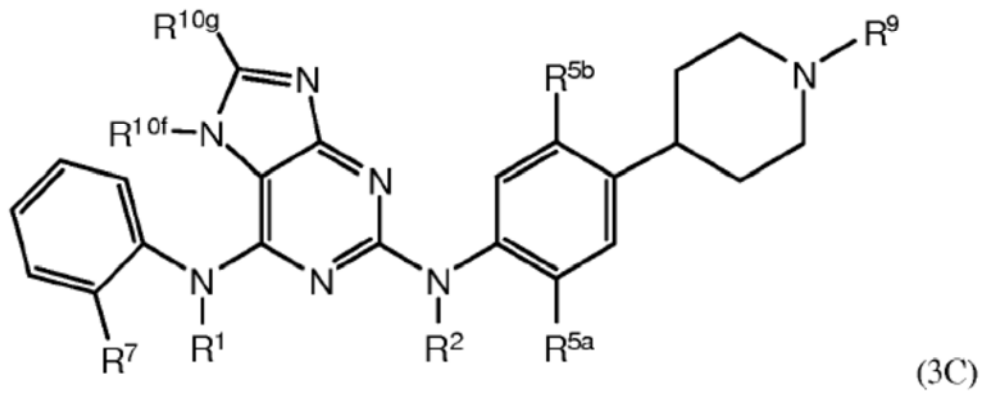
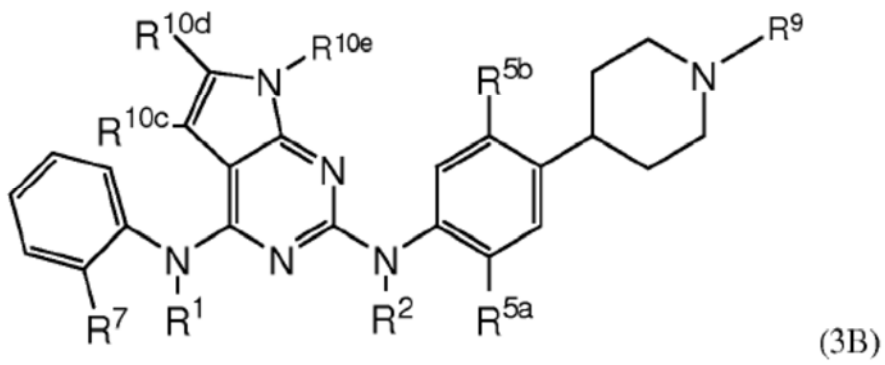
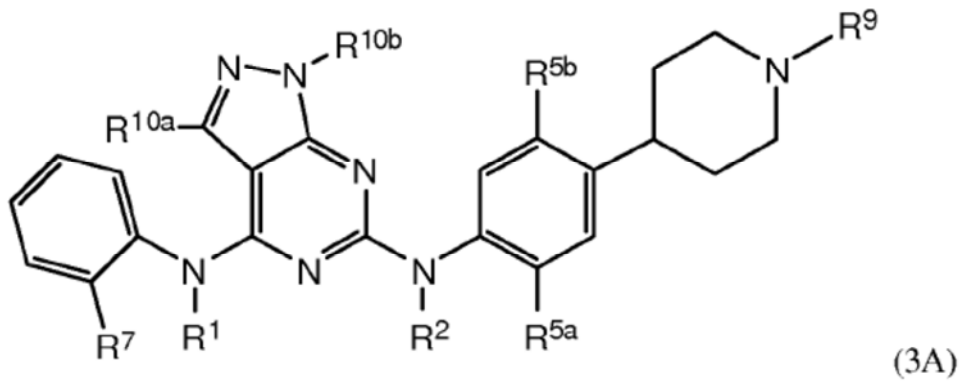
R<sup>5b</sup> es o metilo;

20 R<sup>9</sup> es -L-CR(OR<sup>17</sup>)-CtF<sub>(2t+1)</sub> donde t es 1-3; -LS(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), -L-S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup> o un radical seleccionado de la fórmula (a), (b), (c) o (d):

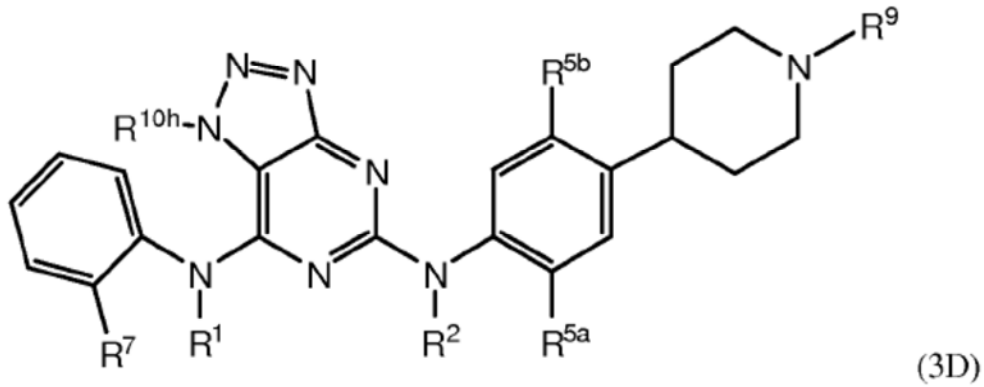


en el que R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, L y p son como se definen en la fórmula (1).

En otras realizaciones particulares, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (3A), (3B), (3C) o (3D):





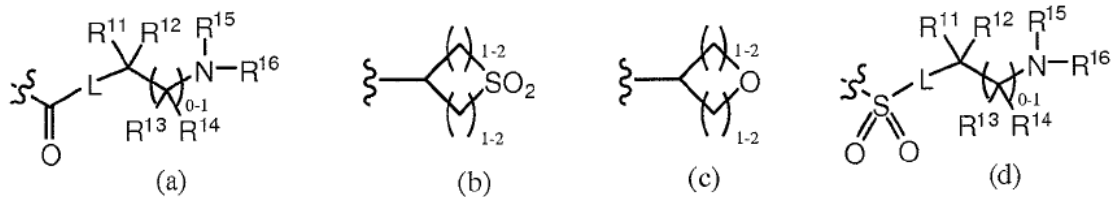


en donde R<sup>5a</sup> es metoxi o isopropoxi; R<sup>5b</sup> es metilo;

R<sup>10b</sup>, R<sup>10e</sup>, R<sup>10f</sup> y R<sup>10h</sup> son independientemente H o C<sub>1-6</sub> alquilo; R<sup>10a</sup>, R<sup>10c</sup>, R<sup>10d</sup> y R<sup>7g</sup> son independientemente H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sub>2</sub>, o un fenilo opcionalmente sustituido; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> y R son como se definen en la fórmula (1).

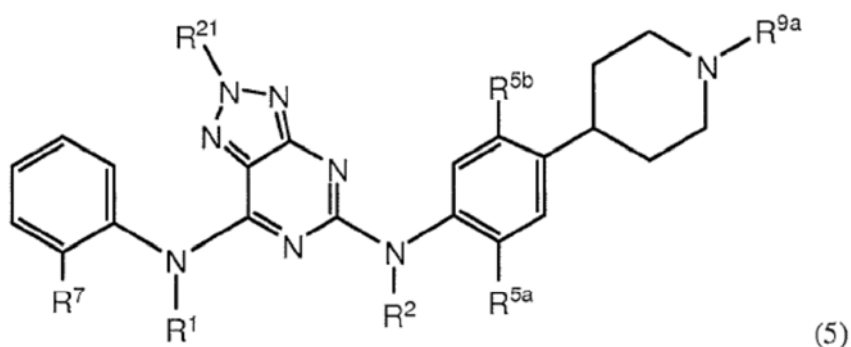
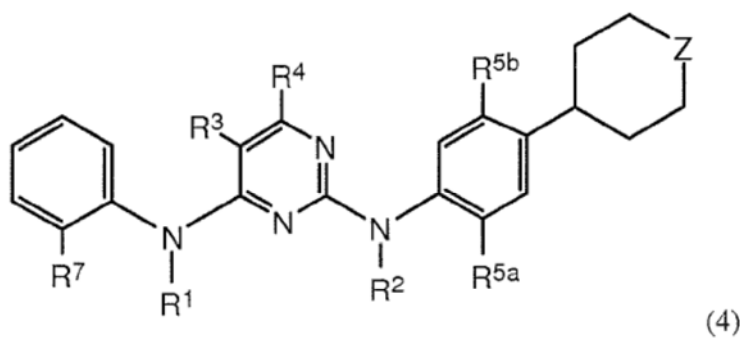
5

En cualquiera de las fórmulas anteriores (3A), (3B), (3C) o (3D), R<sup>9</sup> puede ser -L-CR(OR<sup>17</sup>)-CtF<sub>(2t+1)</sub> donde t es 1-3; -L-S(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), -LS(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup> o un radical seleccionado de la fórmula (a), (b), (c) o (d):



10 en el que R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, L y p son como se definen anteriormente; y R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> halógeno-sustituido; o R<sup>17</sup> es H.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (4) o (5):

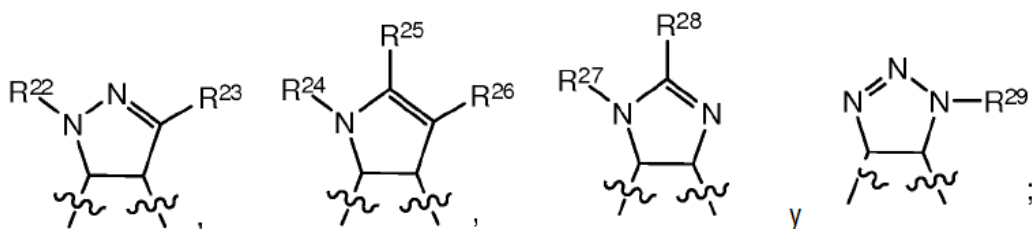


o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

Z es  $\text{NR}^{9a}$  o O;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o alquilo  $\text{C}_{1-6}$  halógeno sustituido;

- 5  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo



$\text{R}^{5a}$  y  $\text{R}^{5b}$  son, independientemente, halógeno, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , halógeno-sustituido alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o  $\text{C}_{1-6}$  halógeno alcoxi sustituido;

- 10  $\text{R}^7$  es  $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{19}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NRR}^{20}$  o  $\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{R}^{20})$ ; en el que  $\text{R}^{19}$  y  $\text{R}^{20}$  son independientemente alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o halógeno-sustituido alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; o  $\text{R}^{20}$  es H;

cada  $\text{R}^{9a}$  es, independientemente, H, un alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$  o alquino  $\text{C}_{2-6}$ ; -  $(\text{CR}^2)_p\text{-OR}^{17}$ , -  $\text{L-C}(\text{O})\text{-R}^{17}$ , -  $\text{C}(\text{O})\text{O-R}^{17}$  o -  $\text{L-C}(\text{O})\text{-NRR}^{17}$ ; en la que R y  $\text{R}^{17}$  junto con N en  $\text{NRR}^{17}$  pueden formar un anillo de 5-6 miembros que contiene opcionalmente O o S;

L es  $(\text{CR}^2)_{1-4}$  o un enlace;

- 15  $\text{R}^{17}$  y  $\text{R}^{18}$  son independientemente bencilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con halógeno, o cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  opcionalmente sustituido con alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o halógeno; o  $\text{R}^{17}$  es H;

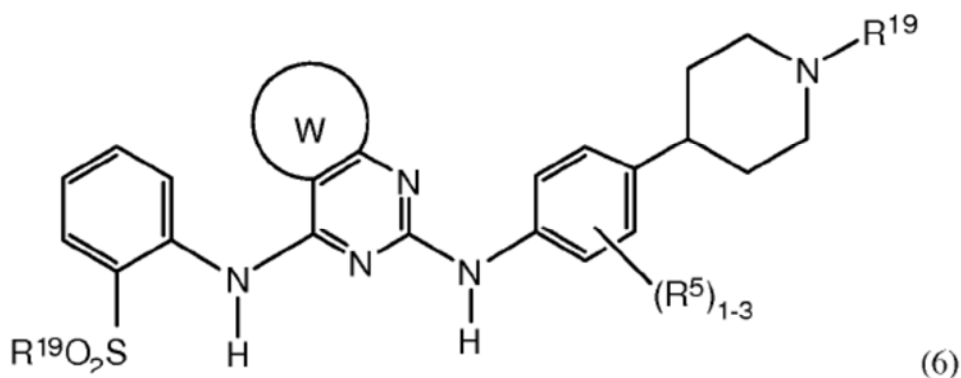
$\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{27}$  y  $\text{R}^{29}$  son independientemente H o  $\text{C}_{1-6}$  alquilo;

$R^{23}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  y  $R^{28}$  son independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NR_2$  o un halógeno;

cada R es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

p es 2-4; y proporcionado  $R^{22}$  y  $R^{23}$  no sean ambos H;  $R^{24}$ ,  $R^{25}$  y  $R^{26}$  no son todos H; y  $R^{27}$  y  $R^{28}$  no sean ambos H.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un método para sintetizar un compuesto que tiene la fórmula (6) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que W es un anillo de 5-6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno;

10  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alquino  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupos halógeno, amino o hidroxilo; halógeno, nitro, ciano,  $CR(OR^{17})R^{17}$ ,  $OR^{17}$ ,  $NR(R^{17})$ ,  $CR(R^{17})NRR^{17}$ ,  $(CR_2)_qY$ ,  $C(O)O_{0-1}R^{17}$ ,  $C(O)NR(R^{17})$ ,  $C(O)CRR^{17}-NR(R^{17})$ ,  $C(O)NR(CR_2)_pNR(R^{17})$ ,  $C(O)NR(CR_2)_pOR^{17}$ ,  $C(O)NR(CR_2)_pSR^{17}$ ,  $C(O)NR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{18}$ ,  $S(O)_{0-2}R^{18}$ ,  $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{17}$ ,  $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_qC(O)R^{18}$ ,  $S(O)_2NRR^{17}$ ,  $S(O)_2NR(CR_2)_pNR(R^{17})$ , o  $S(O)_2NR(CR_2)_pOR^{17}$ ;

$R^{17}$  y  $R^{18}$  son independientemente  $(CR_2)QY$  o alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alquino  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, amido, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo o Y; o  $R^{17}$  es H;

15  $R^{19}$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; y es un anillo carbocíclico  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-10}$ ; o un heteroarilo de 5-10 miembros o 4-10 miembros de anillo heterocíclico; cada uno de que está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos  $R^5$ ;

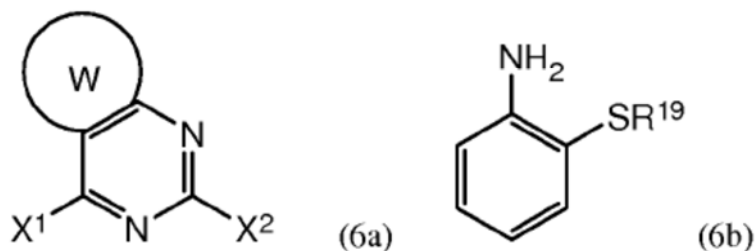
cada R es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

p es 2-4;

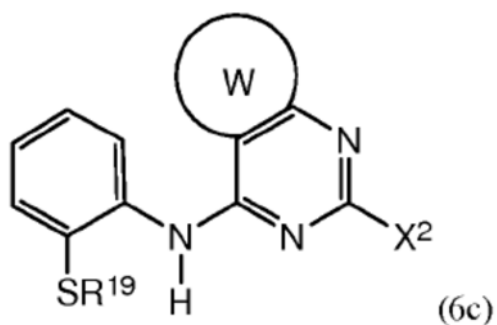
q es 0-4;

20 que comprende:

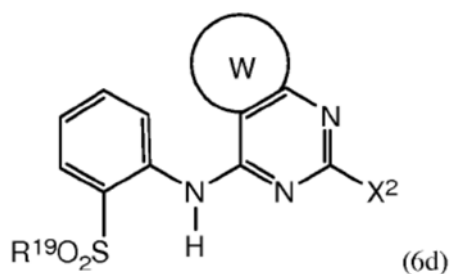
a) poner en contacto un reactivo de fórmula (6a) con un reactivo de fórmula (6b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en condiciones suficientes para formar un intermediario de fórmula (6c);

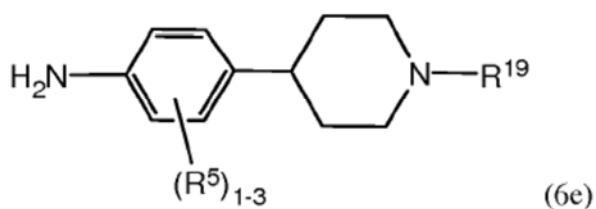


b) poner en contacto dicho compuesto intermediario de fórmula (6c) con un agente oxidante para formar un intermediario de fórmula (6d);



5 en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son un grupo saliente; y

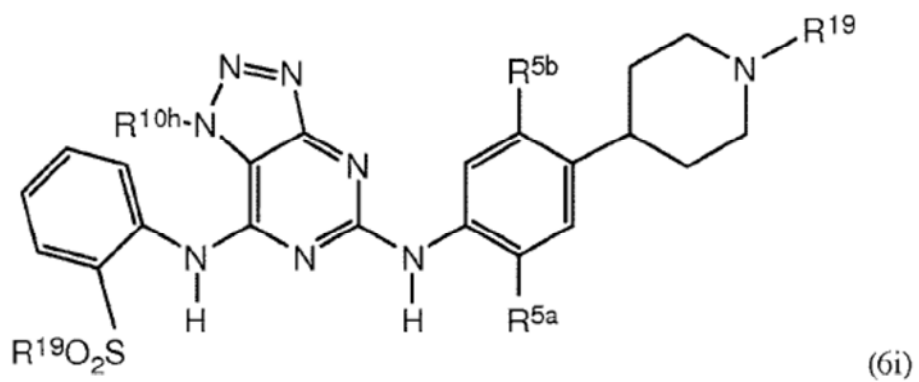
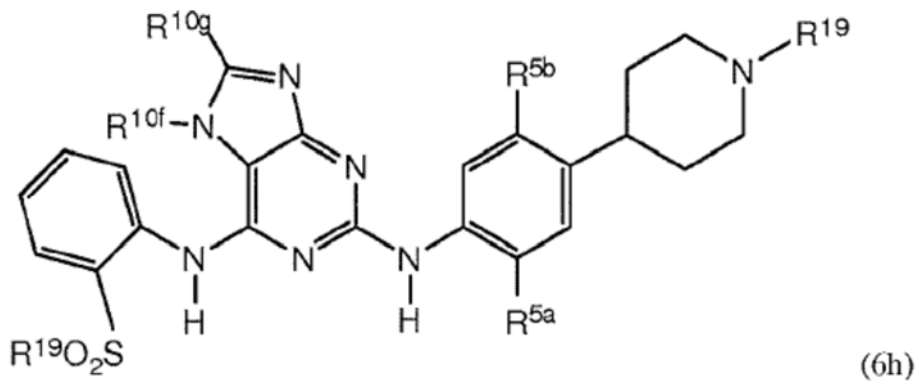
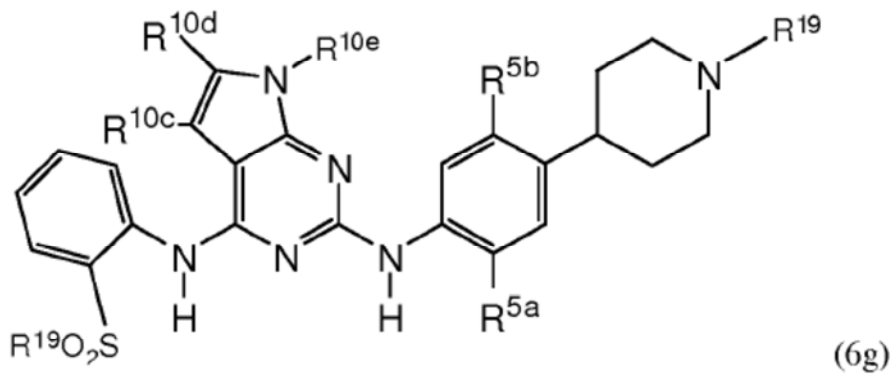
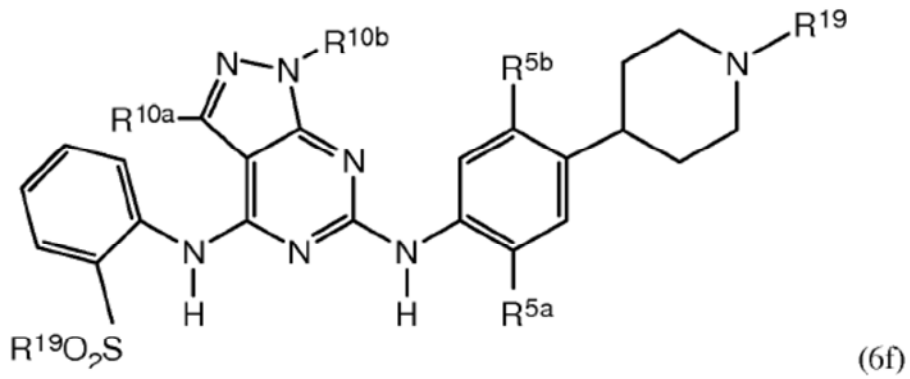
c) poner en contacto dicho compuesto intermediario de fórmula (6d) con un reactivo de fórmula (6e) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;



10 en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (6) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la invención proporciona un método de síntesis de un compuesto de fórmula (6f), (6g), (6h)

o (6i):



en donde R<sup>5a</sup> es metoxi o isopropoxi;

R<sup>5b</sup> es metilo; R<sup>10A</sup>, R<sup>10B</sup>, R<sup>10C</sup>, R<sup>10d</sup>, R<sup>10e</sup>, R<sup>10f</sup>, R<sup>10g</sup> y R<sup>10h</sup> son independientemente H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, halógeno, o un fenilo opcionalmente sustituido; y

cada R<sup>19</sup> es como se define en la fórmula (6) anterior.

5 En cada uno de la fórmula anterior, los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la (R) -, (S) -o (R, S). Los compuestos pueden así estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, por ejemplo, como enantiómeros o diastereómeros puros. La invención abarca además los posibles tautómeros de los compuestos de la invención.

10 Cualquier fórmula que figura en este documento también pretende representar formas no marcadas formas de los compuestos, así como etiquetados isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente memoria, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden

incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como 2H, 3H, 11C, 13C, 14C, 15N, 18F 31P, 32P, 35S, 36Cl, 125I, respectivamente .

15 La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se definen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que los isótopos radiactivos tales como 3H, 13C, y 14C, están presentes. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con, por ejemplo, 14C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo 2H o 3H), las técnicas de detección o de formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o emisión de fotón único tomografía computarizada (SPECT), incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En otros ejemplos, un 18F o compuesto marcado se pueden utilizar para PET o SPECT estudios. Las variaciones isotópicas de los compuestos tienen el potencial de cambiar el destino metabólico de un compuesto y / o crear pequeños cambios en las propiedades físicas, tales como la hidrofobicidad y similares. Las variaciones isotópicas también tienen el potencial de mejorar la eficacia y la seguridad, mejorar la biodisponibilidad y la vida media, alterar proteína de unión, el cambio biodistribución, aumentar la proporción de metabolitos activos y / o reducir la formación de metabolitos reactivos o tóxicos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más abajo sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

30 En cada uno de la fórmula anterior, cada resto opcionalmente sustituido puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>3-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente halógenado o que tiene opcionalmente un carbono que puede estar sustituido o sustituido con N, S, o, o una combinación de los mismos (por ejemplo, hidroxilo alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> C<sub>1-8</sub>alkoxil); halógeno, amino, amidino, C<sub>1-6</sub> alcoxi; hidroxilo, metilendioxi, carboxi; alquilcarbonilo C<sub>1-8</sub>; C<sub>1-8</sub> alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilo C<sub>1-8</sub>-carbamoil, sulfamoil, ciano, oxo, nitro, o un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo como se describió anteriormente.

#### Farmacología y Utilidad

40 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben propiedades farmacológicas valiosas cuando se prueban in vitro en ensayos de quinasa libres de células y en ensayos celulares, y por lo tanto son útiles como productos farmacéuticos.

45 En un aspecto, los compuestos de (1), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) o (5) puede inhibir la actividad de la tirosina quinasa de quinasa de linfoma anaplásico (ALK) y la proteína de fusión de NPM-ALK. Este proteína tirosina quinasa resultados de un gen fusión de nucleofosmin (MNP) y ALK, haciendo que la actividad de la proteína tirosina quinasa de ALK ligando independiente. NPM- ALK desempeña un papel clave en la transmisión de señal en un número de hematopoyético y otras células humanas que llevan a enfermedades hematológicas y neoplásicas, por ejemplo en el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) y linfomas no Hodgkin (NHL), específicamente en ALK + NHL o Alkomas, en los tumores inflamatorios myofibroblastic (IMT) y neuroblastomas. (Duyster et al. 2001 Oncogene 20, 5623 a 5637). Además de NPM-ALK, otras fusiones de genes se han identificado en hematológico humana y enfermedades neoplásicas; por ejemplo, TPM3-ALK (una fusión de tropomiosina no muscular con ALK).

50 La inhibición de la actividad de la tirosina cinasa ALK se puede demostrar utilizando métodos conocidos, por ejemplo usando el dominio de quinasa recombinante de la ALK en analogía al ensayo de cinasa VEGF-R descrito en J. Wood et al. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). En general, los ensayos in vitro de la enzima utilizando GST-ALK de la proteína tirosina quinasa se realizan en placas de 96 pocillos como un ensayo de unión de filtro en 20 mM Tris HCl, pH = 7,5, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, 0,1 µCi / ensayo (= 30 ml) [γ-33P] -ATP, ATP 2 mM, 3 mg / ml de poli (Glu, Tyr 4: 1) Poli-EY (Sigma P-0275), 1% DMSO, 25 ng enzima ALK. Los ensayos se incubaron durante

10 min a temperatura ambiente. Las reacciones se terminan mediante la adición de 50 ml de 125 mM EDTA, y la mezcla de reacción se transfiere a una placa Multiscreen MAIP (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.), previamente mojado con metanol, y rehidratada por 5 min con H<sub>2</sub>O. Tras el lavado (0,5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), las placas se contaron en un contador de centelleo líquido. Los valores de CI<sub>50</sub> se calculan por análisis de regresión lineal de la inhibición porcentual.

Los compuestos de (1), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) o (5) puede inhibir potentemente el crecimiento de NPM-ALK humana exceso de células que expresan BaF3 murinas (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Alemania). La expresión de NPM-ALK se puede conseguir mediante la transfección de la línea celular BaF<sub>3</sub> con un vector de expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI, EE.UU.) que codifica NPM-ALK y posterior selección de células resistentes a G418. Las células BaF3 no infectadas transacciones dependen de IL-3 para la supervivencia celular. Por el contrario, NPM-ALK que expresa células BaF<sub>3</sub> (llamado BaF<sub>3</sub>-NPM-ALK de aquí en adelante) puede proliferar en ausencia de IL-3 debido a que obtienen señal proliferativa a través de NPM-ALK quinasa; supuestos inhibidores de la cinasa NPM-ALK, por tanto, la abolición de la señal de crecimiento y pueden dar lugar a una actividad antiproliferativa. La actividad antiproliferativa de inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK sin embargo se puede superar mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. Un sistema celular análogo usando FLT3 quinasa también se ha descrito (véase, E Weisberg et al Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)).

La actividad inhibidora de los compuestos de la invención se puede determinar como sigue. En general, las células BaF<sub>3</sub>-NPM-ALK (15.000 / placa de microtitulación también) se transfieren a placas de microtitulación de 96 pozos. Los compuestos de ensayo disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO) se añaden en una serie de concentraciones (serie de dilución) de tal manera que la concentración final de DMSO no es mayor de 1% (v / v). Después de la adición, las placas se incuban durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin compuesto de prueba son capaces de someterse a dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF<sub>3</sub>-NPM-ALK es medida por medio de YOPRO™ tinción [T Idziorek et al. J. Immunol. Métodos; 185: 249-258 (1995)]: 25 ml de lisis tampón que comprende citrato de sodio 20 mM, pH 4,0, cloruro sódico 26,8 mM, 0,4% de NP40, EDTA 20 mM y se añade 20 mM a cada pocillo. La lisis celular se completa en 60 min a temperatura ambiente y la cantidad total de YOPRO™ unido al ADN se determina por medición usando el Cytofluor II lector 96 pocillos (PerSeptive Biosystems) con los siguientes parámetros: excitación (nm) 485/20 y emisión (nm) 530/25.

Los valores de IC<sub>50</sub> se pueden determinar por un sistema asistido por computador usando la fórmula:

$$IC_{50} = [(ABS_{test} - ABS_{start}) / (ABS_{control} - ABS_{start})] \times 100. \text{ (ABS = absorption)}$$

El valor de CI<sub>50</sub> en aquellos experimentos se expresa como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que resulta en un conteo celular que es 50% menor que el obtenido utilizando el control sin inhibidor. Los compuestos de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, pueden exhibir propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como se indica por los ensayos in vitro descritos en esta solicitud. En general, los compuestos de la invención tienen valores de IC<sub>50</sub> de 1 nM a 10 mM. En algunos ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de IC<sub>50</sub> de 1 nM a 5 mM, o más particularmente de 1 nM a 1 mM. En aún otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de CI<sub>50</sub> de menos de 1 nM o más de 10 mM. Los compuestos de la invención pueden mostrar un porcentaje de inhibición mayor que 50%, o en otras formas de realización, pueden presentar un porcentaje de inhibición mayor que alrededor de 70%, frente a ALK en 10 mM.

La acción antiproliferativa de los compuestos de la invención también se puede determinar en la línea celular de linfoma KARPAS-299 humana (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania, descrito en WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002)) utilizando la misma metodología descrita anteriormente para la línea celular BaF<sub>3</sub>-NPM-ALK. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden exhibir actividad inhibitoria con una CI<sub>50</sub> en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 mM. La acción de los compuestos de la invención en la autofosforilación del ALK se puede determinar en la línea celular de linfoma KARPAS-299 humana por medio de una inmunotransferencia como se describe en WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002).

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden inhibir la Quinasa de Adhesión Focal (FAK), y pueden ser útiles como productos farmacéuticos para el tratamiento de condiciones causadas por un mal funcionamiento de las cascadas de las señales conectadas con FAK, como en el tratamiento de tumores particulares. La inhibición de la señalización de FAK endógenos en la motilidad reducida, y en algunos casos induce la muerte celular. Por otra parte, la mejora de la señalización de FAK por la expresión exógena aumenta la motilidad celular. Además, la FAK se sobreexpresa en los cánceres epiteliales, mesenquimales, tiroides y próstata invasivos y metastásicos. En consecuencia, un inhibidor de FAK es probable que sea un fármaco para el crecimiento antitumoral y la metástasis. Los compuestos de la invención pueden por lo tanto ser útiles para prevenir y / o tratar un vertebrado, y más particularmente un mamífero, afectado por una enfermedad neoplásica, en tumor de mama en particular, cáncer del

intestino (colon y recto), cáncer de estómago y cáncer de ovario y de próstata, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado, melanoma, tumor de vejiga y cáncer de cabeza y cuello.

5 La relación entre la inhibición de FAK y la inmuno-sistema se describe, por ejemplo, en G. A. van Seventer et al., Eur. J. Immunol. 2001, 31, 1417-1427. Por lo tanto, los compuestos de la invención son, por ejemplo, útil para prevenir y / o tratar un vertebrado, y más particularmente un mamífero, afectado por trastornos del sistema inmunológico, enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, mastocitos y / o eosinófilos por ejemplo rechazo agudo o crónico de órgano o tejido de xenoinjertos, la aterosclerosis, la oclusión vascular debido a lesión vascular tal como angioplastia, restenosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del SNC tales como enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica; 10 cáncer; enfermedades infecciosas como el SIDA; shock séptico o síndrome de distrés respiratorio del adulto, la isquemia lesión de fusión / reperfusión, por ejemplo, infarto de miocardio, ictus, isquemia intestinal, insuficiencia renal o hemorragia de choque o shock traumático.

15 En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden inhibir la proteína de cadena asociada al zeta 70 (ZAP-70). ZAP-70 de la proteína tirosina interacción quinasa de los agentes de la invención se puede demostrar, por ejemplo, por su capacidad para prevenir la fosforilación de LAT-11 (conector para la activación de células T) por ZAP-70 de la proteína tirosina quinasa humana en solución acuosa. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles para la prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades en las que la inhibición de ZAP-70 juega un papel importante.

20 Los compuestos de la invención también pueden inhibir la insulina como receptor del factor de crecimiento 1 (IGF-1R), y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades de IGF-1 R mediada. Ejemplos de IGF-1R enfermedades mediadas por incluyen, pero no se limitan a proliferativa enfermedades, tales como tumores, por ejemplo de mama, renal, de próstata, colorrectal, de tiroides, de ovario, páncreas, neuronal, pulmón, uterino y tumores gastrointestinales, así como osteosarcomas y melanomas. La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad tirosina quinasa de IGF-1R se puede demostrar usando una captura celular por el método ELISA. En este ensayo, se determina la actividad de los compuestos de la invención contra (IGF-1) 25 autofosforilación inducida de la IGF-1R.

30 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento y / o prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes (tipo I y II) y los trastornos asociados con el mismo, las enfermedades respiratorias tales como asma o lesión inflamatoria del hígado, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades mediadas inmunológicamente, enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas (tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis de contacto irritante y adicionalmente dermatitis tous eczema-, 35 dermatitis seborreica), S enfermedades inflamatorias de los ojos, por ejemplo, Sjogren de síndrome, queratoconjuntivitis o uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona:

- (1) un compuesto de la invención para uso como un producto farmacéutico;
- (2) un compuesto de la invención para uso como un inhibidor de ALK, inhibidor de FAK, ZAP-70 inhibidor y / o un inhibidor de IGF-1R, por ejemplo para su uso en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas aquí 40 anteriormente;
- (3) una composición farmacéutica, por ejemplo, para su uso en cualquiera de las indicaciones en el presente documento antes establecidos, que comprende un compuesto de la invención como ingrediente activo junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente uno o más aceptables;
- (4) una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el mismo para su uso en el tratamiento de cualquier indicación particular expuesta aquí anteriormente, en un sujeto en 45 necesidad del mismo.
- (5) el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la que ALK, FAK, ZAP-70 y / o IGF-1R activación juega un papel o está implicado;
- 50 (6) el compuesto como se ha definido anteriormente en (4) el tratamiento comprende la co-administración, por ejemplo concomitantemente o en

secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más drogas



sustancias, más sustancia de fármaco que es útil en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas aquí anteriormente dicho;

5 (7) una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una o más sustancias más medicamentos, de ser útil en cualquiera de las indicaciones particulares establecidas aquí-inbefore dijo más sustancia de fármaco;

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

(9) el uso según (8), en el que la enfermedad a ser tratada se selecciona de linfoma anaplásico de células grandes, linfomas no Hodgkin, tumores miofibroblásticos inflamatorios, neuroblastomas y enfermedades neoplásicas;

10 (10) el uso según (8) o (9), en el que el compuesto es o una sal farmacéuticamente aceptable; sal de uno cualquiera de los ejemplos;

15 (11) una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal pharmaceutically aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de la quinasa de linfoma anaplásico, especialmente una enfermedad seleccionada del linfoma anaplásico de células grandes, linfomas no de Hodgkin, tumores miofibroblásticos inflamatorios, tomas neuroblas- y enfermedades neoplásicas.

#### Administración y composiciones farmacéuticas

20 En general, los compuestos de la invención se administraran en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores conocidos por los expertos normales en la técnica. Por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunológico, la dosis requerida variará también dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar y el efecto deseado.

25 En general, los resultados satisfactorios se indican para ser obtenidos sistémicamente en dosis diarias de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg por peso corporal, o particularmente, de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Un indicado diario de dosificación en el mamífero más grande, por ejemplo, los seres humanos, pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2000 mg, o más particularmente, desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada y formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de ca. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional; por ejemplo, por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas; parenteralmente, por ejemplo, en forma de inyectable soluciones o suspensiones; o tópicamente, por ejemplo, en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio.

35 La composición farmacéutica que tiene un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal pharmaceuticamente aceptable, en asociación con el portador o diluyente puede ser manufacturados de una manera convencional mediante la mezcla, granulación, recubrimiento por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, disolución o liofilización. Por ejemplo, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con al menos un vehículo farmacéutico o diluyente aceptable pueden fabricarse de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. formas de dosificación unitaria para la administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa.

45 En una realización, las composiciones farmacéuticas son soluciones del ingrediente activo, incluyendo suspensiones o dispersiones, tales como soluciones acuosas isotónicas. En el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un vehículo tal como manitol, dispersiones o suspensiones se pueden hacer antes de uso. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y / o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión y / o tampones osmótica. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a antioxidantes tales como ácido ascórbico, o microbicidas, tales como ácido sórbico o ácido benzoico.

50 Las soluciones o suspensiones pueden comprender además agentes para aumentar la viscosidad, incluyendo, pero no limitando a, sodio carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona, gelatinas, o solubilizantes, por ejemplo, Tween 80 (polioxietileno (20) sorbitán mono-oleato).

Las suspensiones en aceite pueden comprender el componente de aceite vegetal, sintético, o aceites semi-sintéticos habituales para propósitos de inyección. Los ejemplos incluyen ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen el componente, un ácido graso de cadena larga, ácido que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, o en algunas realizaciones, de 12 a 22 átomos de carbono. Ésteres de ácidos grasos líquidos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o los correspondientes ácidos insaturados, por ejemplo ácido oleico, ácido elaídico, ácido erúcico, ácido brasídico y ácido linoleico, y si se desea, pueden contener antioxidantes, por ejemplo vitamina E, 3-caroteno o 3,5-di-terc-butil-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ésteres de ácidos grasos puede tener seis átomos de carbono y puede ser monovalente o polivalente, por ejemplo un mono-, di- o trivalente, alcohol. Los componentes de alcohol adecuados incluyen, pero no se limitan a metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o los isómeros de los mismos; glicol y glicerol.

Otros ésteres de ácidos grasos adecuados incluyen, pero no se limitan etil-oleato, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, LABRAFIL® M 2375, (glicerol polioxietileno), LABRAFIL® M 1944 CS (glicéridos poliglicolizados no saturados preparados por alcoholólisis de aceite de semilla de albaricoque y que comprenden glicéridos y éster de polietilenglicol), Labrasol™ (satis- glicéridos poliglicolizados Unom preparados por alcoholólisis de TCM y que comprende glicéridos y éster de polietilenglicol; todos disponibles de GaKefosse, Francia), y / o Miglyol 812 (triglicérido de ácidos grasos saturados de longitud de cadena C8 a C12 de Hüls AG, Alemania), y aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, almendra aceite, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja o aceite de cacahuete.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con uno o más portadores sólidos, y si se desea, granulando la mezcla resultante y procesando la mezcla o los gránulos por la inclusión de excipientes adicionales, a forma de comprimidos o núcleos de comprimidos.

Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a cargas, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o fosfatos sorbitol, preparaciones de celulosa, y / o calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato de calcio, y también aglutinantes, tales como almidones, por ejemplo maíz, trigo, arroz o almidón de patata, metilcelulosa, metilcelulosa y propil hidroxilasa, carboximetilcelulosa de sodio, y / o polivinilpirrolidona, y / o, si se desea, disgregantes, tales como los almidones antes mencionados, carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio; excipientes adicionales incluyen acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como magnesio o estearato de calcio, y / o polietilenglicol, o derivados de los mismos.

Los núcleos de comprimidos se pueden proporcionar con revestimientos adecuados, opcionalmente entéricos, revestimientos mediante el uso de, entre otras cosas, soluciones de azúcar concentrados que pueden comprender: goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y / o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en adecuados disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

Colorantes o pigmentos pueden añadirse a los comprimidos o revestimientos de comprimidos, por ejemplo para fines de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral también pueden incluir cápsulas duras que comprenden gelatina o cápsulas blandas selladas que comprenden gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con cargas, tales como almidón de maíz, aglutinantes y / o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo puede ser disuelto o suspendido en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de ácidos grasos de etileno o propilenglicol, a los cuales los estabilizadores y detergentes se puede añadir también, por ejemplo del sorbitán polioxietileno tipo éster de ácido graso.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral pueden comprender soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo de una sal soluble en agua, o suspensiones para inyección acuosas que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y / o dextrano, y, si se desea, estabilizantes. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en la forma de un liofilizado y puede ser hecho en una solución antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados. Se usan soluciones como, por ejemplo, para la administración parenteral también se puede emplear como soluciones de infusión. La

fabricación de preparaciones inyectables se lleva a cabo usualmente bajo condiciones estériles, como es el llenado, por ejemplo, en ampollas o viales y el sellado de los contenedores.

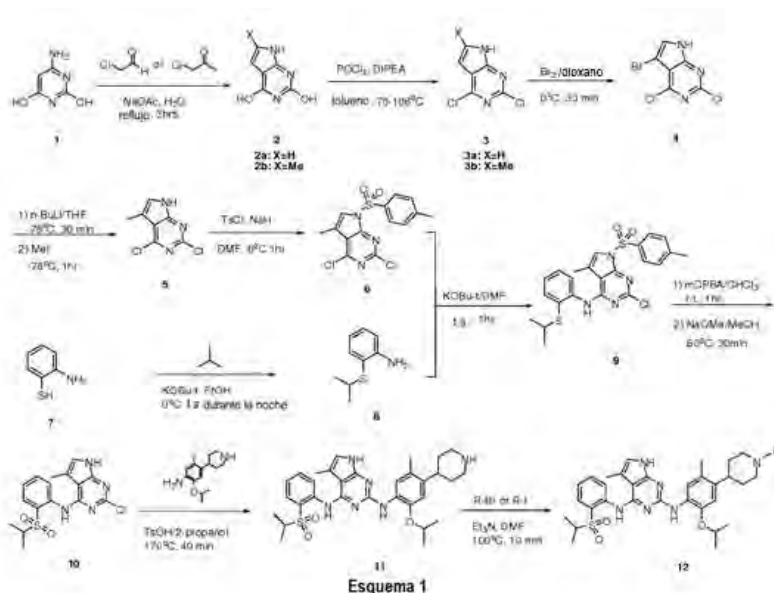
5 Los compuestos de la invención se pueden administrar como el único ingrediente activo, o junto con otros fármacos útiles contra las enfermedades neoplásicas o útiles en regímenes inmunomoduladores. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar de acuerdo con la invención en combinación con composiciones farmacéuticas eficaces en diversas enfermedades como se ha descrito anteriormente, por ejemplo con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino platino, vincristina, vinblastina, etopósido, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib, o imatinib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus o everolimus, corticosteroides, por ejemplo, prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, antimaláricos, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, micofenolato, 15-desoxiespergualina, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, I CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, CTLA41g.

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

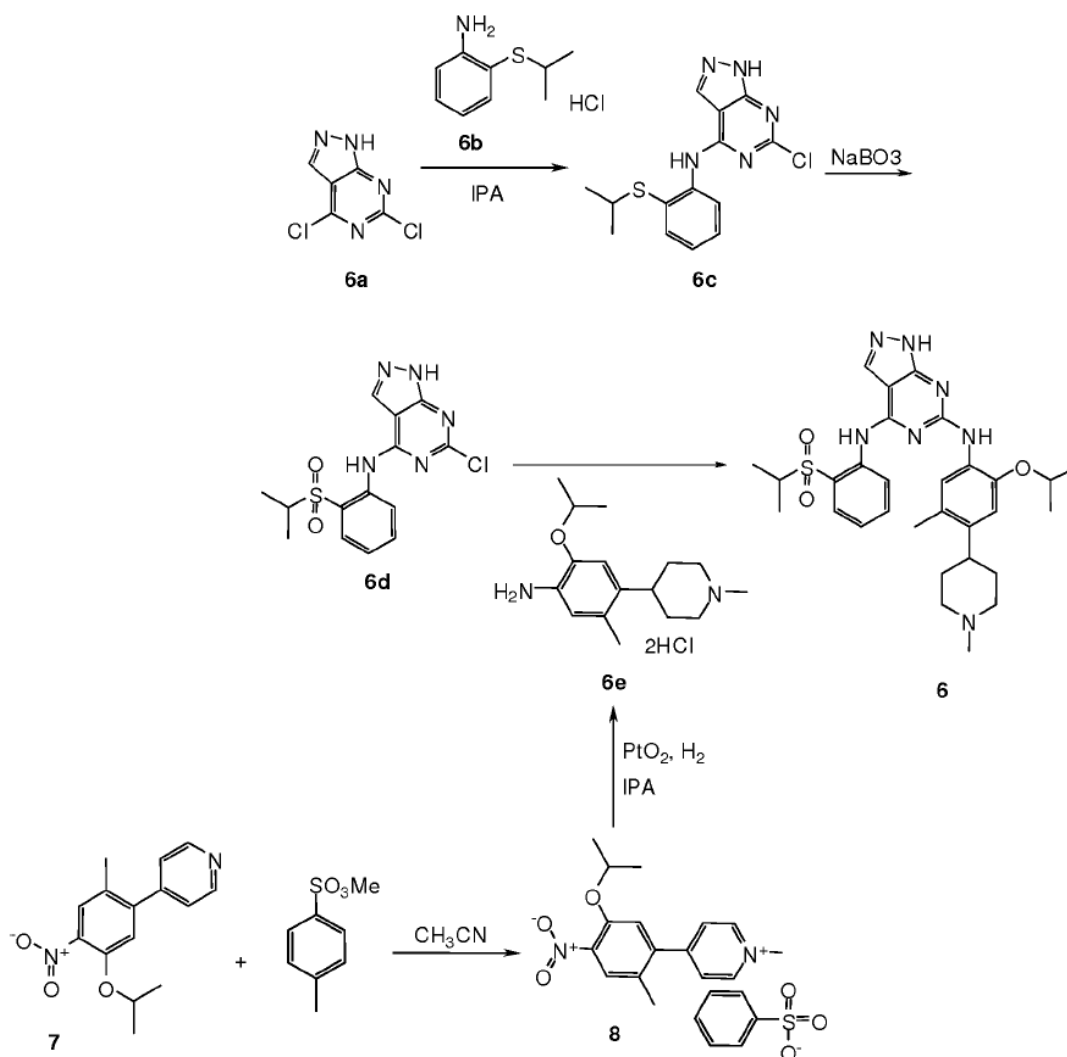
20 Procedimientos para preparar los compuestos de la invención

Los procedimientos generales para preparar compuestos de la invención se describen en los ejemplos, infra. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo hidroxilo, amino, imino, tiol o grupos carboxi, cuando éstos se desean en el producto final, pueden ser protegidos para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden ser utilizados de acuerdo con la práctica estándar (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

En algunos ejemplos, los compuestos que tienen la fórmula (1) se puede preparar siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en el Esquema 1:



Los compuestos que tienen la fórmula (6) también se pueden preparar siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en el Esquema 2.



Esquema 2

- 5 Los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el disolvente usado para la cristalización (presente como solvatos). Las sales se pueden convertir usualmente a compuestos en forma libre, por ejemplo, por tratamiento con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos alcalinos, carbonatos de metal, o hidróxidos de metales alcalinos, tales como carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Un compuesto de la
- 10 invención en una forma de sal de adición de base puede convertirse en el ácido libre correspondiente por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.). En vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, cualquier referencia a los compuestos libres ha de entenderse que se refiere también a las sales correspondientes, según sea apropiado.
- 15 Las sales de los compuestos de la invención con un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida per se. sales de adición de ácido de los compuestos de (1), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) o (5) puede así ser obtenido por tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se pueden formar, por ejemplo, como sales de adición de ácido, con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de (1), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) o (5)
- 20 con un átomo de nitrógeno básico.

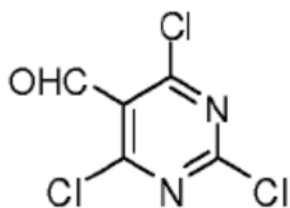
- Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos de halógenos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos sulfámico carboxílico, fosfórico, sulfónico o, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4 aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, metano-o ácido etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico ácido, ácido bencenosulfónico, 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, 2-, 3-o 4 metilbenzenesul ácido sulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, N ácido ciclohexilsulfámico, N-metil-, N-etil-o ácido N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico. Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en la forma de preparativos farmacéuticos).
- 15 Los compuestos de la invención en forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de compuestos de la invención por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) de 0 a 80 ° C.
- 20 Derivados de profármacos de los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos de forma ordinaria por expertos en la técnica (por ejemplo, para más detalles véase Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos adecuados se pueden preparar por reacción de un compuesto no derivatizado de la invención con un agente adecuado de carbamitación (por ejemplo, 1,1-acyloxyalkylcarbanochloridate, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).
- 25 Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos de forma ordinaria por expertos en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en TW Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", tercera edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.
- 30 Los compuestos de la invención puede prepararse como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, o mediante el uso de los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar por cristalización fraccionada, cromatografía, o mediante técnicas de separación / resolución basadas en diferencias en solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no daría lugar a racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica puede encontrarse en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.
- 40 En resumen, los compuestos de la invención se pueden preparar por un proceso como se describe en los Ejemplos; y
- (A) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (B) convertir opcionalmente una forma de sal de un compuesto de la invención a una forma no salina;
- 45 (C) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (D) convertir opcionalmente una forma de N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;
- (E) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- 50 (F) convertir opcionalmente un compuesto no derivatizado de la invención en un derivado profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (G) convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivatizada.

En la medida en la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o pueden prepararse análogamente a métodos conocidos en la técnica o como se describe en los Ejemplos más adelante. Un experto en la técnica apreciará que las transformaciones anteriores son sólo representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que otros métodos bien conocidos de manera similar se pueden utilizar. La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, por los siguientes y ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la invención

#### Preparación de los Intermediarios

##### Intermediario 1

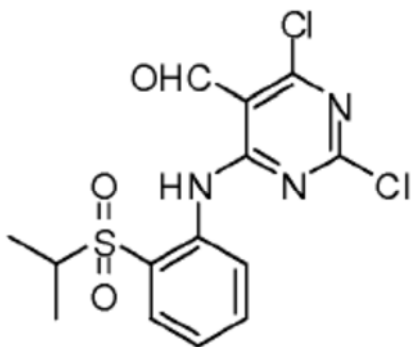
##### 2,4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído



Se añadió ácido barbitúrico (5,0 g, 39,1 mmol) a una solución agitada de  $\text{POCl}_3$  (23,5 ml, 252 mmol) y DMF (3 ml, 38,8 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 h, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El exceso de  $\text{POCl}_3$  se eliminó a vacío, y el material viscoso resultante fue cuidadosamente vertido sobre hielo triturado (150 g). El precipitado de color marrón pálido se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar 2,4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído.

##### Intermediario 2

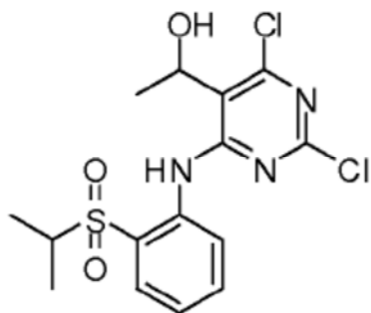
##### 2,4-dicloro-6-(2-(isopropil sulfonil fenil amino) pirimidina-5-carbaldehído



A una solución previamente agitada de 2,4,6-tricloropirimidina-5-carbaldehído (5,0 g, 23,8 mmol) en DCM (50 ml) se añadió 2-(sulfonilo de isopropilo) anilina (9,5 g, 47,6 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante la noche. El sólido se separó por filtración, y el filtrado se concentró en vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM / Acetato de etilo / hexano: 15/15/70) para dar 2,4 dicloro 6 -2- (isopropil sulfonil) fenilamino) pirimidina-5-carbaldehído. MS (ES +): 374,0 (MH +).

##### 25 Intermediario 3

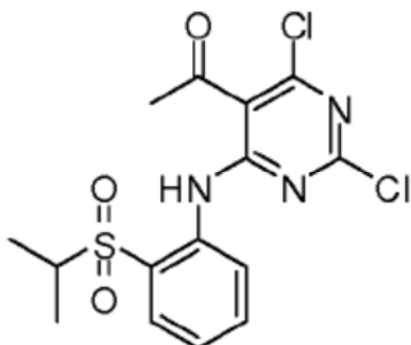
##### 1-(2,4-dicloro-6-(2-(isopropil sulfonil amino fenil) pirimidin-5-il) etanol



- 5 A la solución de (2- (isopropilsulfonyl) fenilamino) pirimidin-5-carbaldehído-6- 2,4-dicloro (797 mg, 2,14 mmol) en THF (10 ml) se añadió bromuro de metil magnesio (3,0 M en éter dietílico, 6,4 ml, 19,3 mmol) a -78 ° C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado a 0 ° C, y se repartió entre Acetato de etilo (30 ml x 2) y salmuera (10 ml x 2). Los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a vacío, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Acetato de etilo / hexano: 30/70) para dar 1- (2,4-dicloro-6- (2- (isopropilsulfonyl) fenilamino) pirimidin-5-il) etanol. MS (ES +): 390,0 (MH +).

Intermediario 4

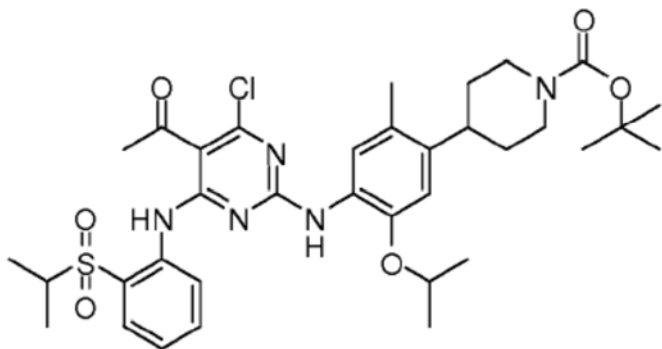
- 10 1- (2,4-dicloro-6- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) pirimidin-5-il) etanona



- 15 A la solución de 1-(2,4-dicloro-6-(2-(isopropil sulfonil) amino fenil) pirimidin-5-il) etanol (580 mg, 1,49 mmol) en DCM (30 ml) se añadió PDC (561 mg, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una membrana de gel de sílice, y la membrana se lavó con 1 L de DCM. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar 1-(2,4-dicloro-6-(2-(isopropil sulfonil) amino fenil) pirimidin-5-il) etanona como un sólido amarillo pálido. MS (ES +): 388,0 (MH +).

Intermediario 5

Acido Terc-butílico 4- (4- (5-acetil-4-cloro-6- (2- (isopropil sulfonil) fenilamino) piridin-2-ilamino) -5-isopropil-2-metilfenil) piperidin-1-carboxilato

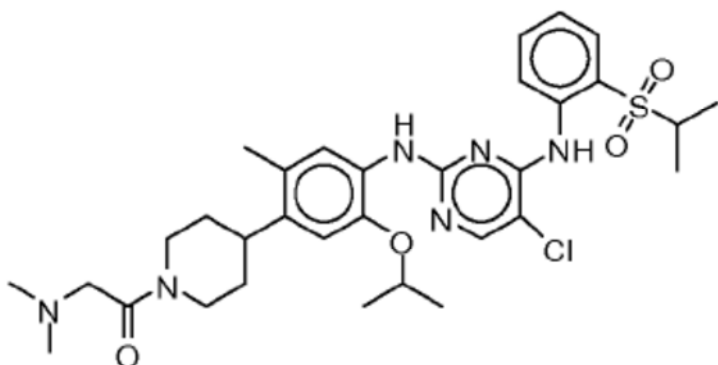


- 5 A una solución de 1-(2,4-dicloro-6-(2-(isopropil sulfonil)aminofenil)pirimidin5il) etanona (113 mg, 0,29 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió terc-butil 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de metilo (203 mg, 0,58 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 30 min. La reacción se concentró a vacío, seguido de purificación por cromatografía en gel de sílice (Acetato de etilo / hexano: 3/7) para dar 4-(4-(5-acetil-4-cloro-6-(2-(iso-propilo sulfonil) fenilamino) piridin-2-ilamino) -5-isopropoxi-2-metilfenil) piperidin-1-carboxilato de metilo. MS (ES +): 700,3 (MH +).

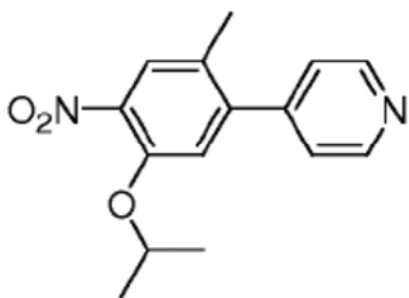
Preparación de compuestos finales

#### Ejemplo 1

- 10 1-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropil sulfonil) amino fenil) amino pirimidin-2-il) -5-isopropil-2-metilfenil) piperidin-1-il) -2-(dimetilamino) etanona (1)



4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil) piridina

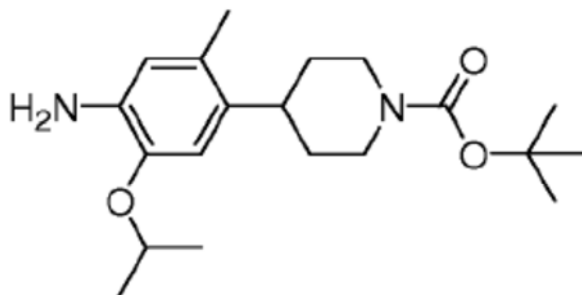


- 15 El ácido 4-piridinborónico (147 mg, 1,20 mmol, 1,1 equivalentes) se disolvió en una mezcla 2:1 v/v de dioxano y H<sub>2</sub>O (15 ml) y se burbujó N<sub>2</sub> a través durante 5 minutos. Tris (dibenciliden acetona) dipaladio (0) (100 mg, 0,109 mmol, 0,1 equivalente), 2-diciclohexilfosfino-2 '6'-dimetoxi bifenilo (112 mg, 0,272 mmol, 0,25 equivalente.), 1-cloro-5-isopropoxi 2-metil-4-nitro-benceno (250 mg, 1,09 mmol, 1,0 equivalente.) Y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (462 mg, 2,18 mmol, 2,0



equivalente.) Se añadieron bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. El recipiente de reacción se selló y se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH acuoso 1 N (dos veces). A continuación se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de hexano a acetato de etilo 30% en hexano) para dar 4- (5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil) piperidina como un sólido de color marrón: ESMS m / z 273,1 (M + H +).

4- éster terc-butílico del ácido (4-amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil) -piperidin-1-carboxílico



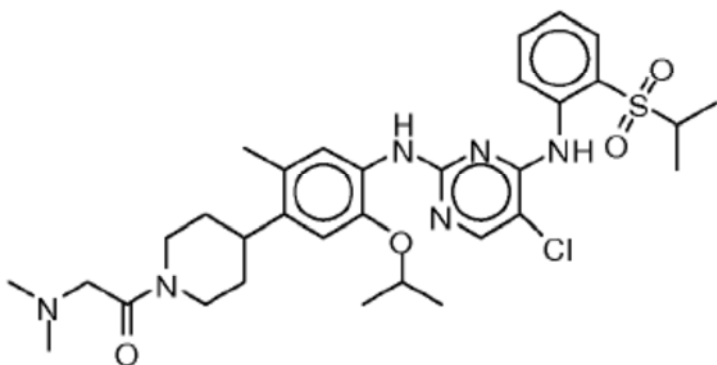
4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil) piperidina de la etapa anterior (438 mg, 1,61 mmol) disuelto en ácido acético (30 ml) se trató con TFA (0,24 ml, 3,22 mmol) y PtO<sub>2</sub> (176 mg, 40% w / w). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en 1 atm. de H<sub>2</sub> durante 36 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH acuoso 1 N (dos veces). A continuación se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. Después de la concentración, el producto bruto (391 mg) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (30 ml). Se añade TEA (0,44 ml, 3,15, 2 equivalente.) seguido de Boc<sub>2</sub>O (344 mg, 1,57 equivalente, 1 equivalente.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de hexano a acetato de etilo 30% en hexano) para dar 4- (4-amino- 5-isopropoxi-2-metil-fenil) éster terc-butílico del ácido piperidin-1-carboxílico en forma de una espuma pegajosa: ESMS m / z 293,1 (M- tBu + H) +.

Los pasos 4 y 5: 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil) éster terc-butílico -piperidin-1-carboxílico (170 mg, 0,488 mmol) de la etapa anterior, (2,5-dicloro-pirimidin-4-il) - [2- (propano-2-sulfonil) -fenil] -amina (169 mg, 0,488 mmol, 1 equivalente), Xantphos (28 mg, 0,049 mmol, 0,1 equivalente), acetato de paladio (5,5 mg, 0,024 mmol, 0,05 equivalente.), y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (477 mg, 1,46 mmol, 3 equivalente) se disolvieron en THF anhidro (6 ml). N<sub>2</sub> se burbujea a través de la reacción mezcla durante 5 minutos y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 20 minutos.

La reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de hexano a acetato de etilo 30% en hexano) para dar 4- (4- {5-cloro-4-[2- (propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-yl amino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-acido carboxílico tertbutil ester, en forma de una película amarilla. ESMS m / z 658,3 (M + H +)

Este producto (105 mg, 0,160 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y se trató con TFA (3 ml). Después de 45 minutos, la reacción se concentró al vacío 1 N de HCl en Et<sub>2</sub>O (5 ml x 2) se añadieron para hacer que la sal de HCl para precipitar el producto. El disolvente se eliminó por decantación. La resultante 5-Cloro-N<sub>2</sub>-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N<sub>4</sub>-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-di-amina se secó a alto vacío, hasta la generación de un polvo de color blanco: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + rastrear D<sub>2</sub>O) δ 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 3,49-3,32 (M, 3H), 3,10-2,91 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,89-1,77 (m, 4H), 1,22 (d, 6H), 1,13 (d, 6H); ESMS m / z 558,1 (M + H +).

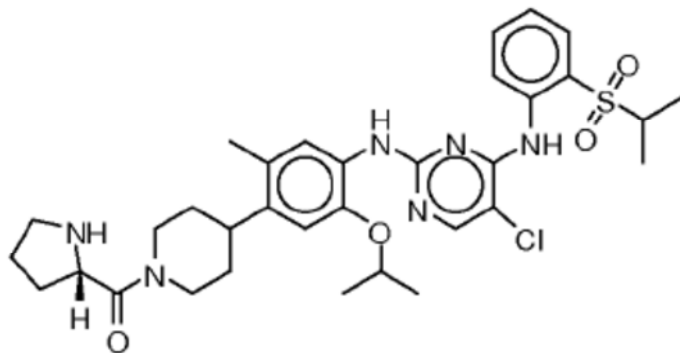
1-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-il amino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il) -2-(dimetilamino) etanona



- 5 Preparado de acuerdo con el método mediante la sustitución de N6-(2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) N4-(2-(sulfonil)fenil)isopropil) -1H-pirazol [3 , 4-d] pirimidina-4,6-diamina con 5-cloro-N2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) N4- (2- (sulfonil isopropílico ) fenil) pirimidina-2,4-diamina. Se obtuvo el producto. MS (ES +): 643,28 (M + 1) +.

### Ejemplo 2

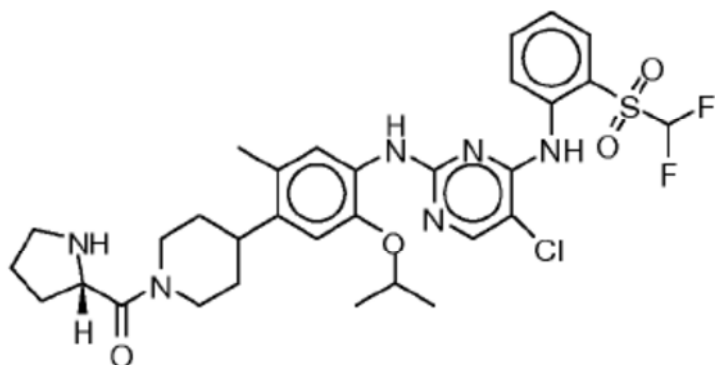
(S)-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino-5-isopropoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il) (pirrolidin-2-il) metanona (7)



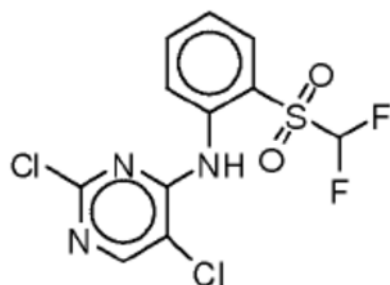
- 10 Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1 mediante la sustitución de N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) N4- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina con 5-cloro-N2- (2-isopropoxi-5-me- Thyl-4- (piperidin-4-il) fenil) N4- (2- ( sulfonilo isopropil) fenil) pirimidina-2,4-diamina y la sustitución de 2- (dimetilamino) acetil clorhidrato de cloruro de (hidrocloruro de cloruro de S) -pirrolidina-2-carbonilo. Se obtuvo un producto. MS (ES +): 655,28 (M + 1).

### 15 Ejemplo 3

(S) - (4- (4- (4-5-cloro (2- (sulfonil) fenilamina difluorometil) piridin-2-ilamino) -5-isopropil-2-metilfenil) piperidin-1-il) (pirrolidin-2-il) metanona (8)

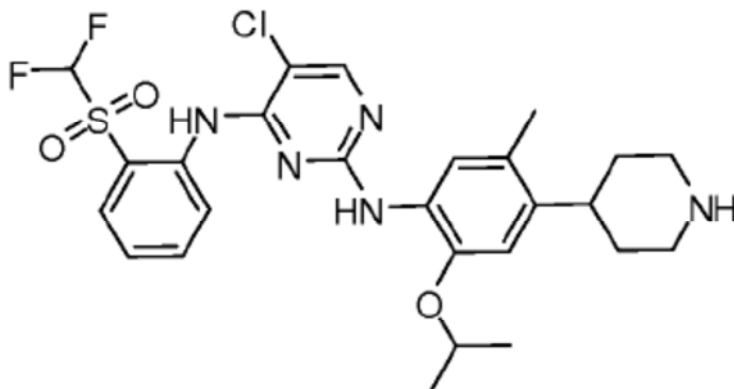


2,5-dicloro-N- (2- (difluorometil sulfonil) fenil) pirimidin-4-amina



- 5 A una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (1 mmol) y 2- anilina (sulfonil difluorometil) (1 mmol) en 10 ml de DMF se añadió hidruro de sodio (2 mmol) a 0°C. Después de que la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a 50°C durante 1 hora. El producto se obtuvo después de una la cromatografía rápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9: 1),. MS (ES +): 353,96 (M + 1) +.

5-cloro-N 4- (2- (difluorometil sulfonil) fenil) -N2- (-5-metil-4- 2-isopropoxi (piperidin-4-il) fenil) pirimidina-2,4-di- amina

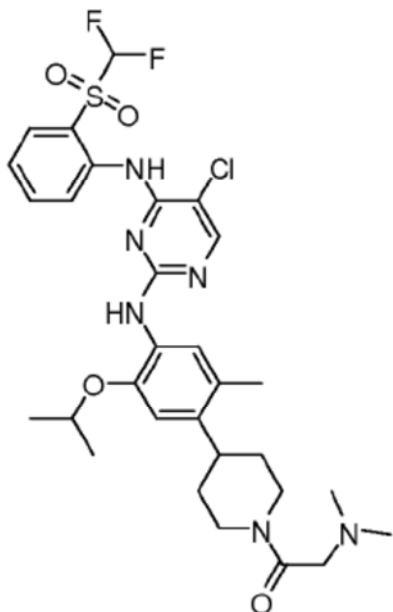


- 10 A una suspensión de 2,5-dicloro-N- (2- (difluorometil sulfonil) fenil) pirimidin-4-amina (0,5 mmol) en 1 ml de isopropanol, se añadió 2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) anilina (0,5 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,5 mmol). La suspensión se agitó a 150°C durante 3 horas. Después de la elaboración se hizo una cromatografía preparative por HPLC, se obtuvo el producto. SRA (ES +): 566,17 (M + 1) +

(S) - (4- (4- (5-cloro-4- (2- (sulfonil difluorometil) fenilamino) piridin-2-ilamino) -5-isopropoxi-2-metilfenil) piperidin-1-il) (pirrolidin-2-il) metanona

- 15 Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1 mediante la sustitución de N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-ilfenil) N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) - 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina con 5-cloro-N4- (2- (difluorometilsulfonil) fenil) -N2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin -4-il) fenil) pirimidina-2,4-diamina y reemplazando 2- (dimetilamino) clorhidrato de cloruro de acetilo con (S) -pirrolidina-2-carbonilo clorhidrato de cloruro de acetilo, se obtuvo el producto. MS (ES +): 663,23 (M + 1) +.

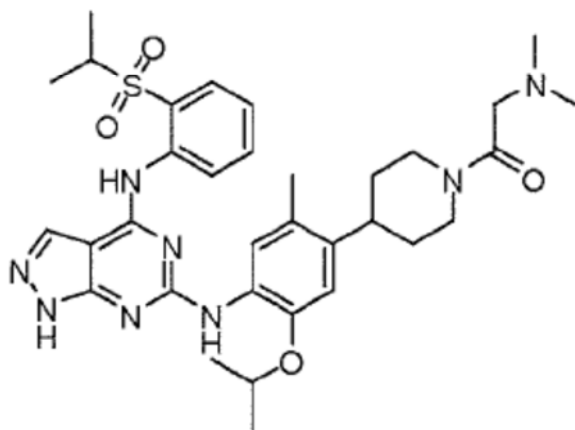
- 20 1-(4- (4- (5-cloro-4- (2- (difluorometil sulfonil) amino fenil) piridin-2-ilamino) -5-isopropoxi-2-metilfenil) piperidin-1-il)-2- (dimetilamino) etanona



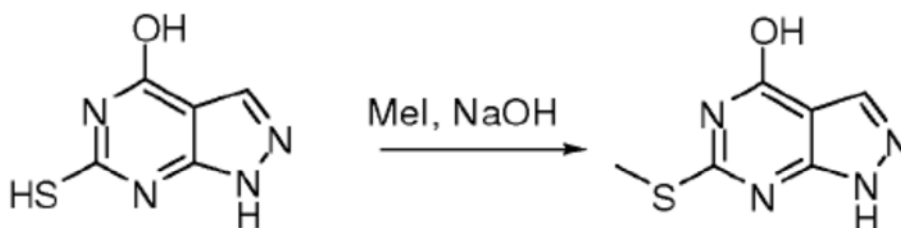
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1 mediante la sustitución de N6-(2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) -N 4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -1H-pirazolo [ 3,4-d] pirimidina-4,6-diamina con 5-cloro-N 4- (2- (difluorometil sulfonil) fenil) -N2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il ) fenil) pirimidina-2,4-diamina, se obtuvo el producto. MS (ES +): 651,23 (M + 1) +.

#### Ejemplo 4

2-(dimetilamino)-1-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il amino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) etanona (21)

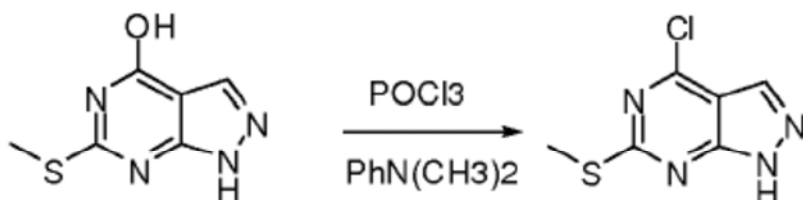


10 4-hidroxi-6-metil mercapto pirazolo [3,4-d] pirimidina



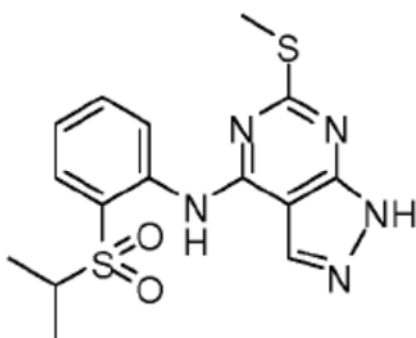
- 5 4-hidroxi-6-mercapto-pirazolo [3,4-d] pirimidina (14 g) se disolvió en una solución de hidróxido de sodio (10 g) en agua (300 ml). La solución se enfrió a 5 ° C y se agitó con de yoduro de metilo (12 g). Después de 15-20 minutos se carbonizó la solución, se filtró y se acidificó con ácido acético para dar el producto crudo. Recristalización en ácido dió el producto deseado MS (ES +): 183,0 (M + 1) +.

4-cloro-6-metil mercapto pirazolo [3,4-d] pirimidina



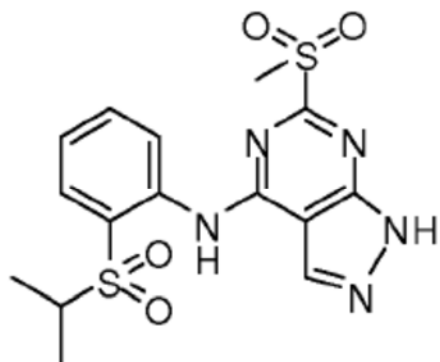
- 10 A 40 ml de oxiclورو de fósforo y dimetilaniлина (3 ml) se añadió 2,2 g de hidroxi-metil- 4-mercapto pirazolo [3,4-d] pirimidina en bruto. La solución se calentó a reflujo durante 30-60 minutos hasta que todo el sólido se haya disuelto; el exceso de fósforo se eliminó a presión reducida. El residuo siruposo se vertió con agitación vigorosa sobre una mezcla de agua con hielo. Después de diez minutos, la solución acuosa se extrajo con éter. La solución de éter se lavó con agua fría y se seca con sulfato de sodio anhidro. La reacción se filtró y el éter se eliminó a presión para dar el producto. 211,0 (M + 1) +.

N- (2- (isopropil sulfonil fenil) -6- (metiltio) -1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amina



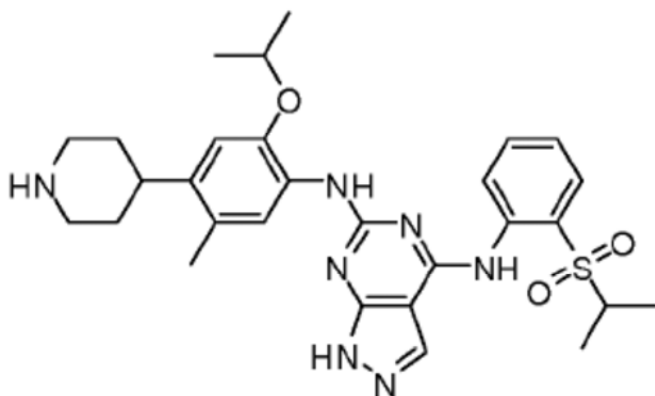
- 15 Una solución de 4-cloro-6-metil mercapto pirazolo [3,4-d] pirimidina (10 mmol) y 2- (N, N-dimetil sulfonil) anilina (10 mmol) en 100 ml de isopropanol se agitó a reflujo por 1 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 35 trietilamina (12 mmol) a la mezcla de reacción, después la solución se calentó a reflujo durante media hora. El producto se obtuvo después de una la cromatografía rápida (hexano / Acetato de etilo 4: 1), se obtuvo el producto. 364,08 (M + 1) +.
- 20

N- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -6- (metilsulfonil) -1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amina

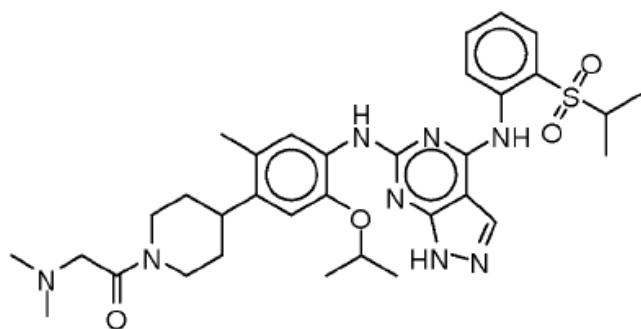


- 5 A una solución de N-(2-(sulfonil isopropil) fenil)-6-(tiometil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amina (1 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano, se añadió MCPBA (3 mmol) a 0°C. Después de que la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, el producto se obtuvo por cromatografía rápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9:1). MS (ES +): 396,07 (M + 1) +.

N-(2-(isopropoxil sulfonil)fenil)-6-(metilsulfonil) 1 H-pirazolo [3,4-d] pirimidina 4,6-diamina



- 10 A una suspensión de N-(2-(sulfonil isopropil) fenil)-6-(metilsulfonil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amina (0,5 mmol) en 1 ml de isopropanol, se añadió 2-(5-metil-4-(isopropoxi (piperidin-4-il) anilina (0,5 mmol) y ácido 4 metil benzenesulfónico (0,5 mmol). La suspensión se agitó a 150°C durante 3 horas. Después se pasó por cromatografía preparativa HPLC, se obtuvo el producto final. 1H RMN (Cdc13, 400 MHz) delta 8,74-8,77 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 3,71-3,74 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 1H), 2,78-2,97 (m, 6H), 2,28-2,33 (m, 5H), 1,95-1,98 (m, 2H), 1,39-1,41 (d, 6H), 1,33 a 1,35 (d, 6H); MS (ES +): 578,28 (M + 1) +.
- 15 2-(dimetilamino)-1-(4-(5-isopropoxi-4-(2-(isopropil sulfonil) amino fenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6 no-ilami)-2-metilfenil) piperidin-1-il) etanona

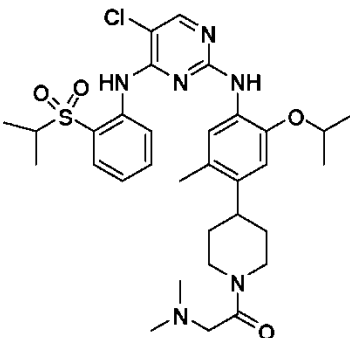
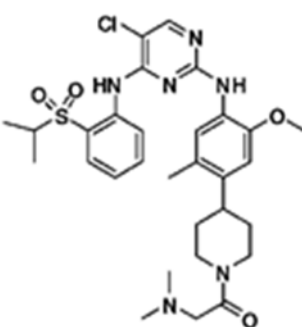


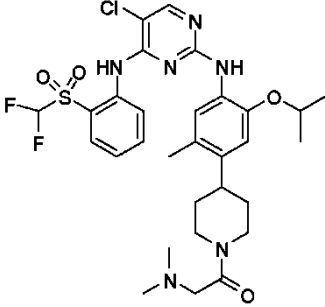
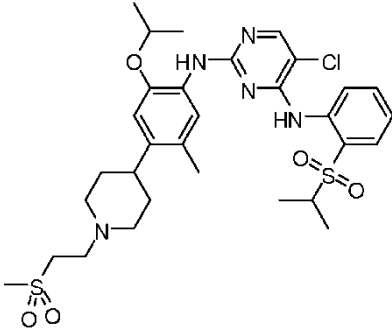
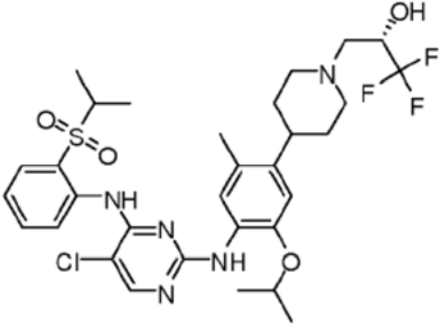
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il) fenil)-N4-(2-(sulfonil isopropil) fenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina (56 mg) se disolvió en 3 ml de diclorometano. La solución se enfrió a 5°C y 2-(dimetilamino)hidrocloruro

cloruro de acetilo (24 mg) fue adicionado a la solución seguido de trietilamina (15 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Después se pasa por Cromatografía Líquida preparativa LC-MS, se obtiene el producto final. MS (ES +): 649,32 (M + 1) +.

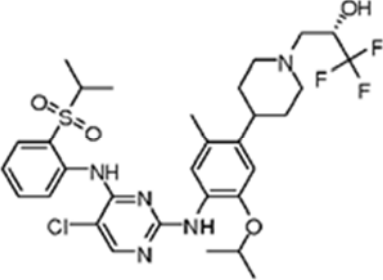
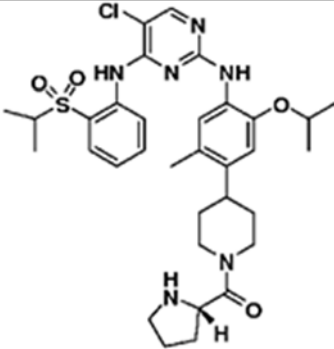
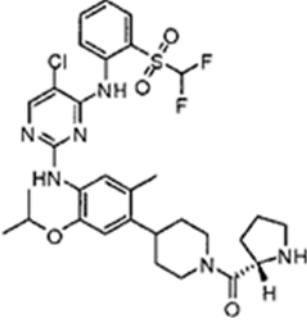
5 Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores (intermedios y compuestos finales), con los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos de Fórmula I, como se identifica en la Tabla 1

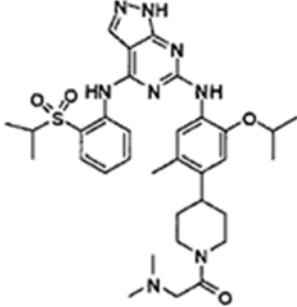
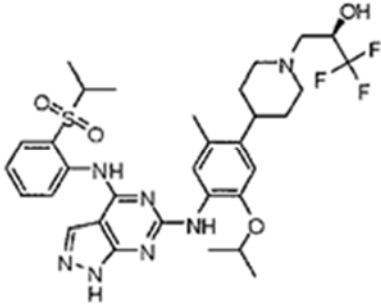
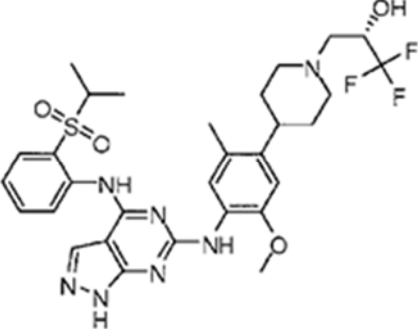
Tabla 1

	Estructura	Datos Físicos	
		<sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO-d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (mM)
1	 <p>1- (4- (4- (5-cloro-4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) pirimidin-2-il amino) -5- isopropil-2-metilfenil) piperidin-1-il) -2- (dimetilamino) etanona</p>	MS (ES+): 643.2 (M+1)+.	0.026
2	 <p>1- (4- (4- (5-cloro-4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) amino pirimidin-2-il) -5- metoxi-2-metilfenil) piperidin-1-il) -2- (dimetilamino) etanona</p>	MS (ES+): 615.2 (M+1)+.	0.008

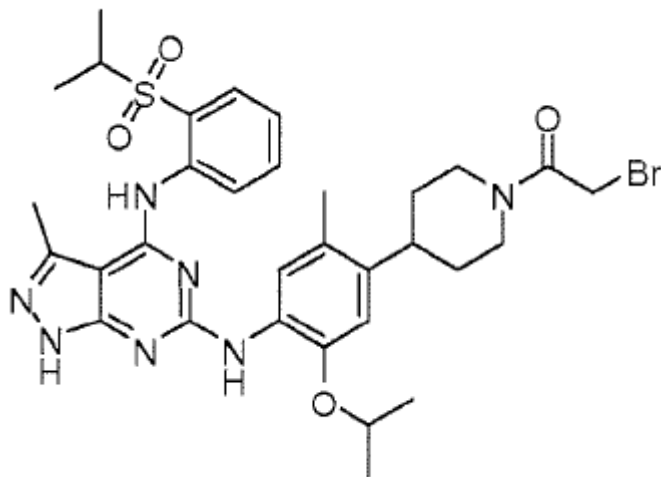
	Estructura	Datos Físicos	
3	 <p data-bbox="264 797 1114 853">1- (4- (4- (5-cloro-4- (2- (difluorometil sulfonil) amino) fenil) pirimidin-2-il amino) - 5-isopropil-2-metilfenil) piperidin-1-il) -2- (dimetilamino) etanona</p>	<sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO-d6) y / o MS (m/z) MS (ES+): 651.1 (M+1)+.	ALK IC50 (mM) 0.077
4	 <p data-bbox="260 1317 1114 1373">5-cloro-N 2- (2-isopropil-5-metil-4- (1-(2-(metilsulfonil) etil) piperidin-4-il) fenil) -N 4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) pirimidina-2,4-diamina</p>	MS (ES+): 664.2 (M+1)+.	
5	 <p data-bbox="264 1908 1114 1964">(R) -3- (4- (4- (5-cloro-4- (2- (isopropil sulfonil) amino) fenil) piridin-2-il amino) -5-isopropoxi-2-metilfenil) piperidin-1-il) 1,1,1-trifluoropropan-2- ol</p>	MS (ES+): 679.2 (M+1)+.	0.088



	Estructura	Datos Físicos	
		<sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO-d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (mM)
6	 <p>(S) -3- (4- (4- (5-cloro-4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) piridin-2-ilamino) -5- isopropoxi-2-metilfenil) piperidin-1-il) 1,1,1-trifluoropropan-2- ol</p>	MS (ES+): 679.2 (M+1)+.	0.043
7	 <p>(S) - (4- (4- (5-cloro-4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) pirimidin-2-il amino) - 5-isopropil-2-metilfenil) piperidin-1-il) (pirrolidin-2-il) metanona</p>	MS (ES+): 655.2 (M+1)+.	0.013
8	 <p>(S) - (4- (4- (5-cloro-4- (2- (difluorometil sulfonil) amino fenil) pirimidin-2-il amino) -5-isopropil-2-metilfenil) piperidin-1-il) ( pirrolidin-2-il) metanona</p>	MS (ES+): 663.2 (M+1)+.	0.034
	<sup>1</sup> H RMN 400MHz (DMSO-d6) y /o MS (m/z)		

	Estructura	Datos Físicos	
21	 <p data-bbox="261 792 1112 853">2- (dimetilamino) -1- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil) sulfonil) amino fenil) - 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) - 2-metilfenil) piperidin-1-il) etanona</p>	<sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO-d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (mM)
22	 <p data-bbox="261 1375 1112 1435">2- (dimetilamino) -1- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil) sulfonil) amino fenil) - 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) - 2-metilfenil) piperidin-1-il) etanona</p>	MS (ES+): 648.8 (M+1)+.	0.013
23	 <p data-bbox="261 1845 1112 1906">1,1,1-trifluoro-3- (4- (4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) - 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) - 5-metoxi - 2-metilfenil) piperidin-1-il) propan-2-ol</p>	MS (ES+): 675.8 (M+1)+.	0.029
		MS (ES+): 648.7 (M+1)+.	0.048

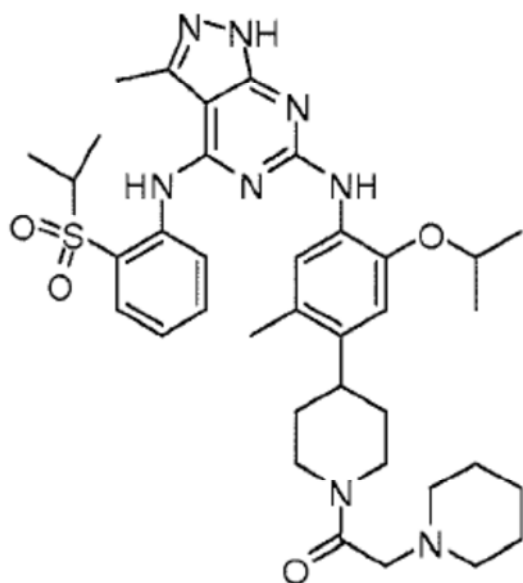
2-bromo-1-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) etanona (24)



- 5 A una mezcla de N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il) fenil) -N 4-(2-(isopropilsulfonil) fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina (50 mg, 0,087 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se añadió cloruro de bromoacetilo (10 uL, 0,095 mmol) gota a gota a 0 ° C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de Acetato de etilo / hexano (0-100%) para dar el compuesto del título (2-bromo-1-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ilamino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) etanona) como un sólido de color amarillo claro. MS: m / z = 698,2 (M + 1)
- 10

#### Ejemplo 6

1-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropil isopropilsulfonil) fenilamino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)etanona (29)

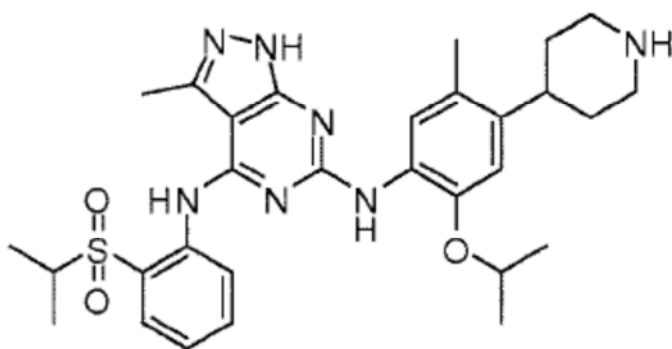


- 15 Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ilamino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) etanona del Ejemplo 5 (10 mg, 0,014 mmol), y piperidina (3 uL, 0,031 mmol) en DMF se agitó a ta durante una noche. La mezcla bruta se purificó directamente por HPLC de fase reversa

para obtener 1- (4- (5-isopropoxi-4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d ] pirimidin-6-ilamino) -2- metilfenil) piperidin-1-il) -2- (piperidin-1-il) etanona. MS:  $m/z = 703,4 (M + 1), 352,2 (M / 2 + 1)$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8,39$  (s ancho, 1H), 7,98 (dd, 1H,  $J = 1,6, 8,0$  Hz), 7,70 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,53-7,49 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,62 (sept, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 4,31 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz), 4,22 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,60 (t, 2H,  $J = 12,0$  Hz), 3,41-3,25 (m, 2H), 3,11-3,00 (m, 3H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,99-1,85 (m, 7H), 1,80-1,54 (m, 3H), 1,27 (d, 6H,  $J = 6,0$  Hz), 1,24 (d, 6H,  $J = 6,8$  Hz).

### Ejemplo 7

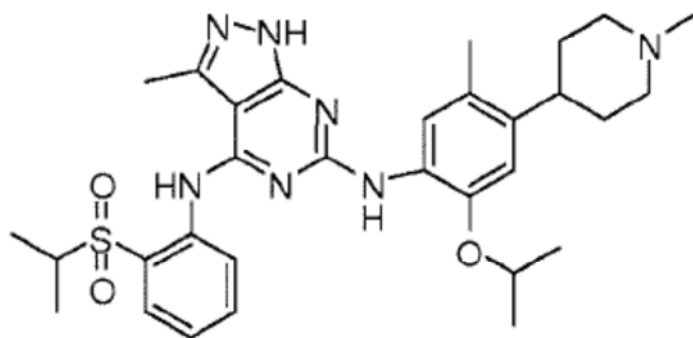
$\text{N}^6$ - (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) - $\text{N}^4$ - (2- (isopropilsulfonil) fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina (33)



A una solución de terc-butil-4- (4- (5-acetil-4-cloro-6- (2- (isopropil sulfonil) fenilamina) piridin-2-ilamino) -5-isopropoxi-2-metilfenil) piperidin-1 carboxilato de metilo (81 mg, 0,12 mmol) en EtOH (2 ml) se adiciona dicloruro de hidrazina (36 mg, 0,34 mmol) y acetato de sodio (47 mg, 0,57 mmol) secuencialmente, y la mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El crudo se disolvió en la solución de TFA (2 ml) en DCM (2 ml), y la reacción se agitó durante 30 min, seguido de concentración y purificación por RP-HPLC para dar  $\text{N}^6$ - (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil)  $\text{N}^4$ - (2- (sulfonil) fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina. MS (ES +): 578,3 (MH +).

### Ejemplo 8

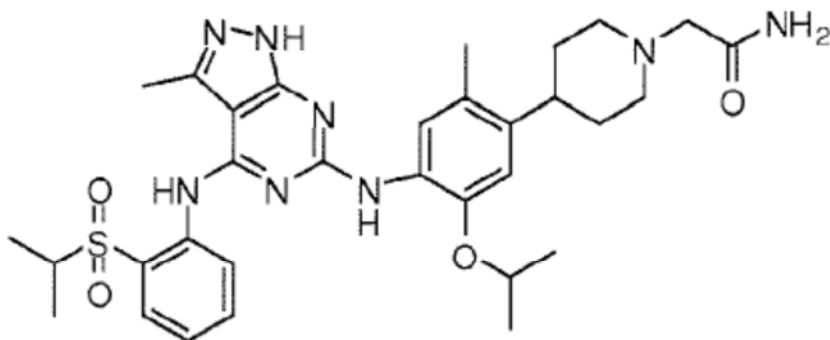
$\text{N}^6$ - (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) - $\text{N}^4$ - (2- (isopropilsulfonil) fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina (34)



A una solución de  $\text{N}^6$ - (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil)  $\text{N}^4$ - (2- (isopropilsulfonil) fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3, 4-d] pirimidina-4,6-diamina (39 mg, 0,067 mmol) en 5,0 ml de MeOH y 5,0 ml de THF; se adicionaron gotas de AcOH y HCHO [1 N en MeOH y THF (v/v 1/1) , 0,12 mmol, 120  $\mu\text{L}$ ] secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió, a continuación,  $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$  (6,6 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h. Una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  se añadió a la reacción y la mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto bruto se repartió entre Acetato de etilo y salmuera. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por RP-HPLC para dar  $\text{N}^6$ - (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) - $\text{N}^4$ - (2- (isopropilsulfonil) fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina. MS (ES +): 592,3 (MH +).

**Ejemplo 9**

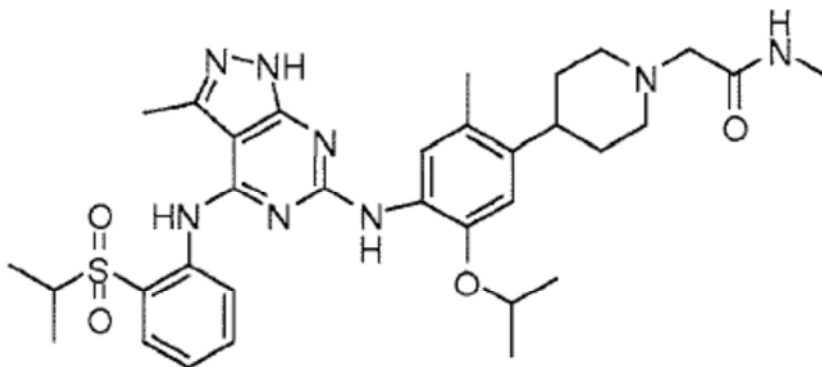
2- (4- (5-isopropoxi-4- (4- (2- (isopropil sulfonil fenil amino) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) -2-metil-fenil) piperidin-1-il) acetamida (35)



- 5 La mezcla de N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) -N 4- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4 -d] pirimidina-4,6-diamina (20 mg, 0,035 mmol), 2-bromoacetamida (0,1 N en DMF, 0,035 mmol, 0,35 ml) y trietilamina (0,1 N en DMF, 0,105 mmol, 1,05 ml) se calentó a 100°C durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el 2- (4- (5-isopropoxi-4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4 d] pirimidin-6-ilamino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) acetamida. MS (ES +): 635,3 (MH +).

**10 Ejemplo 10**

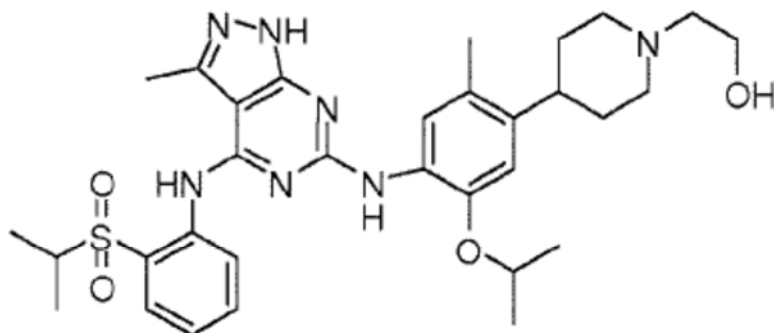
1-(4- (4-5-isopropoxi (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ilamino) -2-met-ilfenil) piperidin-1-il) -N-metilacetamida (36)



- 15 La mezcla de N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) -N 4- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4 -d] pirimidina-4,6-diamina (20 mg, 0,035 mmol), 2-bromoacetamida (0,1 N en DMF, 0,070 mmol, 0,70 ml) y trietilamina (1,0 N en DMF, 0,105 mmol, 0,105 ml) se calentó a 100°C durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 2- (4- (5-isopropoxi-4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4 d] pirimidin-6-ilamino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) -N-metilacetamida. MS (ES +): 649,3 (MH +).

**20 Ejemplo 11**

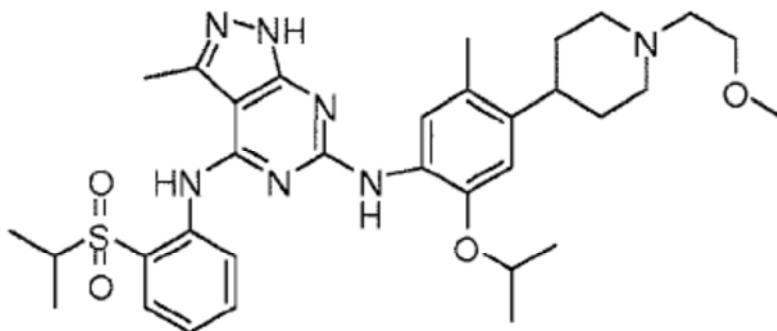
2- (4- (4-5-isopropoxi (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ilamino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) etanol (37)



5 La mezcla de N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) -N 4- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4 -d] pirimidina-4,6-diamina (20 mg, 0,035 mmol), 2-bromoetanol (0,1 N en DMF, 0,070 mmol, 0,70 ml) y trietilamina (0,1 N en DMF, 0,18 mmol, 1,75 ml) se calentó a 100 ° C durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar 2- (4- (5-isopropoxi-4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo- lo [3, 4-d] pirimidin-6-ilamino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) etanol. MS (ES +): 622,3 (MH +).

### Ejemplo 12

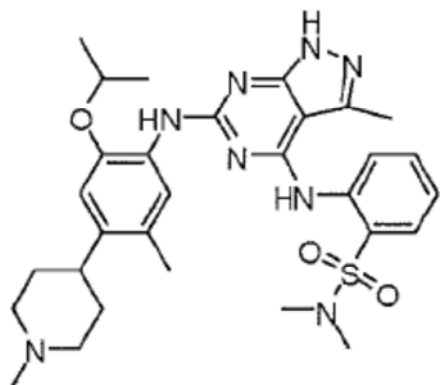
N<sup>6</sup>- (2-isopropoxi-4- (1- (2-metoxietil) piperidin-4-il) -5-metilfenil) N<sup>4</sup>- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -3-metil-1H-pirazolo [3 , 4-d] pirimidina-4,6-diamina (38)



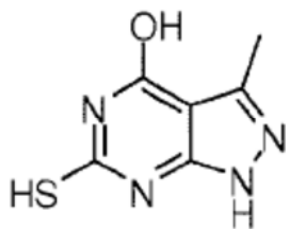
10 La mezcla de N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) -N 4- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -3-metil-1H-pirazolo [3, 4-d] pirimidina-4,6-diamina (26,6 mg, 0,046 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (1,0 N en DMF, 0,46 mmol, 0,46 ml) y trietilamina (1,0 N en DMF, 0,46 mmol, 0,46 ml) se calentó a 100 ° C durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante RP-HPLC para dar N6- (2-isopropoxi-4- (1-metoxietil) piperidin-4-il) -5-metilfenil) N4- (2- (sulfonil isopropil) fenilo ) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina. MS (ES +): 636,3 (MH +).

### Ejemplo 13

2-(6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ylamino)-N,N-dimetil bencenosulfonamida (39)

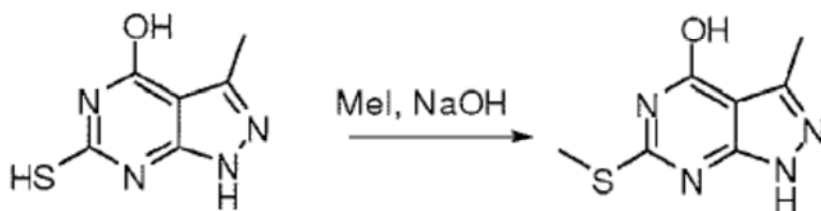


4-hidroxi-3-metil-6-mercapto pirazolo [3,4-d] pirimidina



Este reactivo se preparó de acuerdo con el método descrito en la literatura: J. med. Chem. 33: 2174-8 (1990).

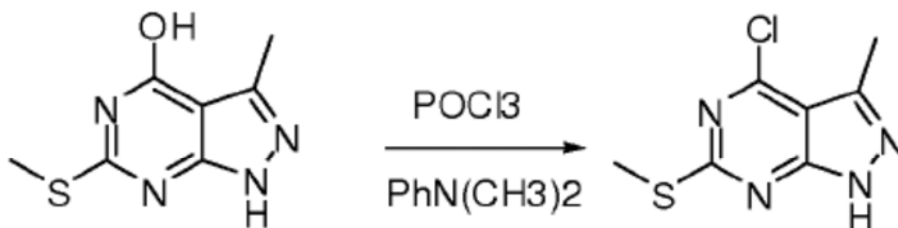
- 5 4-hidroxi-3-metil-6-metil mercapto pirazolo [3,4-d] pirimidina



4-hidroxi-6-mercapto-3-metil pirazol [3,4-d] pirimidina (14 g) se disolvió en una solución de 10 g. de hidróxido de sodio en 300 ml. de agua. La solución se enfrió a 5°C y se agitó con 12 g. de yoduro de metilo

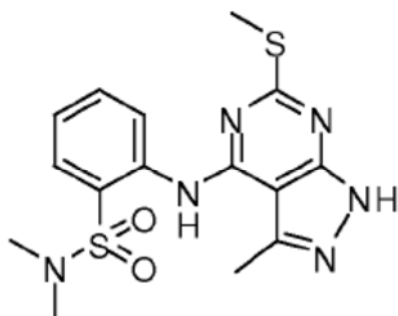
- 10 Después de 15-20 minutos, la solución se carbonizó, se filtró y se acidificó con ácido acético para producir 12 g. de producto bruto. La recristalización en ácido ácido genero el producto. MS (ES +): 197,0 (M + 1) +.

4-cloro-3-metil-6-metil mercapto pirazolo [3,4-d] pirimidina



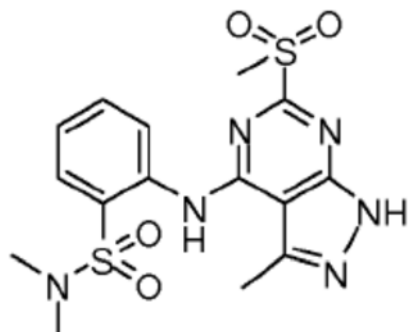
- 5 A 40 ml de oxocloruro de fósforo y 3 ml. de dimetilaniлина se añade 2,2 g del crudo 4 hidroxí 3 metil 6-metil mercapto pirazolo [3,4-d] pirimidina La solución se calentó a reflujo durante 30-60 minutos cuando se hubo disuelto todo el sólido. El exceso de fósforo se eliminó a presión reducida. El residuo se vertió con agitación vigorosa sobre una mezcla de agua con hielo. Después de diez minutos, la solución acuosa se extrajo con éter. La solución de éter se lavó con agua fría y se seca con sulfato de sodio anhidro. El producto se obtuvo después de la filtración y la eliminación de éter a presión reducida. 215,0 (M + 1) +.

N,N-dimetil-2- (3-metil-6- (metiltio) )-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-il amino) bencenosulfonamida



- 10 Una solución de 4-cloro-3-metil-6-metil mercapto pirazolo [3,4-d] pirimidina (10 mmol) y 2- (sulfonil N, N-dimetil) anilina (10 mmol) en 100 ml de isopropanol se agitó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (12 mmol) a la mezcla de reacción, a continuación, la solución se calentó a reflujo durante media hora. El producto se obtuvo después de una la cromatografía rápida (hexano / Acetato de etilo 4: 1). 379,08 (M + 1) +.

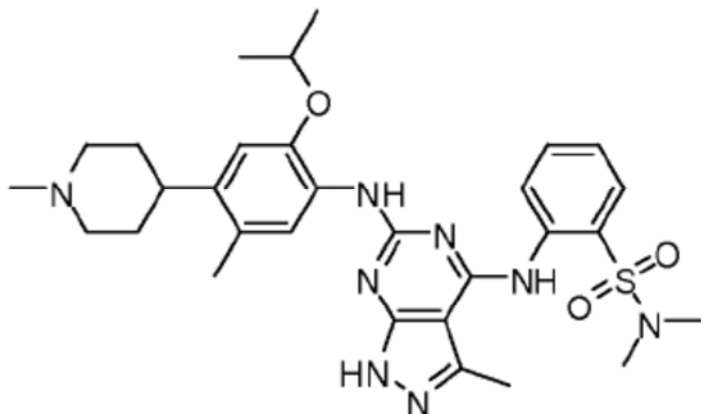
- 15 N, N-dimetil-2- (3-metil-6- (metilsulfonil) )-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-il amino) bencenosulfonamida



- 20 A una solución de N- (2- (sulfonil) fenil N, N-dimetil) -3-metil-6- (metiltio) )-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-amina 4 (1 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroethane, se añadió MCPBA (3 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora El producto se obtuvo después de una la cromatografía rápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9: 1). MS (ES +): 411,10 (M + 1)+

2-(6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ylamino) N, N-dimetil bencenosulfonamida

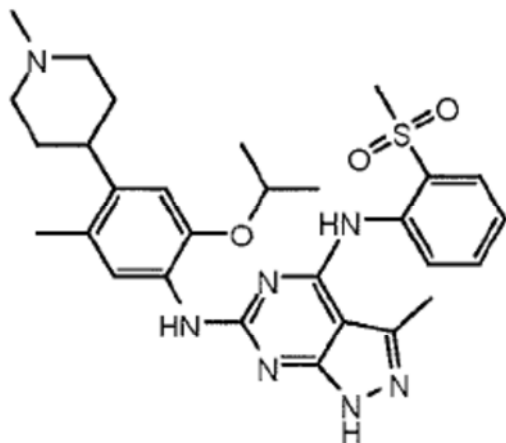




- 5 A una suspensión de N- (2- (sulfonil) fenil N, N-dimetil) -3-metil-6- (metilsulfonil) -1H-pirazolo [3,4-d] pyrimi- din-4- amina (0,5 mmol) en 1 ml de isopropanol, se añadió 4--2-isopropoxi-5-metil (1-metilpiperidin-4-il) anilina (0,5 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,5 mmol). La suspensión se agitó a 150 ° C durante 3 horas. Producto se obtuvo tras la limpieza con HPLC preparativa. 1H RMN (Cdc13, 400 MHz) delta 8.23 a 8.25 (d, 1H), 7,79-8,12 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,51-4,54 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3.16 a 3.23 ( m, 1H), 2,60 2,83 (m, 11H), 2,54 (s, 3H), 2,38-2,47 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,86-1,95 (m, 2H), 01/25 a 01/27 ( d, 6H); MS (ES +): 593,18 (M + 1) +.

#### Ejemplo 14

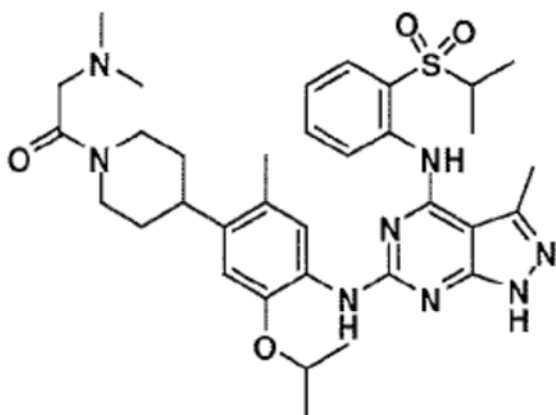
- 10 N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-3-metil-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4- d] pirimidina-4,6-diamina (40).



Este compuesto se preparó de acuerdo con el método de Example 12 mediante la sustitución de 2- (N, N-dimetil sulfonil) anilina con ácido 2- (metilsulfonil) anilina.

#### 15 Ejemplo 15

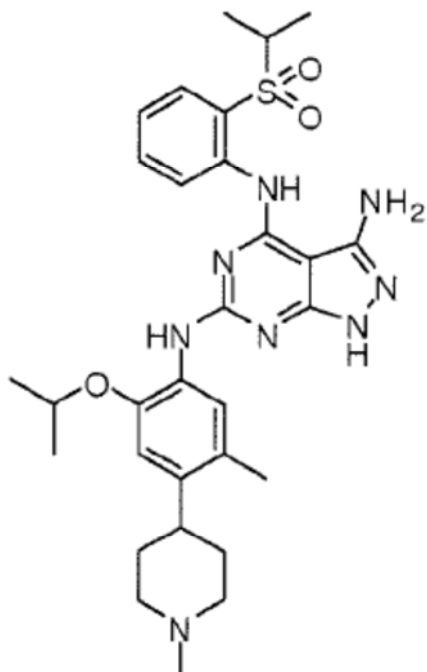
2- (dimetilamino) -1- (4- (5-isopropoxi-4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin 6- amino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) etanona (41)



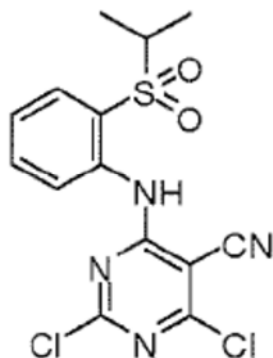
Este compuesto se preparó de acuerdo con el método de Example 12 sustituyendo 2- (sulfonil N, N-dimetil) anilina con 2- (sulfonil isopropil) anilina, y la sustitución de 2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin- 4-il) anilina con 1- (4- (4-amino-5-isopropoxi-2-metilfenil) piperidin-1-il) -2- (dimetilamino). etanona

#### 5 Ejemplo 16

N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) -N 4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -1H-pirazolo [3,4-d] pirimidine-3,4,6-triamina (42)



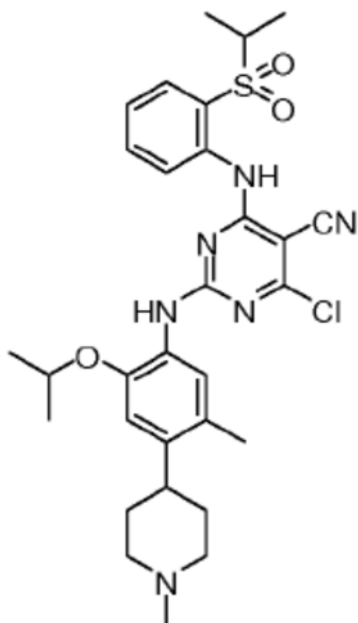
2,4-dicloro-6- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) pirimidina-5-carbonitrilo



5

A una solución de 2,4,6-tricloropirimidina-5-carbonitrilo (1,0 mmol) y 2- (sulfonilo de isopropilo) anilina (1,0 mmol) en 5 ml de DMF, se añadió hidruro de sodio (24 mg). La suspensión se agitó a 30 ° C durante 2 horas. Producto se obtuvo después de tratamiento y cromatografía en columna (9: 1 hexano: Acetato de etilo). MS (ES +): 371,01 (M + 1) +.

4-cloro-2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenilamino) -6- (2- (sulfonil isopropil) amino fenil) pirimidina-5-carbonitrilo



10

A una solución de 2,4-dicloro-6- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) pirimidina-5-carbonitrilo (0,5 mmol) y 2- isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina (0,5 mmol) en 3 ml de isopropanol, se añadió ácido 4-metilbensulfónico (0,5 mmol). La suspensión se agitó a 120 ° C durante 2 horas. Producto se obtuvo tras la limpieza con HPLC Preparativa MS (ES +): 597,23 (M + 1) +.

N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) -N 4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -1H-pirazolo [3,4-d] pirimidine-3,4,6-triamina (20)

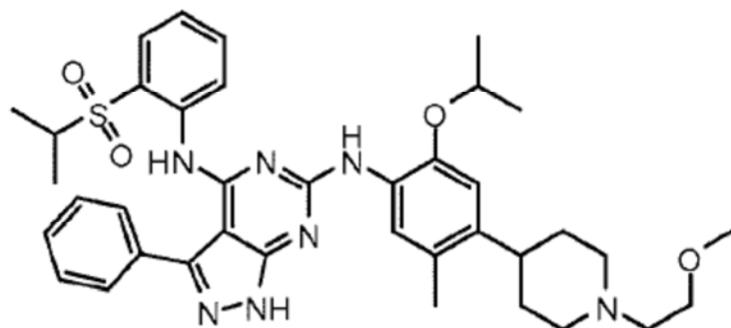
15

A una solución de 4-cloro-2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenilamino) -6- (2- (sulfonil isopropil) fenilamino) pirimidin-5-carbonitrilo ( 0,1 mmol) en 5 ml de isopropanol, se añadió anhido hidrazina (0,3 mmol). La solución se calentó a 120°C durante 3 horas. Producto se obtuvo tras la limpieza con HPLC preparativa MS (ES +): 593,29 (M + 1) +. 1H RMN (MeOD, 400 MHz) delta 08.01 a 08.03 (d, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 7,31-7,43 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 4,56-4,59 (m, 1H ), 3,64-3,68 (m, 2H), 3.19 a 3.24 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,2 a 2.7 (m, 4H), 1,17-1,32 (m, 12H); MS (ES +): 593,18 (M + 1) +.

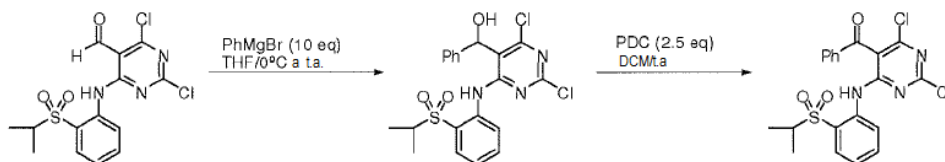
20

### Ejemplo 17

N6- (2-isopropoxi-4- (1- (2-metoxietil) piperidin-4-il) -5-metilfenil) N4- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -3-fenil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina (43)



(2,4-dicloro-6- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) pirimidin-5-il) (fenil) metanona



5

A la solución de (2- (isopropilsulfonil) fenilamino) pirimidin-5-carbaldehído (112,3 mg, 0,3 mmol)-6- 2,4-dicloro en THF (1,0 ml) se añadió bromuro de fenilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 1,0 ml , 3,0 mmol) a 0°C en atmósfera de argón. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante la noche. A continuación a la mezcla de reacción, se añadió 2,0 ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado a 0°C, se disolvió en Acetato de etilo (50 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: Acetato de etilo en hexano: de 0 a 33%) para dar (2,4-dicloro-6- (2- (sulfonil isopropil-) fenilamino) pirimidin-5-il) (fenil) metanol como un aceite incoloro. MS (ES +): 452,0 (MH +).

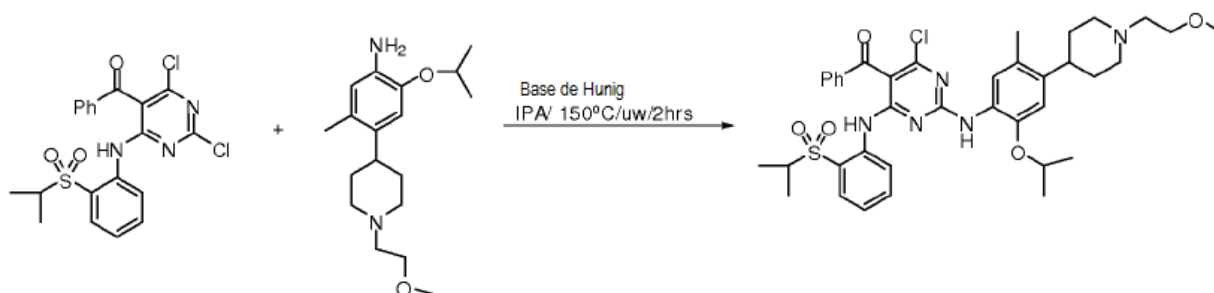
10

15

Para la solución de (6- 2,4-dicloro-(2- (isopropilsulfonil) fenilamino) pirimidin-5-il) (fenil) metanol (113,4 mg, 0,25 mmol) en DCM (10 ml) se añadió PDC (236 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla resultante se filtró a través de una membrana de gel de sílice, y la membrana se lavó con 5% de Acetato de etilo en DCM (200 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar (2,4-dicloro-6- (2- (isopropilsulfonil) fenilamino) pirimidin-5-il) (fenil) metanona como un aceite incoloro. MS (ES +): 450,0 (MH +).

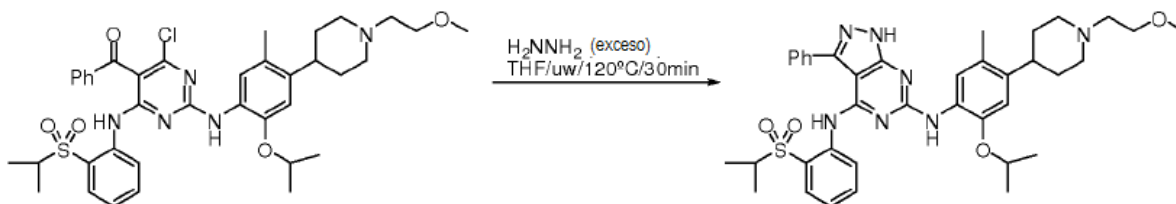
20

(4-cloro-2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenilamino)-6-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidina-5-il) fenil metanona



5 En un tubo de reacción de microondas de 10 ml se añadieron sucesivamente: (2,4-dicloro-6- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) pirimidin-5-il) (fenil)metanona (24,1 mg, 0,0548 mmol), 2-isopropoxi-4-(1- (2-metoxietil) piperidin-4-il)-5- metil-anilina (16,8 mg, 0,0548 mmol), (4 ml) 2-propanol y (3 gotas) base de Hunig. La mezcla resultante se agitó a 150°C durante 2 horas mediante el uso de un equipo de microondas. La solución de reacción se concentró a vacío para proporcionar crudo de (4-cloro-2- (2-isopropoxi-4- (1- (2-metoxietil) piperidin-4-il) -5-metilfenilamino) 6- (2- (isopropil sulfonil) fenilamina) pirimidin-5-il) (fenil) metanona como un aceite pegajoso ligeramente amarillo. MS (ES +): 720,30 (MH +).

N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-fenil-1H- pirazol [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina



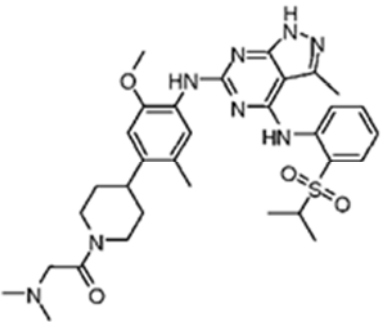
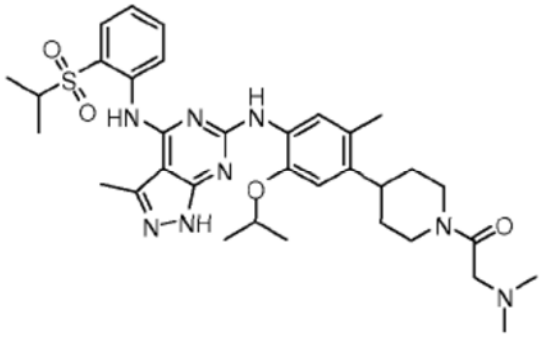
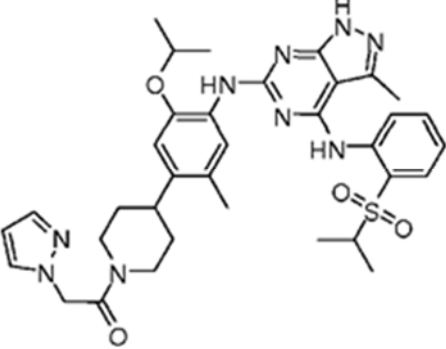
10 Se añadieron a un tubo de reacción de microondas de 10 ml (4-cloro-2- (2-isopropoxi-4- (1- (2-metoxietil) piperidin-4-il) -5-metilfenilamino) -6- (2- (isopropilsulfonil) fenilamina) pirimidin-5-il) (fenil)metanona (0,0548 mmol), THF (4 ml) y H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> (0,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 30 minutos mediante el uso de un equipo de microondas. La solución de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa para proporcionar N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5- metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-fenil-1H- pirazol [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina; un sólido ligeramente amarillo. MS (ES +): 698,30 (MH +).

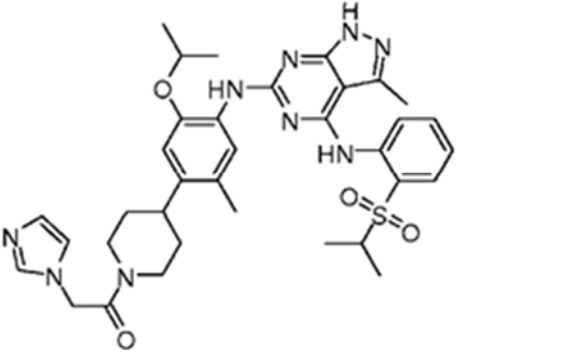
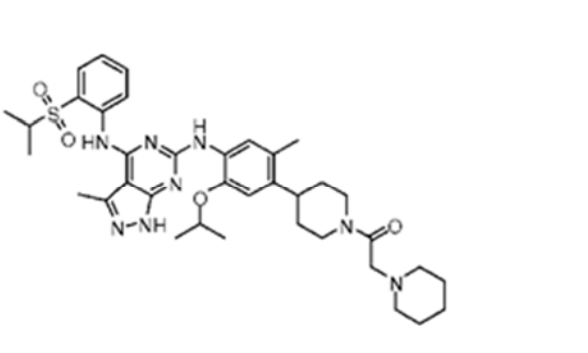
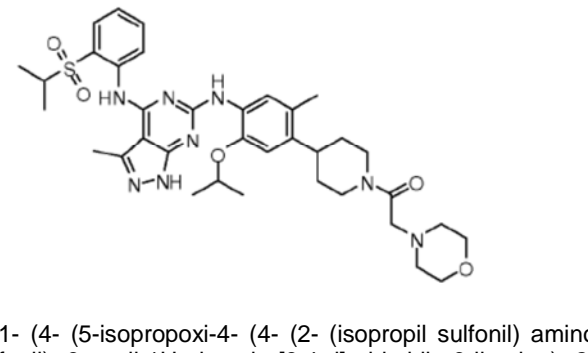
La Tabla 2 describe compuestos que se pueden preparar siguiendo los métodos descritos en los ejemplos anteriores.

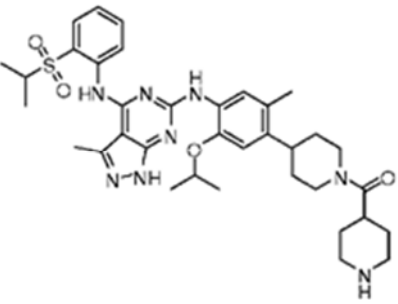
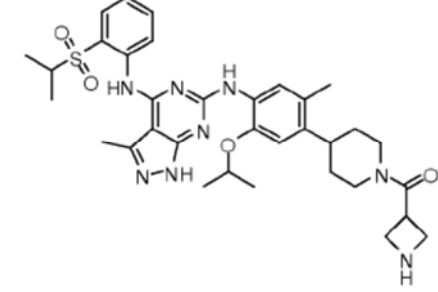
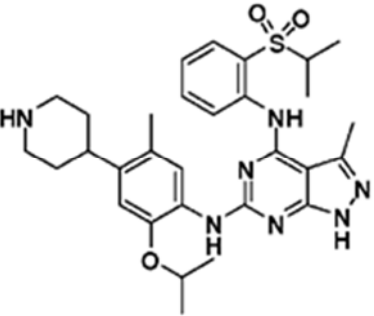
Tabla 2

	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (µM)
24	<p>2-bromo-1- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) 2- metilfenil) piperidin-1-il) etanona</p>	MS: m/z= 698.2 (M + 1).	

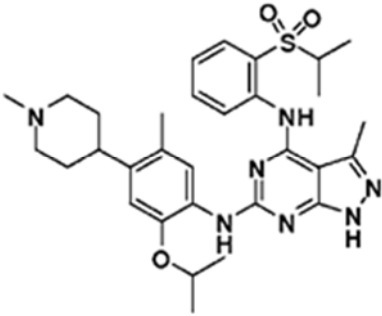
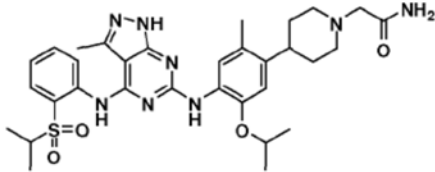
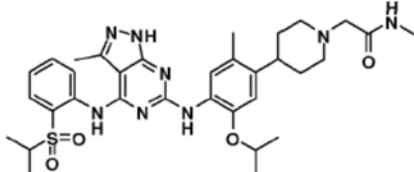
20

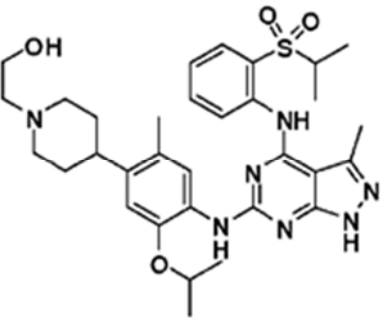
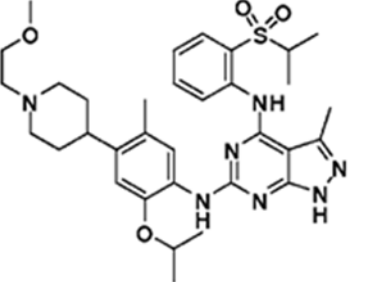
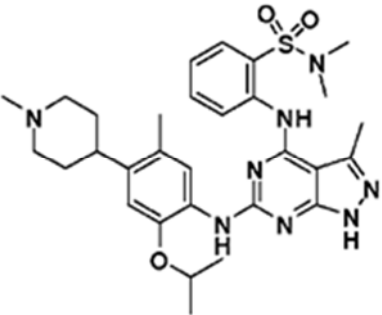
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
25	 <p>2- (dimetilamino) -1- (4- (4- (4- (2- (sulfonil isopropil) amino fenil) -3- metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) -5 - metoxi-2-metilfenil) piperidin-1-il) etanona</p>	MS (ES+): 635.3 (M+1)+.	0.005
26	 <p>2- (dimetilamino) -1- (4- (5-isopropoxi-4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6- amino) -2- metilfenil) piperidin-1-il) etanona</p>	MS (ES+): 663.3 (M+1)+.	0.007
27	 <p>1- (4- (4--5-isopropoxi (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) -2- metilfenil) piperidin-1-il) -2- (1H-pirazol-1-il) etanona</p>	MS (ES+): 686.3 (M+1)+.	0.022

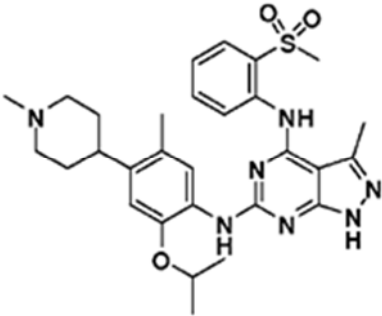
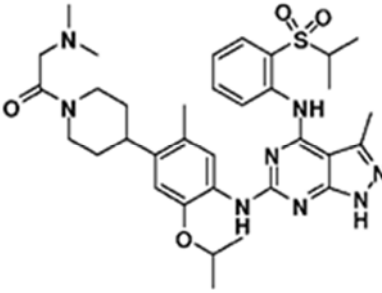
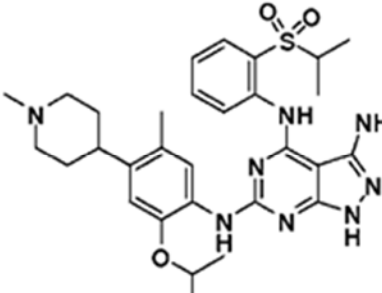
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
28	 <p>2- (1H-imidazol-1-il) -1- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4 d] pirimidin-6-amino) -2- metilfenil) piperidin-1-il) etanona</p>	MS (ES+): 686.3 (M+1)+.	0.029
29	 <p>4- (4--5-isopropoxi (4- (2- (isopropil sulfonil) fenilamino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)etanona</p>	MS (ES+): 703.4 (M+1)+.	
30	 <p>1- (4- (5-isopropoxi-4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6 ilamino) -2- metilfenil ) piperidin-1-il) -2- morfolino metanona</p>	MS (ES+): 705.4 (M+1)+.	0.041

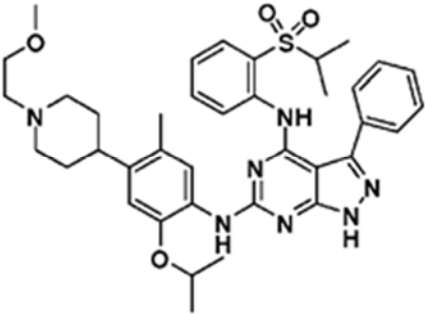
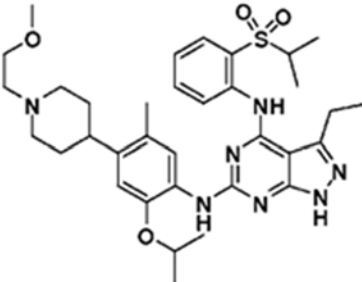
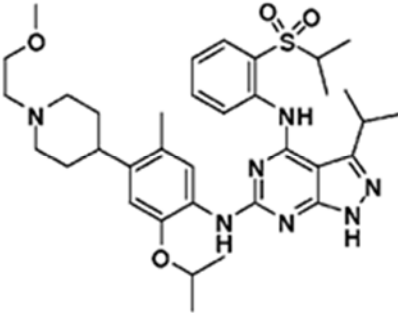
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
31	 <p>(4- (5-isopropoxi-4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino) fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) -2-metilfenil) piperidin -1-il) (piperidin-4- il) metanona</p>	MS (ES+): 689.4 (M+1)+.	0.113
32	 <p>azetidín-3-ilo (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (sulfonil) fenilamino isopropil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ilamino) -2 - metilfenil) piperidin-1-il) metanona</p>	MS (ES+): 661.3 (M+1)+.	
33	 <p>N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4- il) fenil) -N 4- (sulfonil 2 isopropil) fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina 4,6-diamina</p>	MS (ES+): 578.3 (M+1)+.	0.038

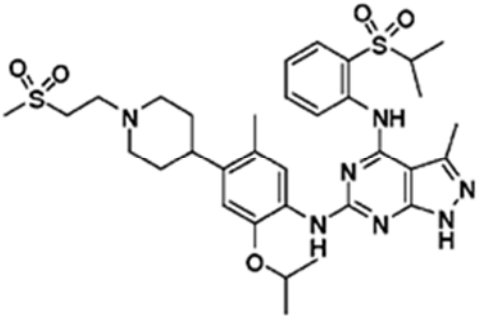
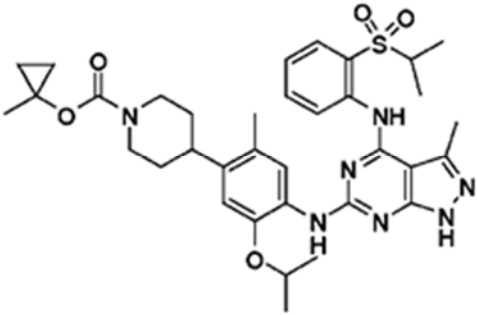
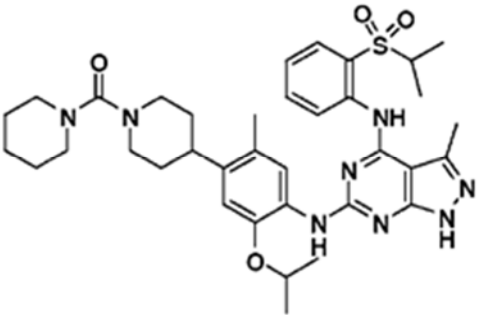


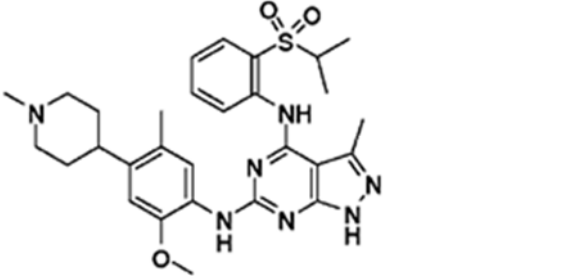
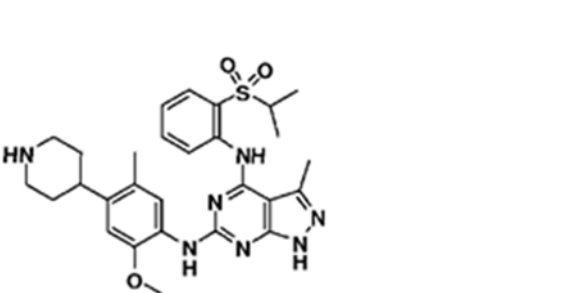
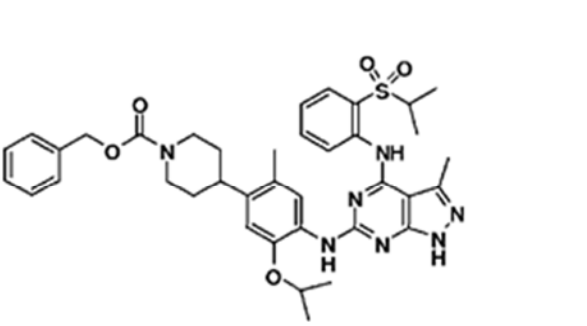
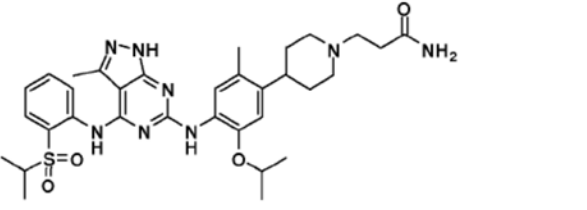
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
34	 <p data-bbox="256 763 853 846">N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) - N 4- (sulfonyl 2- isopropil) fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4- d] pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES+): 592.3 (M+1)+.	0.020
35	 <p data-bbox="256 1093 853 1176">2- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonyl) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ilamino) -2- metilfenil ) piperidin-1-il) acetamida</p>	MS (ES+): 634.8 (M+1)+.	0.014
36	 <p data-bbox="256 1480 853 1563">2- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonyl) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ilamino) -2- metilfenil ) piperidin-1-il) -N-metilacetamida</p>	MS (ES+): 648.8 (M+1)+.	0.021

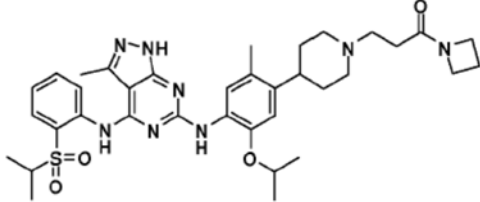
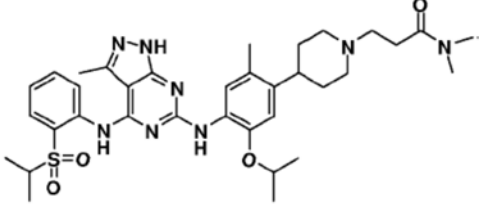
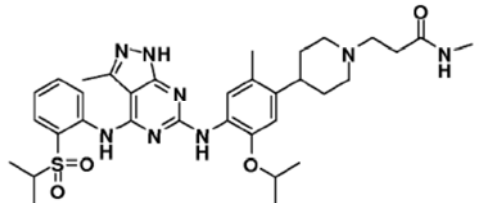
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
37	 <p data-bbox="255 772 853 862">2- (4- (4--5-isopropoxi (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) -2-metilfenil ) piperidin-1-il) etanol</p>	HCl salt, δ 11.41 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.82 (d, J = 4.8Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 621.3 (M+1)+.	0.011
38	 <p data-bbox="255 1243 853 1332">N6- (2-isopropoxi-4- (1- (2-metoxietil) piperidin-4-il) -5-metilfenil) N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) - 3-metil-1H-pirazolo [3 , 4-d] pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES+): 636.3 (M+1)+.	0.012
39	 <p data-bbox="255 1814 853 1904">2- (6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metil-piperidin-4-il) fenilamino) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-il) amino ) -N, N- dimetil bencenosulfonamida</p>	MS (ES+): 593.3 (M+1)+.	

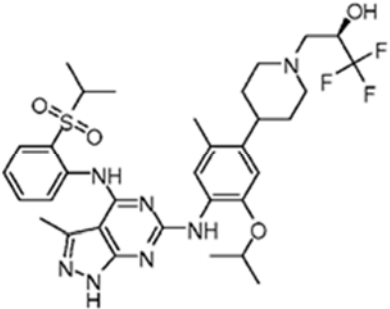
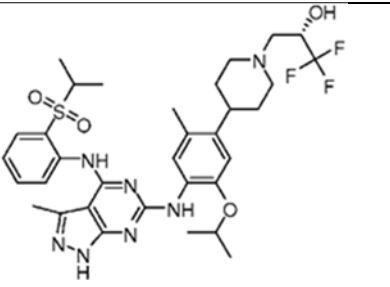
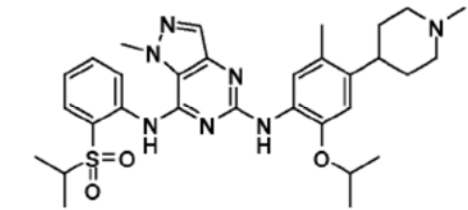
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
40	 <p data-bbox="256 770 858 853">N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) - 3-metil-N4- (2- (metilsulfonil) fenil) - 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES+): 564.3 (M+1)+.	
41	 <p data-bbox="256 1249 858 1361">2- (dimetilamino) -1- (4- (5-isopropoxi-4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6- ilamino) -2- metilfenil) piperidin-1-il) etanona</p>	MS (ES+): 663.3 (M+1)+.	
42	 <p data-bbox="256 1816 858 1899">N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) - N 4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina 3,4,6-triamina</p>	MS (ES+): 593.3 (M+1)+.	

	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
43	 <p data-bbox="256 763 858 846">N6- (2-isopropoxi-4- (1- (2-metoxietil) piperidin-4-il) -5- metilfenil) N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) - 3-fenil-1H- pirazolo [3 , 4-d] pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES+): 698.3 (M+1)+.	0.579
44	 <p data-bbox="256 1285 858 1368">3-etil-N6- (2-isopropoxi-4- (1- (2-metoxietil) piperidin-4-il) -5- metilfenil) N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -1H- pirazolo [3 , 4-d] pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES+): 650.3 (M+1)+.	0.181
45	 <p data-bbox="256 1794 858 1877">N6- (2-isopropoxi-4- (1- (2-metoxietil) piperidin-4-il) -5- metilfenil) -3-isopropil- N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) - 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6- diamina</p>	MS (ES+): 664.3 (M+1)+.	

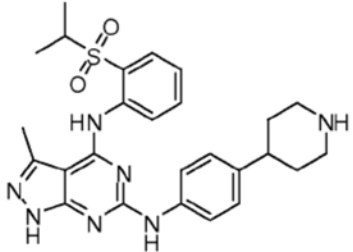
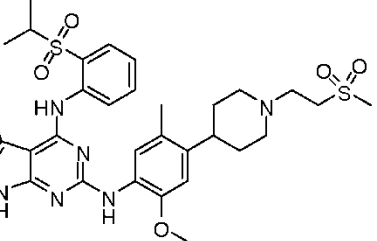
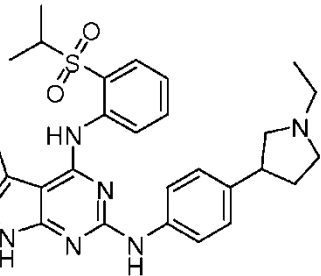
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
46	 <p data-bbox="256 770 853 853">N6- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1- (2- (metilsulfonil) etil) piperidin-4-il) fenil) -N 4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -3-metil- 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6- diamina</p>	MS (ES+): 688.9 (M+1)+.	0.023
47	 <p data-bbox="256 1279 853 1384">1-metil ciclopropilo 4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ilamino) -2- metilfenil) 1- piperidina carboxilato</p>	MS (ES+): 675.8 (M+1)+.	
48	 <p data-bbox="256 1789 853 1872">(4- (5-isopropoxi-4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin 6-amino) -2-metilfenil) piperidin -1-il) (il piperidin-1-) metanona</p>	MS (ES+): 688.8 (M+1)+.	

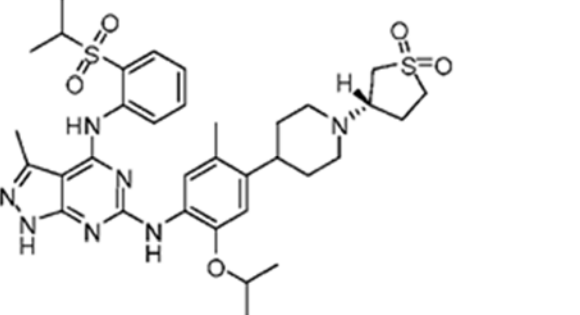
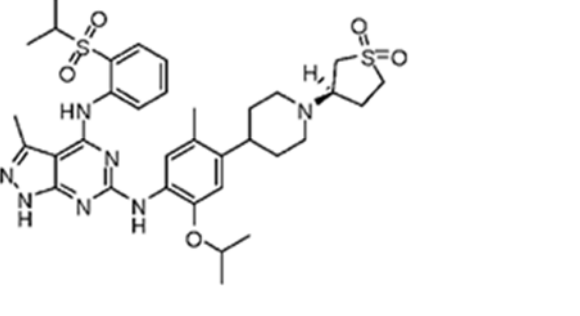
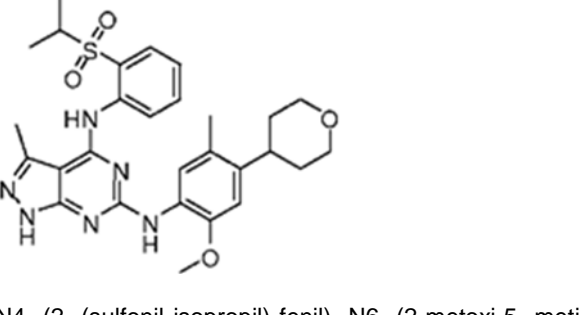
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
49	 <p>4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -N6- (2-metoxi-5- metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d ] pirimidina-4,6-diamina</p>	MS (ES+): 563.7 (M+1)+.	0.002
50	 <p>N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -N6- (2-metoxi-5- (piperidin-4-il) fenil-4-metil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidina -4,6-diamina</p>	MS (ES+): 549.8 (M+1)+.	0.012
51	 <p>bencil 4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) -2- metilfenil) piperidina -1-carboxilato de metilo</p>	MS (ES+): 711.3 (M+1)+.	
52	 <p>3- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) -2- metilfenil ) piperidin-1-il) propanamida</p>	MS (ES+): 648.8 (M+1)+.	0.018

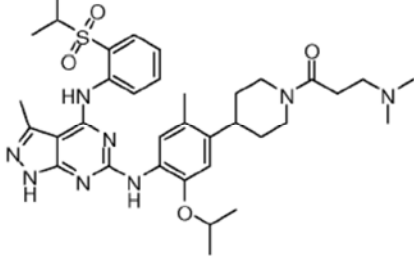
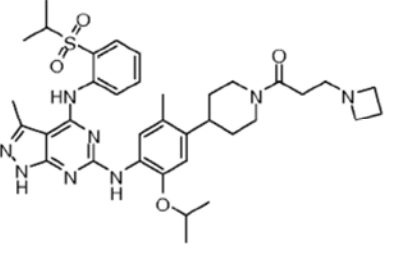
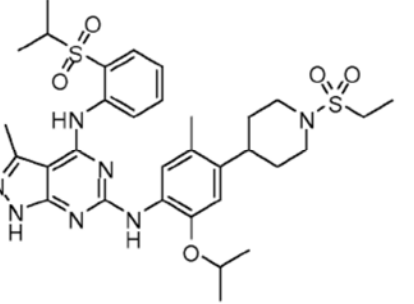
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
53	 <p data-bbox="256 618 858 725">1- (azetidin-1-il) -3- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ilamino) -2- metilfenil) piperidin-1-il) propan-1-ona</p>	MS (ES+): 688.9 (M+1)+.	0.021
54	 <p data-bbox="256 1037 858 1122">3- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) -2- metilfenil ) piperidin-1-il) -N, N- dimetilpropanamida</p>	MS (ES+): 676.8 (M+1)+.	0.015
55	 <p data-bbox="256 1413 858 1498">3-(4-(5 isopropoxi-4-(4-(2- (isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ylamina)-2- metilfenil)piperidin-1-il)-N-metilpropanamida</p>	MS (ES+): 662.3 (M+1)+.	0.025

	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
56	 <p data-bbox="260 763 858 846">3-(4-(5-isopropoxi 4-(4-(2-(isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-amino) -2-metilfenil ) piperidin-1-il) -N-metilpropanamida</p>	MS (ES+): 690.8 (M+1)+.	0.105
57	 <p data-bbox="260 1189 858 1294">(S) -1,1,1-trifluoro-3-(4-(5-isopropoxi 4-(4-(2-(isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4 d] pirimidin-6-amino) -2- metilfenil) piperidin-1-il) propan-2-ol</p>	MS (ES+): 690.8 (M+1)+.	0.087
58	 <p data-bbox="260 1581 858 1664">N5-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il) fenil) -N7-(2-( sulfonil) fenil isopropil) -1-metil-1H-pirazolo [4,3-d ] pirimidina-5,7-diamina</p>	MS (ES+): 591.3 (M+1)+.	



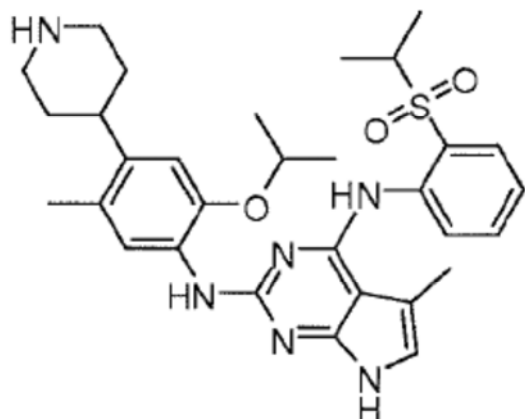
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
59	 <p data-bbox="256 660 858 739">N4- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -3-metil-N6- (4- (piperidin-4-il) fenil) -1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina</p>	MS: m/z = 505.6 (M + 1).	0.017
60	 <p data-bbox="256 1048 858 1131">N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -N6- (2-metoxi-5- metil-4- (1- (2-metilsulfonil) etil) piperidin-4-il) fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidina</p> <p data-bbox="256 1160 383 1187">4,6-diamina</p>	MS: m/z = 655.8 (M + 1).	0.043
61	 <p data-bbox="256 1552 858 1635">N6- (4- (1-metilpirrolidin-3- il) fenil) -N 4- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina-4,6-diamina</p>	MS: m/z = 519.7 (M + 1).	0.010

	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
62	 <p data-bbox="263 728 845 806">S-N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -N6- (2-isopropoxi 5-metil-4- (1- (3- (tetrahidro sulfonil) piperidin-4-il) fenil) -3-metil- 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4,6-diamina</p>	MS: m/z = 695.9 (M + 1).	0.019
63	 <p data-bbox="263 1187 845 1265">N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -N6- (2-isopropoxi 5-metil-4- (1- (3- (tetrahidro sulfonil) piperidin-4-il) fenil) -3-metil- 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina 4,6-diamina</p>	MS: m/z = 695.9 (M + 1).	0.018
64	 <p data-bbox="263 1635 845 1713">N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -N6- (2-metoxi-5- metil-4- (tetrahidro-2H-piran-4-il) fenil) -3-metil-1H-pirazolo [3,4 -d] pirimidina-4,6-diamina</p>	MS: m/z = 550.7 (M + 1).	0.006

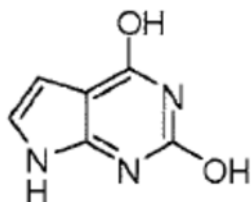
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
65	 <p data-bbox="255 683 853 795">3-(dimetilamino)-1-(4-(5-isopropoxi-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)1propanona</p>	MS: m/z = 676.9 (M + 1).	0.018
66	 <p data-bbox="255 1086 853 1220">3- (azetidin-1-il) -1- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -3-metil-1H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ilamino) -2- metilfenil) piperidin-1-il) 1propanona</p>	MS: m/z = 688.9 (M + 1).	0.046
67	 <p data-bbox="255 1579 853 1668">N6- (4- (1- (metilsulfonil) piperidin-4-il) -2-isopropoxi-5-metilfenil) N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -3- metil-1H-pirazolo [3,4 -d] pirimidina-4,6-diamina</p>	MS: m/z = 669.8 (M + 1).	0.092

**Ejemplo 18**

N2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) N4- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -5-metil-7H-pirrola [2,3-d] pirimidina -2,4-diamina (68)

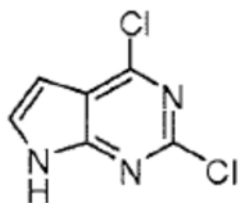


7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2,4-diol



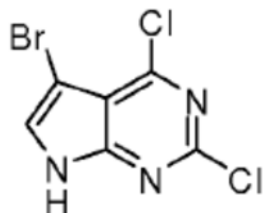
- 5 A 40 g 6-amino-pirimidina- 2,4-diol (1) (315 mmol) en 1,0L de agua se añadió NaOAc 54.3g (662 mmol) y 48 ml de 2-cloroacetaldehído (50% en peso en H<sub>2</sub>O, 378 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición lenta de 300 ml de HCl 2N en H<sub>2</sub>O. El precipitado se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó a 50°C bajo vacío para dar el compuesto indicado.

2,4-dicloro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina



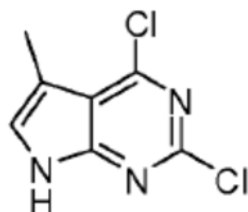
- 10 11,5 g (76 mmol) 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2,4-diol (2a) se disolvieron en 40 ml. de tolueno y 21,3 ml de POCl<sub>3</sub> (229 mmol) el cual se añadió lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y 26,5 ml de DIPEA (153 mmol) se añadieron gota a gota durante un período de dos horas bajo N<sub>2</sub>. La temperatura de reacción se aumentó a 106°C y la mezcla se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 200 ml de Acetato de etilo y 300 ml de agua, después se filtró a través de celite. La capa acuosa se extrajo con 3x200 ml de Acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se decoloró con carbón activado, se filtró a través de celite y se concentró para dar el compuesto indicado.

5-bromo-2,4-dicloro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina



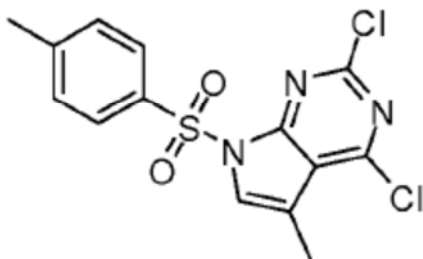
- 5 A una mezcla de 935mg de 2,4-cloro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina (3a) (5,0 mmol) en 100 ml de 1,4-dioxano se añadió lentamente 256  $\mu$ l de  $\text{Br}_2$  (5,0 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  durante un período de 10 minutos. Después de agitar durante 30 minutos a  $0^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se vertió en otra mezcla de 150 ml de Acetato de etilo y 150 ml de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  acuoso saturada y luego se filtró a través de celite. La fase acuosa se extrajo con Acetato de etilo (3x100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía en columna rápida para dar el compuesto indicado.

2,4-dicloro-5-metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina



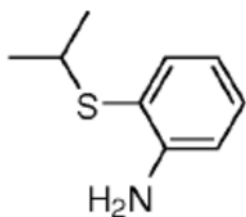
- 10 1,4 g de 5-bromo-2,4-cloro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina (4) (5,2 mmol) se disolvieron en 200 ml de THF. Después de enfriar a  $-78^\circ\text{C}$ , 9,75 ml de BuLi (solución 1,6 M en hexano, 15,6 mmol) se añadieron lentamente durante un período de 30 minutos, después se agitó durante 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ ; antes 396  $\mu$ L de MeI (6,24 mmol) se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción durante un período de una hora. La mezcla de reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante una hora más y se inactivó mediante la adición de 20 ml de solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a esta temperatura.
- 15 La mezcla de reacción se repartió entre 100 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y 100 ml de Acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrae con Acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar el compuesto indicado en bruto que se usó sin purificación adicional.

2,4-dicloro-5-metil-7-tosil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina



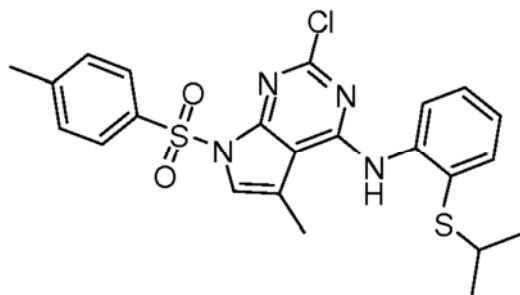
- 20
- 25 503 mg de 2,4-dicloro-5-metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina (5) (2,5 mmol) y 523 mg TsCl (2,75 mmol) se disolvieron en 20 ml de DMF. Después de enfriar a  $0^\circ\text{C}$ , se añadieron lentamente 200 mg de NaH (2,75 mmol) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y se inactivó mediante la adición de 10 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa al 10%, a esta temperatura, después se extrajo con Acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificó por cromatografía en columna rápida para dar el compuesto indicado como sólido amarillo claro.

2-(isopropiltio)anilina



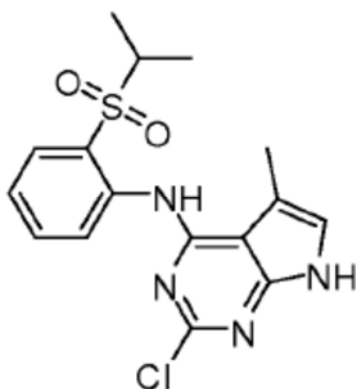
- 5 A 200 mL de solución de 19.9 g de 2-aminobencenotiol (7) (159 mmol) y 17.4 ml de 2-yodopropano (175 mmol) en EtOH se añadieron lentamente 23.2 g KOBU-t (207 mmol) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante dos horas, luego se filtró a través de celita y se concentró. El residuo se redisolvió en 300 mL de EtOAc, se lavó con agua y luego con salmuera, se concentró y purificó por cromatografía de columna instantánea para dar el compuesto del título como aceite de color amarillo claro.

2-cloro-N-(2-(isopropiltio)fenil)-5-metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-amina



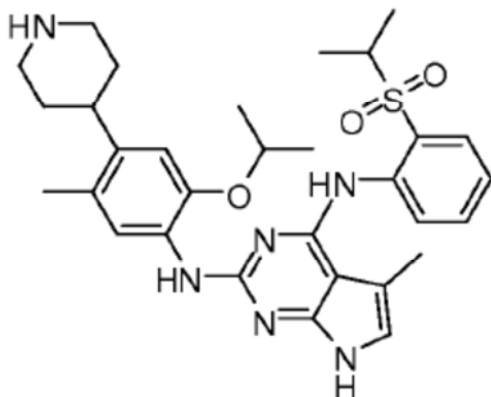
- 10 350 mg de 2,4-dicloro-5-metil-7-tosil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina (6) (1,0 mmol) y 255 mg de 2-(tio isopropil) anilina (8) ( 1,5 mmol) se disolvieron en 15 ml de DMF, después se añadieron lentamente 336 mg KObu-t (3,0 mmol) bajo N<sub>2</sub>. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con Acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía rápida en columna para dar el compuesto indicado como un sólido blanco.

- 15 2-cloro-N-(2-(sulfonil) fenil isopropil) -5-metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-amina



- 20 86 mg mCPBA (0,38 mmol) se añadieron lentamente en una solución de 94 mg-N- 2-cloro (fenil 2- (isopropiltio)) -5 metil-7- tosil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-amina (9) (0,19 mmol) en 10 ml de CHCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente, después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y las dos capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 ml) luego se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se volvió a disolver en 5 ml de MeOH y a esta solución se añadió 1,1 ml de NaOMe (solución 0,5 M en MeOH, 0,55 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó por 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo fue redisoluelto en 20 ml de Acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto indicado como un sólido blanco.
- 25

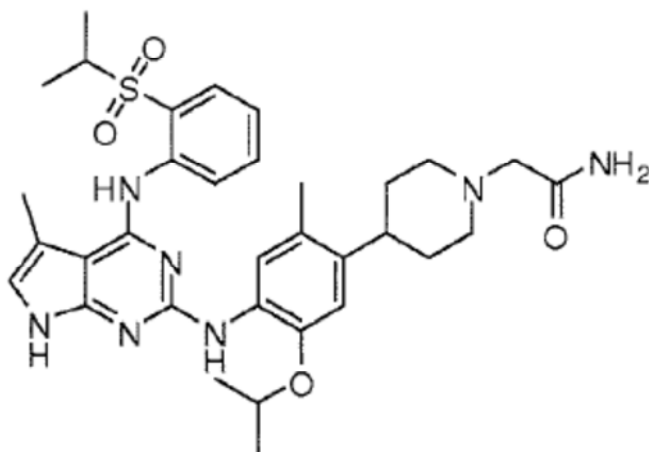
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina



- 5 Se añadieron 32 mg TsOH (0,165 mmol) en una solución de 20 mg N2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -5-metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2,4-diamina (0,055 mmol) y 31,3 mg 2- isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) anilina HCl sal ( 0,11 mmol) en 0,2 ml de 2-propanol. La mezcla de reacción se se calentó a 170 °C y se agitó durante 40 minutos bajo irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se volvió a disolver en 1 ml de DMSO y se purificó por buscador de masa HPLC para dar el compuesto indicado.

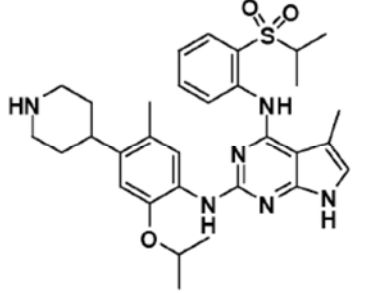
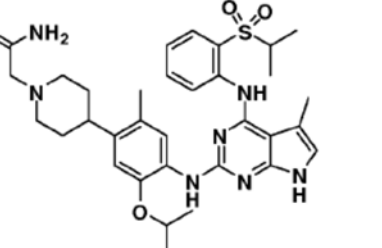
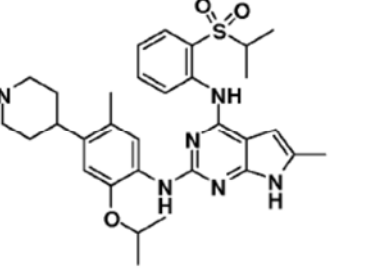
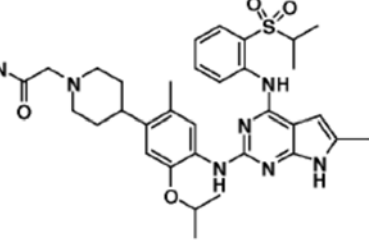
#### 10 Ejemplo 19

2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metil-fenil)piperidin-1-il)acetamida (69)

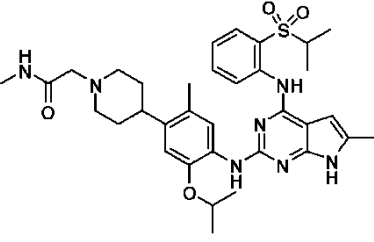
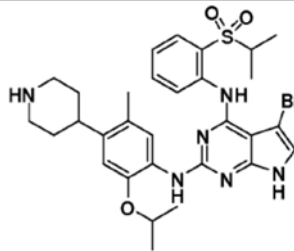
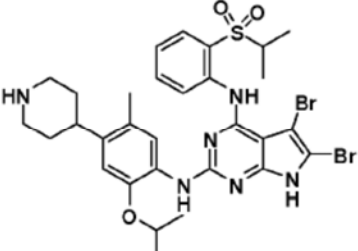


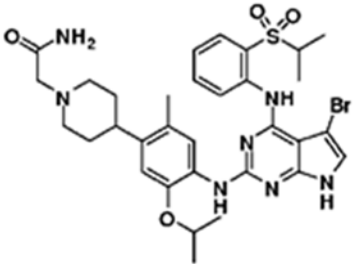
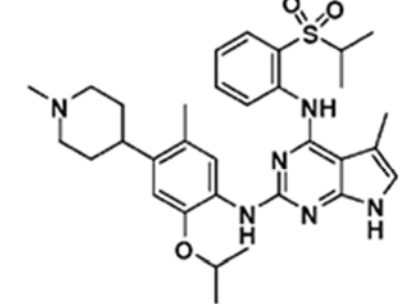
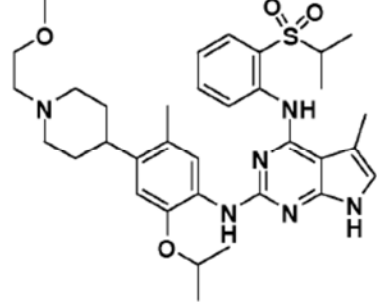
- 15 82  $\mu$ L de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,69 mmol) se añadieron a una solución de 40 mg N2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) - 5-metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2,4-diamina (11) (0,069 mmol) y 28,5 mg 2-bromoacetamida (0,207 mmol) en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se volvió a disolver en 1 ml de DMSO y se purificó por buscador de masa HPLC para dar el compuesto indicado
- 20 La Tabla 3 describe compuestos que pueden obtenerse mediante la repetición de los procedimientos descritos en ejemplos anteriormente, utilizando materiales de partida apropiados.

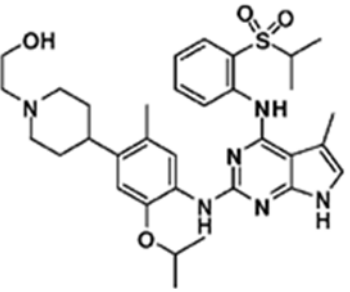
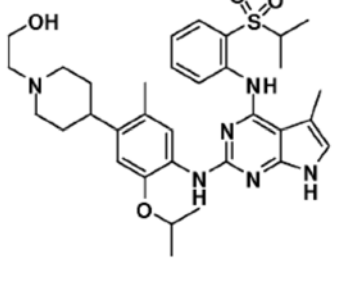
Tabla 3

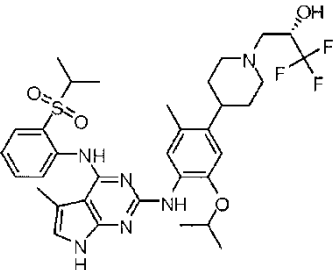
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO-d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (µM)
68	 <p data-bbox="260 757 871 835">N2- (2-isopropil-5-metil-4- (piperidin-4- il) fenil) N4- (2-(sulfonil) fenil isopropil) -5-metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina -2,4-diamina</p>	<p data-bbox="887 432 1334 701">HCl sal, (in MeOH-d4) δ 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 577.3 (M+1)+.</p>	0.155
69	 <p data-bbox="260 1171 871 1249">2- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -5-metil-7H- pirrolo [2,3-d] pirimidin-2-il amino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) acetamida</p>	<p data-bbox="887 880 1334 1171">HCl sal, δ 11.52 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 5H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 634.3 (M+1)+.</p>	0.007
70	 <p data-bbox="260 1608 871 1686">N2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) N4- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -6-metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-2,4-diamina</p>	<p data-bbox="887 1305 1334 1597">HCl sal, δ 11.41 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.82 (d, J = 4.8Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 591.8 (M+1)+.</p>	
71	 <p data-bbox="260 1989 871 2067">2- (4- (4--isopropil (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -6-metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-amino 2-il) -2-metilfenil) piperidin-1-il) acetamida</p>	<p data-bbox="887 1709 1334 2022">HCl sal, δ 11.35 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 634.3 (M+1)+.</p>	



	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO-d <sub>6</sub> ) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (µM)
72	 <p data-bbox="255 638 869 728">2-(4-(5-isopropoxi 4-(4-(2-(isopropil sulfonil) amino fenil) -6-metil-7H- pirrolo [2,3-d] pirimidin-2-il amino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) -N-metilacetamida</p>	<p data-bbox="885 376 1332 705">HCl sal, δ 11.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51-8.48 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.70 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 648.3 (M+1)+.</p>	
73	 <p data-bbox="255 1220 869 1310">5-bromo-N 2-(2-isopropil-5-metil-4-(piperidin-4- il) fenil) -N 4-(2-(sulfonil) fenil isopropil) 7H- pirrolo [2,3-d ] pirimidina-2,4-diamina</p>	<p data-bbox="885 949 1332 1220">TFA sal, δ 12.11 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 641.1 (M+1)+.</p>	
74	 <p data-bbox="255 1668 869 1758">5,6-dibromo-N 2-(2-isopropil-5-metil-4-(piperidin-4- il) fenil) -N 4-(2-(sulfonil) fenil isopropil) 7H- pirrolo [2,3 -d] pirimidina-2,4-diamina</p>	<p data-bbox="885 1397 1332 1668">TFA sal, δ 12.55 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16-8.11 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.76-1.67 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 719.1 (M+1)+.</p>	

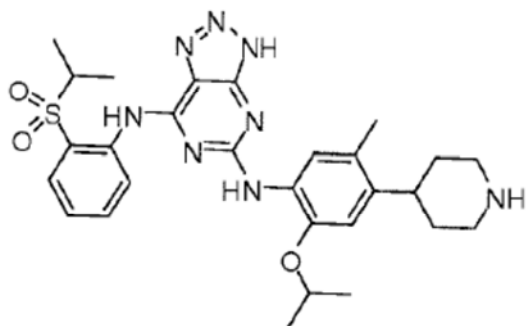
	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO-d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (µM)
75	 <p data-bbox="260 772 874 853">4- (4- (5-bromo-4- (2- (sulfonil isopropil) amino fenil) - 7H-pirrolo [2,3-d] amino pirimidin-2-il) -5-isopropoxi-2-metilfenil) piperidin-1-il) acetamida</p>	TFA sal, δ 12.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 698.2 (M+1)+.	
76	 <p data-bbox="260 1283 874 1364">N2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) N4- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -5-metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-2,4-diamina</p>	HCl sal, δ 11.31 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 3H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 591.3 (M+1)+.	0.009
77	 <p data-bbox="260 1733 874 1814">N2- (2-isopropoxi-4- (1- (2-metoxietil) piperidin-4-il) - 5-metilfenil) N4- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -5- metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-2,4-diamina</p>	HCl sal, δ 11.38 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 635.3 (M+1)+	

	Estruttura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO-d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (µM)
78	2- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -5-metil-7H- pirrolo [2,3-d] pirimidin-2-il amino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) -N-metilacetamida	HCl sal, δ 11.71 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.70-8.64 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 5H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 648.3 (M+1)+.	
79	 <p>2- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -5-metil-7H- pirrolo [2,3-d] pirimidin-2-il amino) -2-metilfenil) piperidin-1-il) etanol</p>	HCl sal, δ 11.34 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES+): 621.3 (M+1)+.	0.006
80	 <p>(R) -1,1,1-trifluoro-3- (4- (5-isopropoxi 4- (4- (2- (isopropil sulfonil) amino fenil) -5-metil-7H- pirolo [2,3 d] pirimidin-2-il amino) -2- metilfenil) piperidin-1-il) 2 propanol</p>	MS (ES+): 675.8 (M+1)+.	0.163

	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO-d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
81	 <p>(S)-1,1,1-trifluoro-3-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl) amino) phenyl)-5-metil-7H- pirrolo [2,3- d] pirimidin-2-il amino) -2- metilfenil) piperidin-1-il) 2 propanol</p>	MS (ES+): 675.8 (M+1)+.	0.102

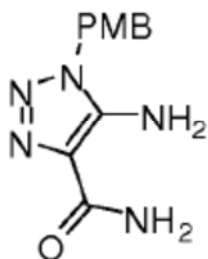
**Ejemplo 20**

N5- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4-il) fenil) -N7- (2- (sulfonil isopropil) fenil) 3H- [1,2,3] triazolo [4,5- d] pirimidin-5,7-diamina (Example 82)



5

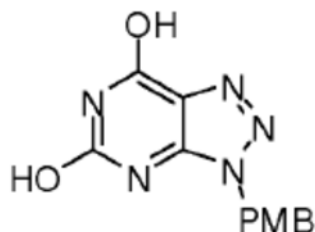
5-amino-1- (4-metoxibencil) -1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



10

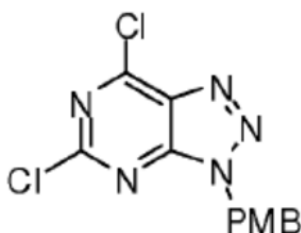
Se añadió una mezcla de 1- (aminometil) -4-metoxibenceno (5 g) y 2-cianoacetamida (5 g). A una solución de etóxido de sodio (a partir de 1,6 g de sodio en 100 ml de etanol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 h. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido restante se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó y el residuo se cristalizó en Agua Caliente para dar el producto deseado 5-amino-1- (4-metoxibencil). 1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida. ESMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (m / z): 247,1; Encontrado (M + H): 248.

1 3- (4-metoxibencil) 3H- [1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidin-5,7-diol



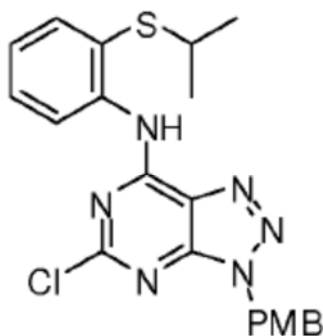
5 A una solución de 5-amino-1- (4-metoxibencil) -1H-1,2,3-triazolo-4-carboxamida (0,9 g) y carbonato de dietilo (1,2 ml) en THF (30 ml) se añadió terc butóxido de potasio (1,2 g). La mezcla se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 h. A continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 20 ml. Se neutralizó con HCl 1N a pH 6 y se filtró. El sólido se recogió y se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto deseado. 1H RMN (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,2 (d, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,88 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,78 (s, 3H) ppm; ESMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (m / z): 273,0, encontrado (M + H +): 274,0.

10 5,7-dicloro-3- (4-metoxibencil) 3H- [1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidina.



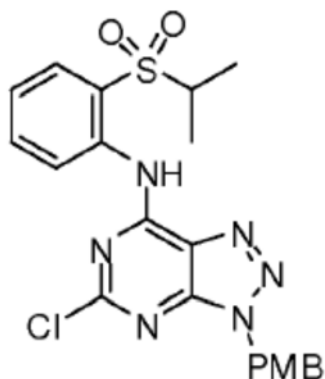
15 Una mezcla de 3- (4-metoxibencil) 3H- [1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidin-5,7-diol (0,8 g), oxocloruro de fósforo (3 ml) y colidina (2,1 ml) se calentó a 120 ° C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. Luego se añadió hielo-agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo 5,7-dicloro-3- (4-metoxibencil) 3H- [1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidina se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5-cloro-N-(2-(isopropil)fenil)-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amina.



20 Una solución de 5,7-dicloro-3- (4-metoxibencil) 3H- [1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidina (0,03 g) y 2- (isopropylth io) anilina (0,1 g) en dioxano (10 ml) se calentó a 100 °C durante 10 h. A continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (20 ml). La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo remanente se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1: 10) para dar el producto deseado. ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>OS (m / z): 440,1; encontró (M + H +): 441,1.

5-cloro-N- (2- (sulfonil isopropil) fenil) -3- (4-metoxibencil) 3H- [1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidin-7-amina.



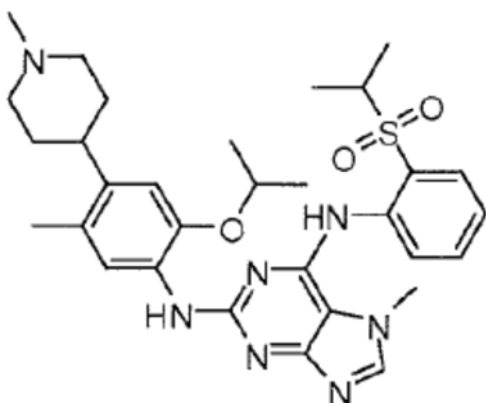
5 A una solución de 5-cloro-N-(2-(isopropil) fenil)-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidin-7-amina (0,1 g) en diclorometano (25 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 230 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió diclorometano (20 ml) y la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo restante se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1: 3) para proporcionar el producto deseado puro. 1H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ 10,81 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,82 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 1,36 (d, 6H) ppm; ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (m/z): 472,1, encontrado (M + H<sup>+</sup>): 472,2.

10 N5-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il) fenil)-N7-(2-(sulfonil isopropil) fenil)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidin-7-amina (Example 87)

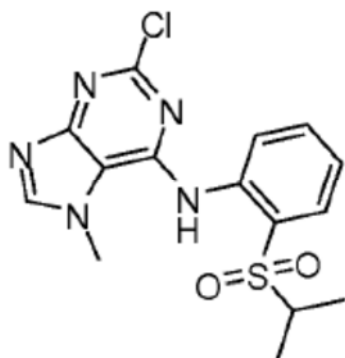
15 Una solución de 5-cloro-N-(2-(sulfonil isopropil) fenil)-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-d] pirimidin-7-amina (10 mg) y 2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il) anilina (7 mg) en 2 M HCl / dioxano (2 ml) se selló en un tubo de presión y se calentó a 110 °C durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo restante se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y se calentó a 80 °C durante 2 h. El ácido trifluoroacético se eliminó y el producto restante se purificó por LC-MS preparativa para dar el producto deseado. 1H RMN (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,67 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,18 hasta 3,24 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,41 (d, 6H), 1,31 (d, 6H) ppm; ESMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (m/z): 564,2 (M + H<sup>+</sup>), encontrado: 565,2.

## 20 Ejemplo 21

N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il) fenil)-N6-(2-(sulfonil) fenil isopropil)-7-metil-7H-purin-6-amina (Example 89)



2-cloro-N-(2-(sulfonil isopropil) fenil)-7-metil-7H-purin-6-amina



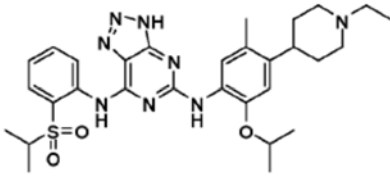
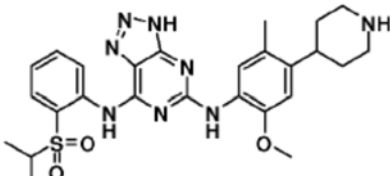
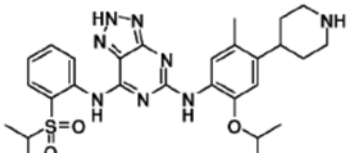
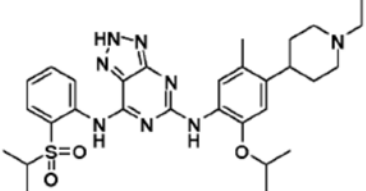
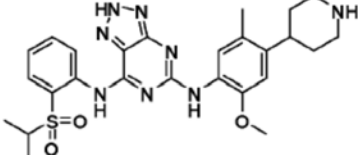
- 5 Se añade una suspensión de MCPBA (2,2 equivalentes) en una solución de 2-cloro-N- (2- (isopropil) fenil) -7-metil- 7H-purin-6-amina (1 equivalente) en  $\text{CHCl}_3$  (2 mL / mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  y se separaron las dos capas resultantes. La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna rápida para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco.

N2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) -N6- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -7-metil-7H-purina-2,6-diamina

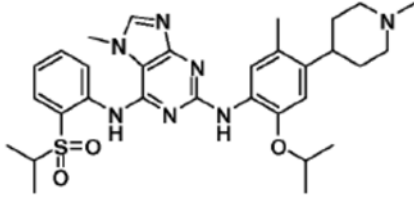
- 10 A una suspensión de 2-cloro-N- (2- (sulfonil) fenil isopropil) se añadió -7-metil-7H-purin-6-amina (1 equivalente) en isopropanol, 2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) anilina (1 equivalente) y ácido 4-metilbenzensulfónico (1 equivalente). La suspensión se agitó a 150 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó utilizando una HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado como un sólido gomoso.
- 15 La Tabla 4 describe compuestos que pueden obtenerse mediante la repetición de los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, utilizando materiales de partida apropiados.

Tabla 4

	Estructura	Datos físicos $^1\text{H}$ RMN 400 MHz (DMSO- $d_6$ ) y / o MS (m/z)	ALK IC50 ( $\mu\text{M}$ )
82	<p>N5- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4- il) fenil) -N7- (2- (sulfonil isopropil) fenil) 3H- [1,2,3] triazolo [4,5- d] pirimidin-5,7-diamina</p>	MS (ES+): 564.7 (M+1)+.	
83	<p>N5- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) -N7- (2- (sulfonil isopropil) fenil) 3H- [1,2,3] triazolo [4, 5-d] pirimidin-5,7-diamina</p>	MS (ES+): 578.7 (M+1)+.	0.048

	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
84	 <p>N5- (4- (1-metilpiperidin-4-il) -2-isopropil-5-metilfenil) -N7- (2- (sulfonil isopropil) fenil) 3H- [1,2,3] triazolo [4,5 -d ]</p>	MS (ES+): 592.7 (M+1)+.	0.039
85	 <p>N7- (2- (isopropil sulfonil) fenil) -N 5- (2-metoxi-5-metil-4- (piperidin-4- il) fenil) 3H- [1,2,3] triazolo [4,5 -d] pirimidina-5,7-diamina</p>	MS (ES+): 536.6 (M+1)+.	
86	 <p>N5- (2-isopropoxi-5-metil-4- (piperidin-4- il) fenil) -N7- (2- (sulfonil isopropil) fenil) 2H- [1,2,3] triazolo [4,5- d] pirimidin-5,7-diamina</p>	MS (ES+): 564.7 (M+1)+.	
87	 <p>N5- (4- (1-metilpiperidin-4-il) -2-isopropil-5-metilfenil) -N7- (2- (sulfonil isopropil) fenil) 2H- [1,2,3] triazolo [4,5 -d] pirimidina-5,7-diamina</p>	MS (ES+): 592.7 (M+1)+.	
88	 <p>N7- (2- (isopropil sulfonil) fenil) -N 5- (2-metoxi-5-metil-4- (piperidin-4- il) fenil) 2H- [1,2,3] triazolo [4,5 -d] pirimidina-5,7-diamina</p>	MS (ES+): 536.6 (M+1)+.	



	Estructura	Datos físicos <sup>1</sup> H RMN 400 MHz (DMSO- d6) y / o MS (m/z)	ALK IC50 (μM)
89	 <p data-bbox="279 638 1045 683">N2- (2-isopropoxi-5-metil-4- (1-metilpiperidin-4-il) fenil) -N6- (2- (sulfonil) fenil isopropil) -7-metil-7H-purina-2,6-diamina</p>	MS (ES+): 591.7 (M+1)+.	

### Ensayos

Los compuestos de la presente invención pueden ser evaluados por su capacidad para inhibir la ALK usando ensayos descritos a continuación, así como otros ensayos conocidos en la técnica.

#### 5 Panel de líneas celulares Ba / F3 y de reactivos

Ba / F3 es una línea celular de linfoma pro-B dependiente de IL-3 murínico. Las células parentales Ba / F3 se utilizan para generar un panel de sublíneas cuya proliferación y supervivencia es dictada independiente de IL-3 por transducción estable con tirosina quinasas individuales activadas por fusión con la porción amino terminal de TEL (amino ácido 1-375) o BCR. Con el fin de generar líneas celulares Ba / F3 transformadas por fusiones de Tel-tirosina quinasa (TK), las células parentales Ba / F3 están infectadas con un retrovirus que alberga cada dominio quinasa y se somete a selección de puromicina y retirada de IL-3 para obtener células Ba / transformadas independiente de F3IL-3.

Cada célula Ba / F3 transformada se cultivan en medio RPMI-1640 (Gibco Cat # 11875093, Carlsbad, CA) suplementado con 10% FBS (Hyclone Cat # SV30014.03, Logan, UT), 4,5 g / l de glucosa (Sigma # G5400, St. Louis, MO), 1,5 g / l de bicarbonato de sodio (Biowhittaker # 17-613E, Walkersville, MD) y penicilina / estreptomina (Gibco # 10378-016, Carlsbad, CA). Las células son separadas dos veces por semana

#### Ensayo de inhibición de la viabilidad celular de Ba/F3

The potency of test compounds against various Tel-TK transformed Ba/F3 lines is determined as follows

La potencia de los compuestos de prueba contra diversas líneas Ba/F3 transformadas por Tel-TK se determina como sigue:

Crecimiento exponencial células Tel-TK BaF3 se diluyen en medio fresco a 75.000 células / ml y se sembraron en placas de 384 pozos (3750 células / pozo) a 50 μl/pozo usando un dispensador de líquido μfill (BioTek, Winooski, VT, EE.UU.). Placas duplicadas se ejecutan para cada línea celular. Los compuestos de ensayo y de control se diluyen en serie con DMSO y dispuestos en un polipropileno placa de 384 pozos 50 nL de compuesto se transfirió a las placas de ensayo utilizando un dispositivo de pasador de transferencia, y las placas se incuban a 37 ° C (5% de CO<sub>2</sub>) durante 48 horas. Se añaden 25 μl de Bright-Glo (Promega, Madison, WI, EE.UU.) y la luminiscencia se cuantifica usando Analyst GT (Perkin Elmer, Wellesley, MA). Se utiliza software personalizado de ajuste de curva para producir un ajuste logístico del porcentaje de viabilidad celular como función del logaritmo de la concentración de inhibidor. La IC<sub>50</sub> se interpola como la concentración de compuesto necesaria para reducir la viabilidad celular a 50% de un control de DMSO. Células Ba / F3 parentales que se mantienen y se cultivaron en presencia de IL-3 (1 ng / ml en final) se diluyen en medio fresco que contiene IL-3 (1 ng / ml en final) a 75.000 células / ml siguiendo el mismo procedimiento como se describió anteriormente.

#### Ensayo celular Kapas 299

La capas de Luciferaza 299 (Karpas299-Luc) son generadas mediante la infección de retrovirus que codifica gen de la luciferasa y se cultivan en medio RPMI-1649 suplementado con 10% FBS, 1% P / S / L-Glu. Al día 1, las células se recogieron y se resuspendieron a una densidad de 150.000 células / ml (número de células se mide usando ViCell (BD). Las células se dispensan de una suspensión diluida en una placa de 384 pozos de ensayo en 50 μl de volumen usando μfill (Bio-TEK). Los compuestos diluidos en serie (en DMSO) se transfieren a la placa utilizando cabeza de alfiler 50 nL. Las placas de ensayo se incuban a 37 ° C durante 48 horas. al día 4, 25 μ/pozo de reactivo

## ES 2 570 127 T3

Bright-Glo (Promega) es añadido usando  $\mu$ fill (Bio-TEK). Dentro de los 30 minutos, una señal de la luciferasa se mide usando Analyst GT en la configuración por defecto para la detección de luminiscencia.

### Ensayo enzimático HTRF

5 IGF-1R y INSR (receptor de insulina) son comprada de Upstate. Los reactivos siguientes se preparan en la empresa; 10 x tampón de kinas (KB) (Tris 200 mM (pH 7,0),  $MgCl_2$  mM 100 mM,  $MnCl_2$  30, 50 nM  $NaVO_4$ ) mM ATP 10, 100 mg / ml BSA, 0,5 M EDTA, 4 M KF. Proxiplate-384 de Perkin-Elmer se utiliza para configurar ensayo. Todos los reactivos incluidos HTRF sustrato (biotina-poli-GT (61GT0BLB), Mab PT66-K, (61T66KLB), estreptavidina-XLENT (611SAXLB)) se adquirieron de CIS-US, Inc.

10 La mezcla sustrato / ATP se prepara mediante la adición de ATP (concentración final, 3  $\mu$ M) y biotina poli-GT (concentración final, 10 ng / ml) en 1x KB, y se dispensan en Proxiplate-384 en 5  $\mu$ l/pozo usando  $\mu$ fill (Bio-TEK). Los compuestos diluidos en serie (en DMSO) se transfieren a la placa usando una cabeza de alfiler 50 nL. Se añade 5  $\mu$ l de mezcla de enzima preparada (enzima (concentración final, 5 ng/ $\mu$ l), mezclado con BSA y DTT en 1x KB) para iniciar la reacción quinasa utilizando  $\mu$ fill (Bio-TEK). Se incuba la placa de ensayo a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de detección se prepara añadiendo tanto Mab PT66-K y estreptavidina-XL<sup>ent</sup> en 0.5 x solución KB  
15 que contiene KF (concentración final, 125 mM), EDTA (concentración final, 50 mM) y BSA (concentración final, 100  $\mu$ g/ml). Al final de la reacción, se añaden 10  $\mu$ l de mezcla de detección y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la medición. HTRF señal se detecta utilizando Analista-GT (dinámica molecular).

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

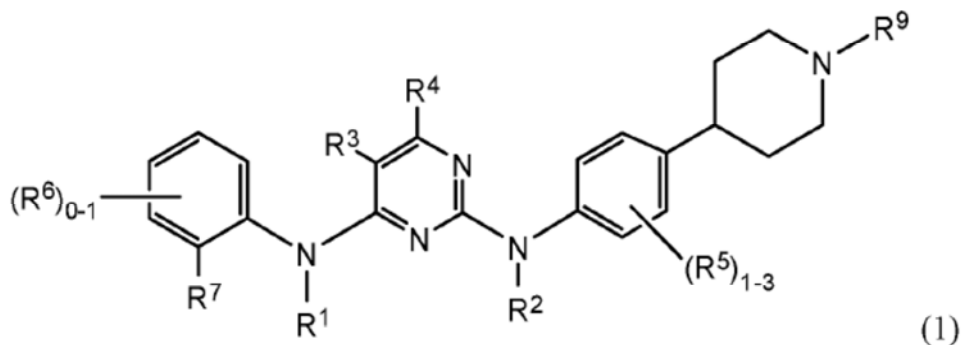
20 Las células de semillas 10M / T175 frasco en Mc Coy FBS al 10% y 4 días más tarde, chupar los medios de comunicación y añadir medio fresco. Sigüientes días (5 días después de la siembra), trypsinize células, lavar una vez con PBS, a continuación, volver a suspender las células en medios Mc-Coy 4% sin suero con lípidos P / S / G. Recuento de células y la dilución es 400.000 células / ml.

25 Para 95 ml de células (400000 células / ml (40M)), preparar el siguiente ADN / mezcla Fugene6: medios 5 ml Mc-Coy sin suero; 120 mg de la mezcla de ADN (20 mg IGF1R-S3-5 o INSR-S3-5 + 100 mg RE1-pGL3); y 240 ml de reactivo Fugene6. Incubar el ADN / Fugene6 mezclar durante 15 min antes de añadir a las células en el suero sin lípidos 4%. Dispensar 50  $\mu$ l/pozo en placa de 384 pozos. 22-24h después, agregar 50 nL de compuestos diluidos en serie utilizando cabeza de alfiler. 30 minutos más tarde, agregar 2  $\mu$ l de 26X IGF1 (o insulina 100X) dosis diluida en suero Mc Coy- sin lípidos al 4% utilizando  $\mu$ -Fill. 30 horas más tarde, se añaden 25  $\mu$ l 100% brillante-Glo y leer en Analista GT para la medición de la luminiscencia.

30 Los ejemplos y realizaciones descritas en este documento son para propósitos ilustrativos, diversas modificaciones o cambios son posibles dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1)



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

5  $R^1$  and  $R^2$  are independently H, C<sub>1-6</sub> alkyl or halo-substituted C<sub>1-6</sub> alkyl;

$R^1$  y  $R^2$  son independientemente H, alquilo de C<sub>1-6</sub> o halógeno alquilo sustituido de C<sub>1-6</sub>

$R^3$  es halo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, o alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido por halo;

$R^4$  es H;

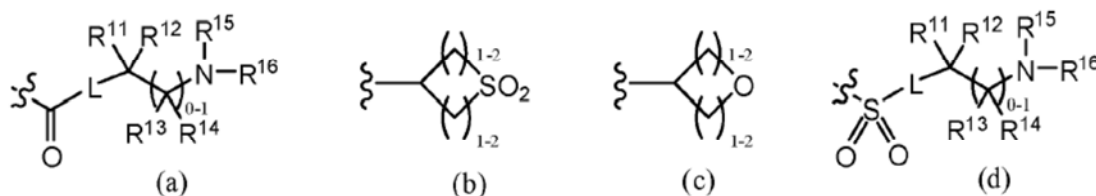
10 Alternativamente,  $R^3$  y  $R^4$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos a pueden formar un anillo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos  $R^{10}$  en el que  $R^{10}$  es halógeno, fenilo alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, alquinoilo C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido o NR<sub>2</sub>;

$R^5$  y  $R^6$  son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub> o alquinoilo C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupos halógeno, amino o hidroxilo; halógeno, nitro, ciano, CR (OR<sup>17</sup>) R<sup>17</sup>, OR<sup>17</sup>, NR (R<sup>17</sup>), CR (R<sup>17</sup>) NRR<sup>17</sup>

15  $(CR_2)_qY$ , C(O)O<sub>0-1</sub>R<sup>17</sup>, C(O)NR(R<sup>17</sup>), C(O)CRR<sup>17</sup>-NR(R<sup>17</sup>), C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>17</sup>, C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>18</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>18</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>18</sup>, S(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR (R<sup>17</sup>), o S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>;

$R^7$  es S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>19</sup>, S(O)<sub>2</sub>NRR<sup>20</sup> o C(O)NR(R<sup>20</sup>); en el que  $R^{19}$  y  $R^{20}$  son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno sustituido C<sub>1-6</sub> alquilo o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; o  $R^{20}$  es H;

20 cada  $R^9$  es independientemente -L-CR(OR<sup>17</sup>)-C<sub>t</sub>F<sub>(2t+1)</sub> donde t es 1-3; -L-C(O)-CR (R<sup>17</sup>) -NRR<sup>17</sup>, -L-C(O)-NR-(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NRR<sup>17</sup>, -LC(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, -LC(O)-(CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR-C(O)-R<sup>18</sup>, -LC(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>17</sup>, -LC(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>18</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup> o (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR-LC(O)R<sup>18</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), -L-S(O)<sub>2</sub>NR (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup> o un radical seleccionado de la fórmula (a), (b), (c) o (d):



25 en el que  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$  se seleccionan independientemente de H, o alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub> o alquinoilo C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupos halógenos, amino o hidroxilo; o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{15}$  y  $R^{16}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , o  $R^{13}$  y  $R^{15}$  junto con los átomos de carbono y / o nitrógeno a los que están unidos pueden formar un anillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente hasta 3 átomos o grupos seleccionados de entre C(O), N, O y S(O)<sub>0-2</sub>;

30 L es (CR<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> o un enlace;

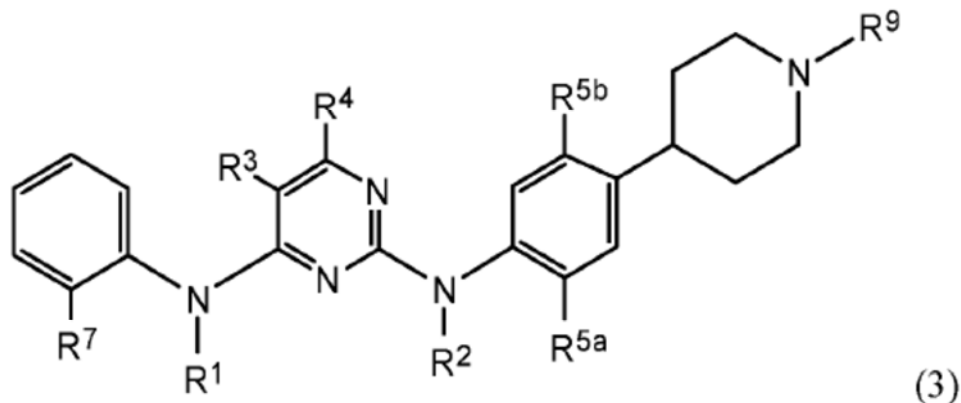
R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> halógeno sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>; o R<sup>17</sup> es H; Y es un anillo carbocíclico C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>; o un heteroarilo de 5-10 miembros o 4-10 miembros de anillo heterocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R<sup>6</sup>;

cada R es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 p es 2-4; y

q es 0-4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de fórmula (3):



en la que R<sup>3</sup> es halógeno;

10 Alternativamente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos a pueden formar un anillo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos N, y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R<sup>10</sup>;

R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son, independientemente, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno-sustituido alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi halógeno sustituido;

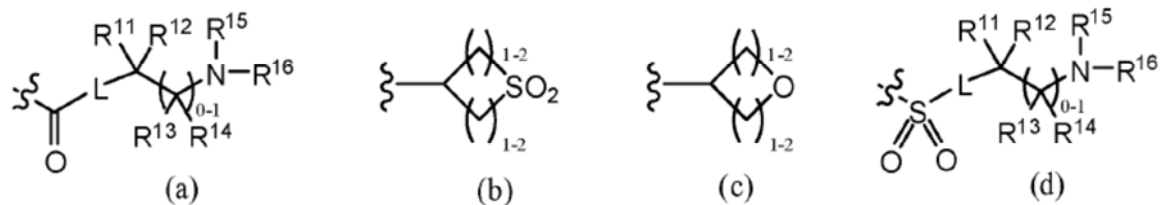
R<sup>7</sup> es S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>19</sup>;

15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>19</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>5a</sup> es metoxi o isopropoxi;

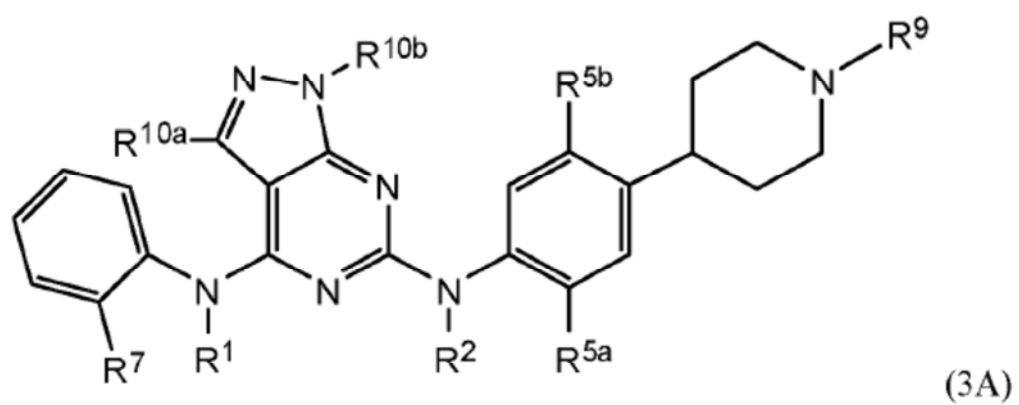
R<sup>5b</sup> es o metilo;

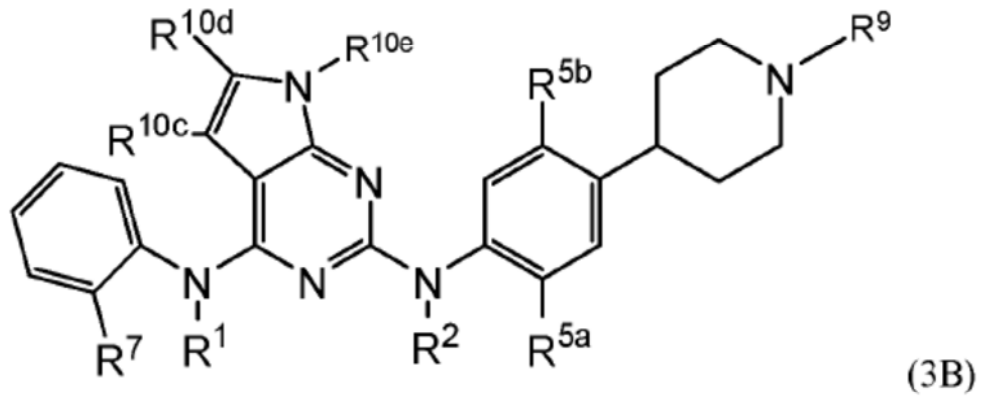
20 R<sup>9</sup> es -L-CR (OR<sup>17</sup>) C<sub>t</sub>F<sub>(2t+1)</sub> donde t es 1-3; -LS(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, -LS(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), -L-S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup> o un radical seleccionado de la fórmula (a), (b), (c) o (d):



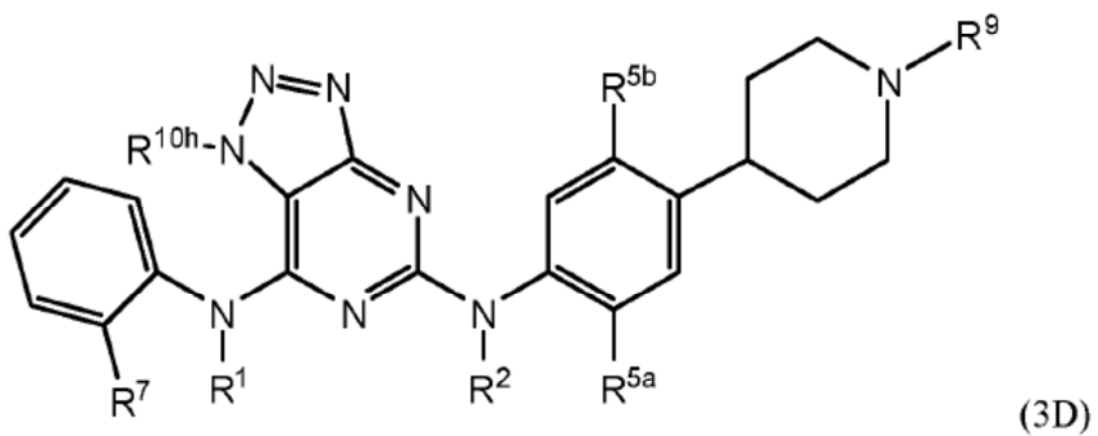
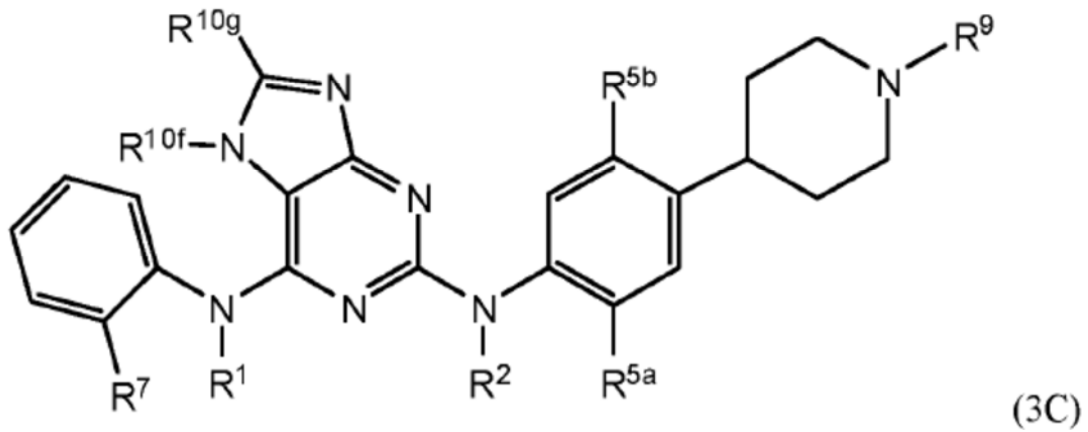
en el que R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, L y p son como se definen en la reivindicación 1.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de la fórmula (3A), (3B), (3C) o (3D):





117



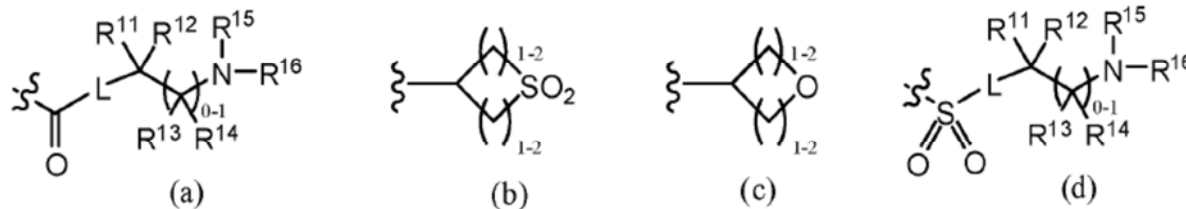
en donde  $R^{5a}$  es metoxi o isopropoxi;

$R^{5b}$  es metilo;

$R^{10b}$ ,  $R^{10e}$ ,  $R^{10f}$  y  $R^{10h}$  son independientemente H o  $C_{1-6}$  alquilo;

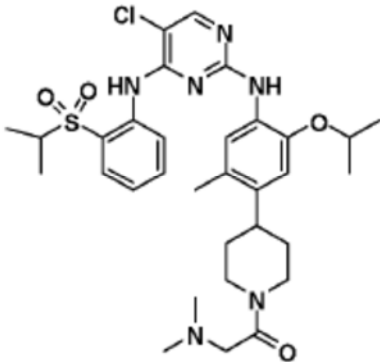
- 5  $R^{10a}$ ,  $R^{10c}$ ,  $R^{10d}$  y  $R^{7g}$  son independientemente H, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NR_2$ , o un fenilo opcionalmente sustituido y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  y R son como se definen en la reivindicación 1.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que  $R^9$  es  $-L-CR(OR^{17})-C_tF_{(2t+1)}$  donde t es 1-3;  $-LS(O)_2R^{18}$ ,  $-LS(O)_2NRR^{17}$ ,  $-L-S(O)_2NR(CR_2)_pNR(R^{17})$ ,  $-LS(O)_2NR(CR_2)_pOR^{17}$  o un radical seleccionado de la fórmula (a), (b), (c) o (d);:



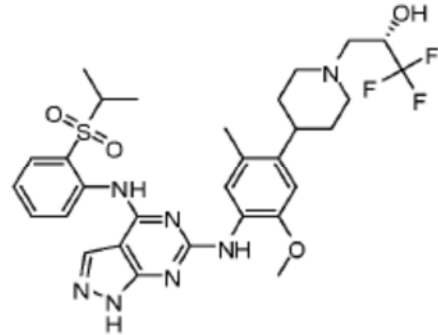
- 5 en el que  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ , L y p son como se definen en la reivindicación 1; y  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son independientemente alquilo  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$  halógeno-sustituido; o  $R^{17}$  es H.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son H.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

1



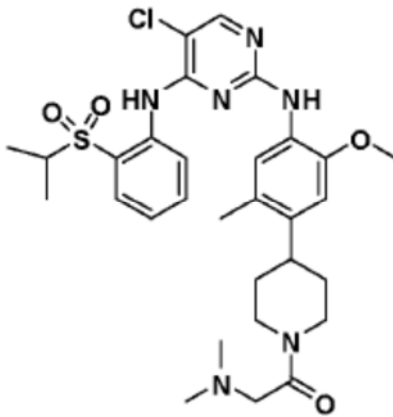
1-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino-5-isopropoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-(dimetilaminoetanona

23



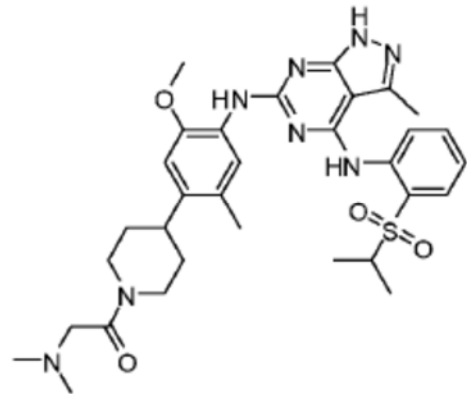
1,1,1-trifluoro-3-(4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-2-ol

2



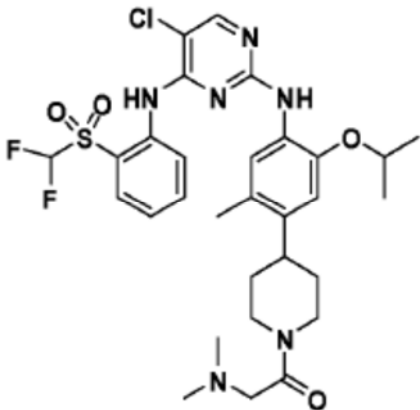
1-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino-5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-(dimetilaminoetanona

25



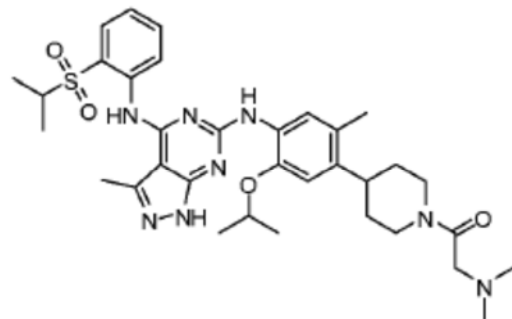
2-(dimetilamino)-1-(4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanona

3



1-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(difluorometilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino-5-isopropoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-(dimetilaminoetanona

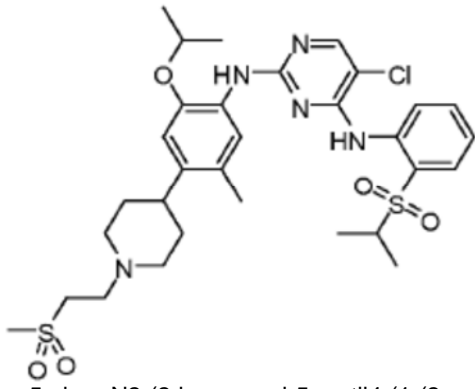
26



2-(dimetilamino)-1-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanona

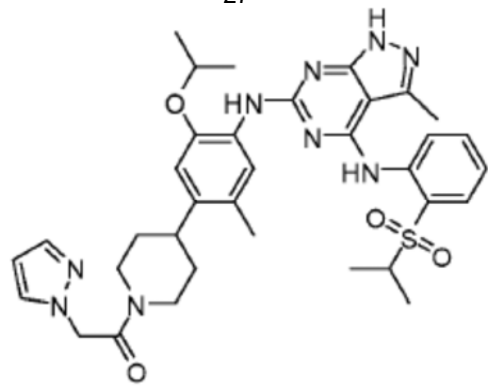


4



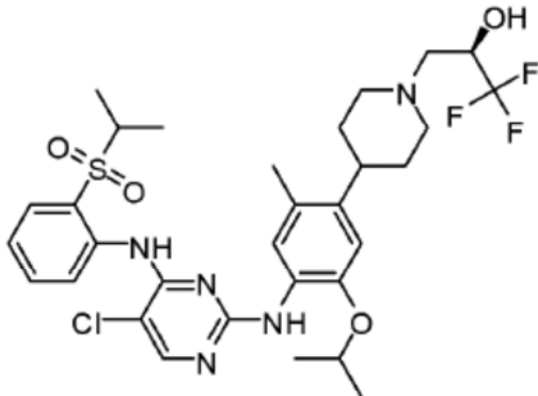
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil4-(1-(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina

27



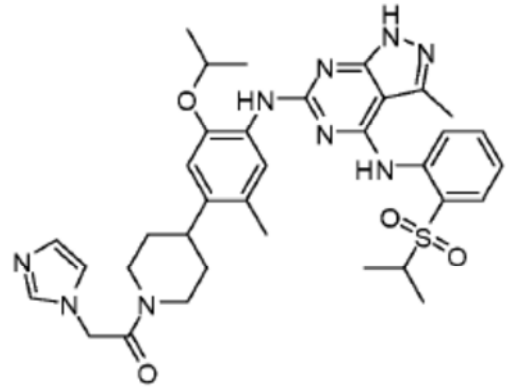
1-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-(1H-pyrazol-1-il)etanona

5



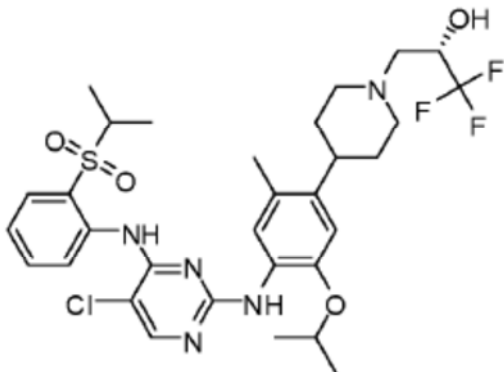
(R)-3-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)pirimidin-2-ilamino-5-isopropoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

28



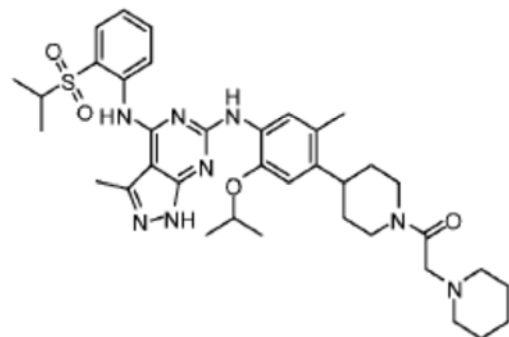
2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanona

6



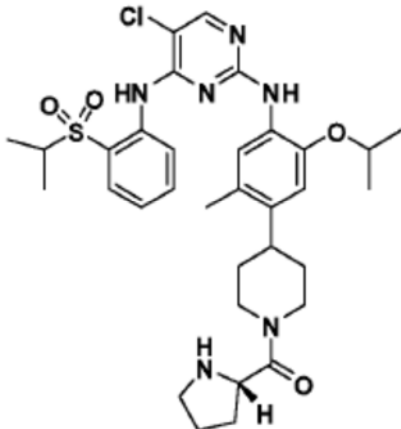
(S)-3-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)pirimidin-2-ilamino-5-isopropoli-2-metilfenil)piperidin-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

29



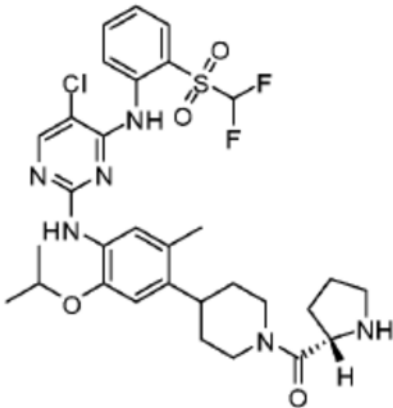
1-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)etanona

7



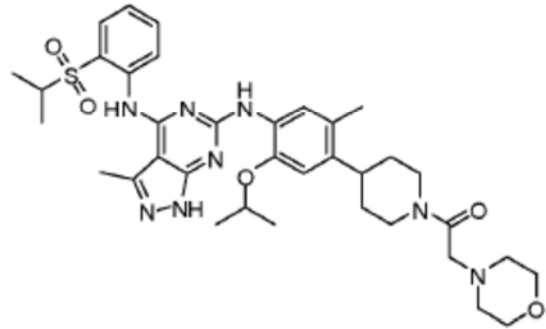
(S)-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino-5-isopropoksi-2-metilfenil)piperidin-1-il)(pirrolidin-2-il)metanona

8



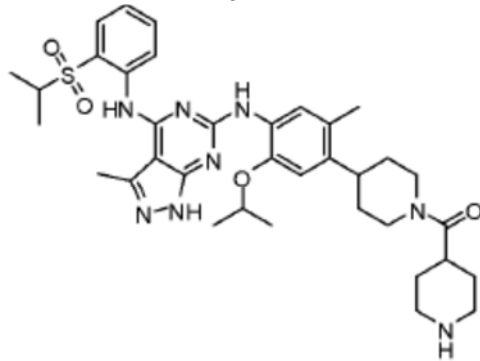
(S)-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(difluorometilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino-5-isopropoksi-2-metilfenil) piperidin-1-il)(pirrolidin-2-il)metanona

30



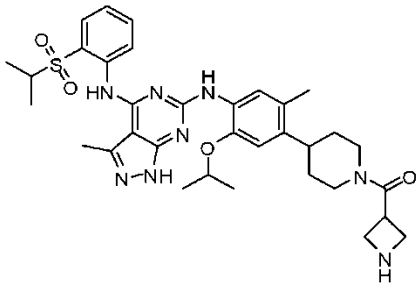
1-(4-(5-isopropoli-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-morfolinoetanona

31



(4-(5-isopropoksi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)(piperidin-4-il)metanona

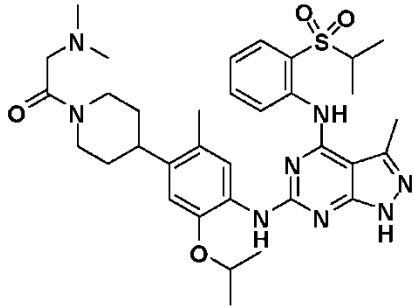
32



azetidin-3-il(4-(5-isopropoksi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)metanona

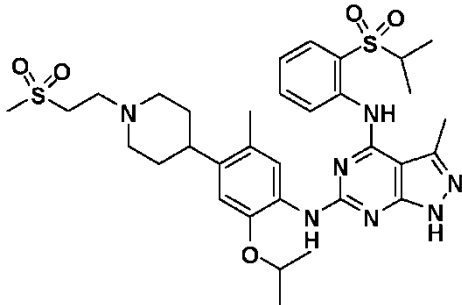
5

41



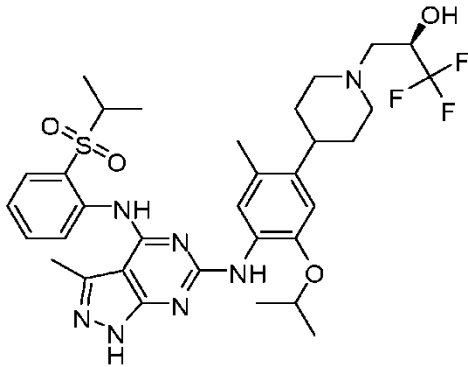
2-(dimetilamino-1-(4-(5-isopropoksi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanona

5 46



N6-(2-isopropoksi-5-metil4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

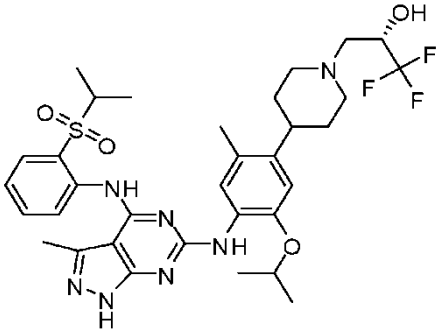
56



10

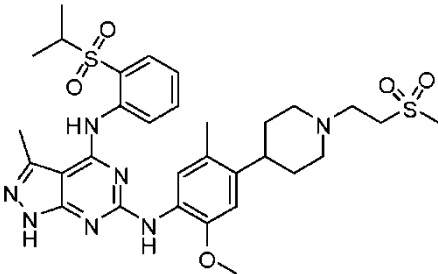
(R)-1,1,1-trifluoro-3-(4-(5-isopropoksi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-2-ol

57



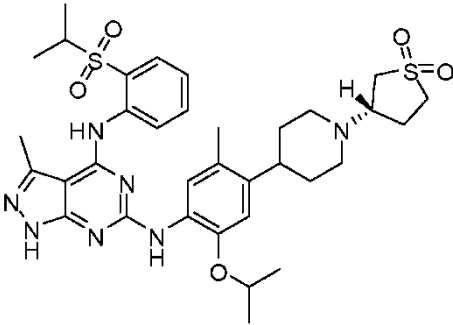
(S)-1,1,1-trifluoro-3-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-2-ol

5 60



N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N6-(2-metoksi5-metil4-(1-(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-4-il)fenil)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

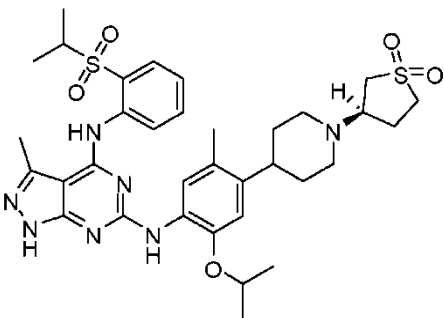
62



10

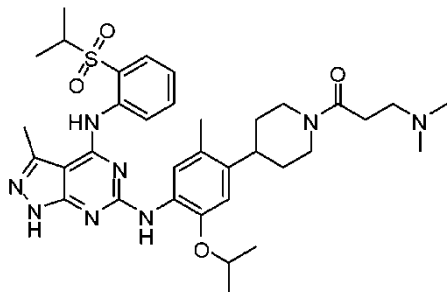
S-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N6-(2-isopropoksi-5-metil4-(1-(3-(tetrahidrosulfonyl)piperidin-4-il)fenil)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

63



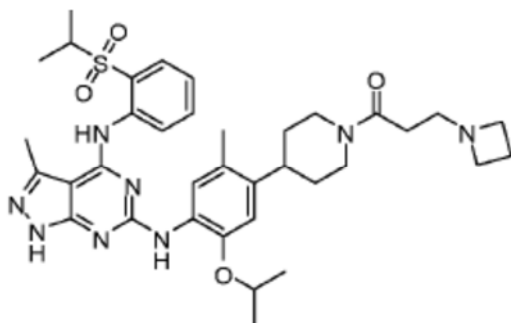
R-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N6-(2-isopropoksi-5-metil-4-(1-(3-(tetrahidrosulfonil)piperidin-4-il)fenil)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6- diamina

65



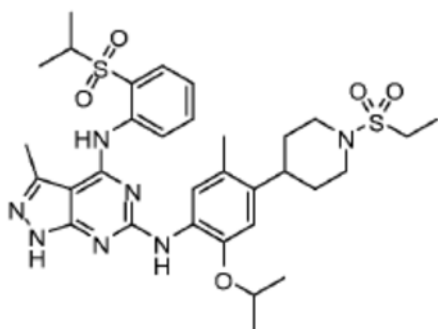
5 3-(dimetilamino-1-(4-(5-isopropoksi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ona

66



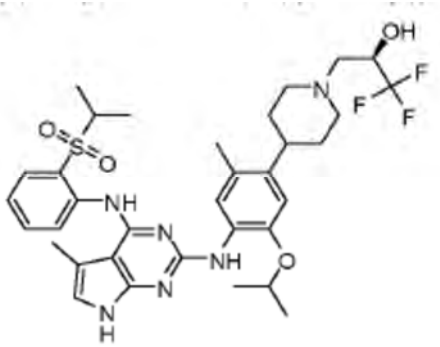
10 3-(azetidin-1-il)-1-(4-(5-isopropoksi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ona

67



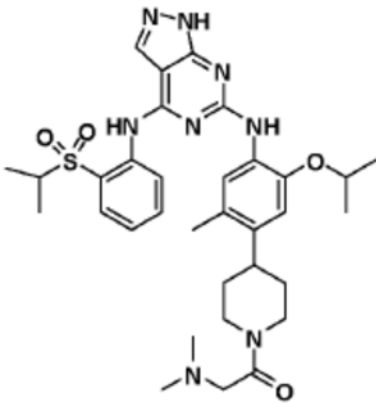
N6-(4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-2-isopropoksi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

15 80



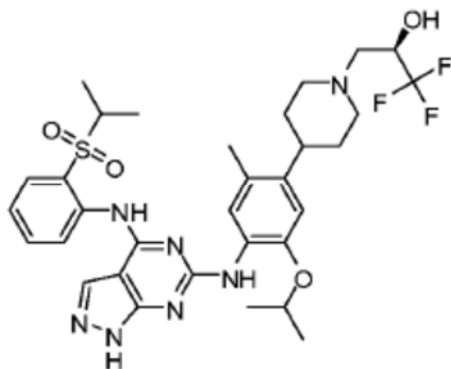
(R)-1,1,1-trifluoro-3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metil7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-2-ol; y

21



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

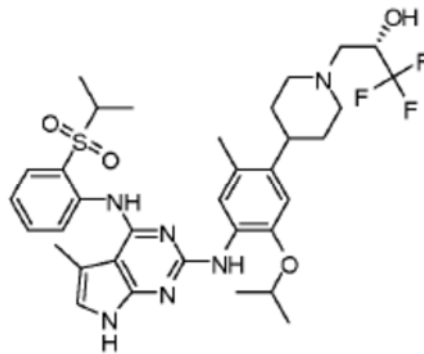
22



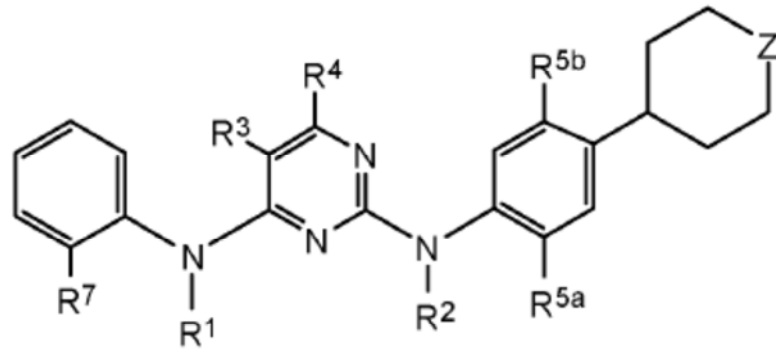
1,1,1-trifluoro-3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-2-ol

5 8. Un compuesto de Fórmula (4) o (5):

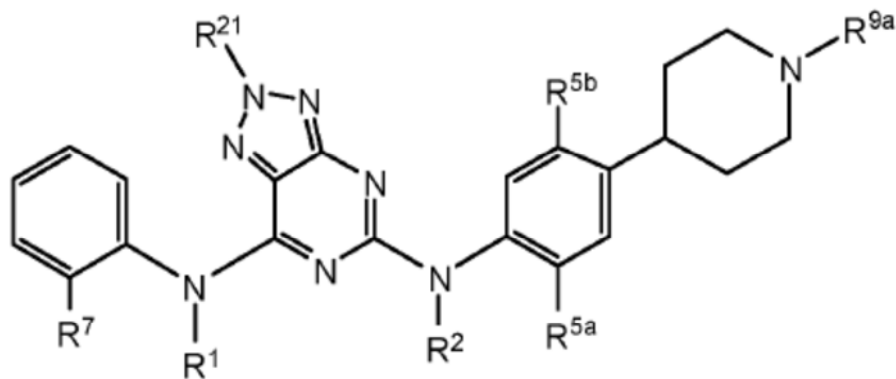
81



(S)-1,1,1-trifluoro-3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metil7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-2-ol.



(4)



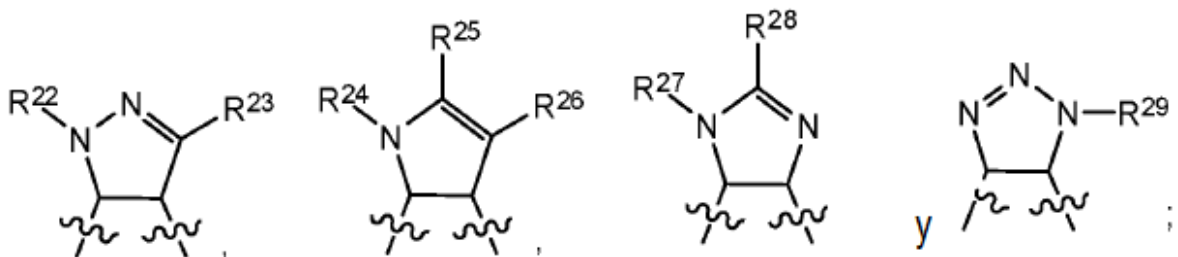
(5)

O una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

Z es NR<sup>9a</sup> o O;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> halógeno-sustituido;

5 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo



R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son, independientemente, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno sustituido alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno sustituido alcoxi C<sub>1-6</sub>;

10 R<sup>7</sup> es S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>19</sup>, S(O)<sub>2</sub>NRR<sup>20</sup> o C(O)NR(R<sup>20</sup>); en el que R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno sustituido alquilo C<sub>1-6</sub>; o R<sup>20</sup> es H;

cada R<sup>9a</sup> es, independientemente, H, un alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>; - (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, -L-C(O)-R<sup>17</sup>, -C(O)O-R<sup>17</sup> o -L-C(O)-NRR<sup>17</sup>; en la que R y R<sup>17</sup> junto con N en NRR<sup>17</sup> pueden formar un anillo de 5-6 miembros que contiene opcionalmente O o S;

L es (CR<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> o un enlace;

R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente bencilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno; o R<sup>17</sup> es H;

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup> y R<sup>29</sup> son independientemente H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup> y R<sup>28</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sub>2</sub> o halógeno;

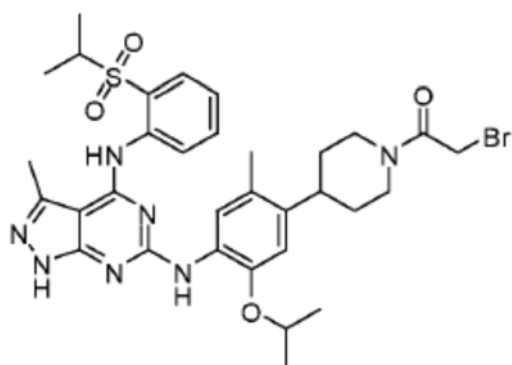
5 cada R es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

p es 2-4; y

siempre que R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> no sean ambos H; R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> no son todos H; y R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup> no sean ambos H.

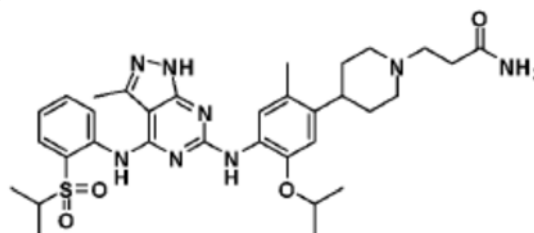
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

24



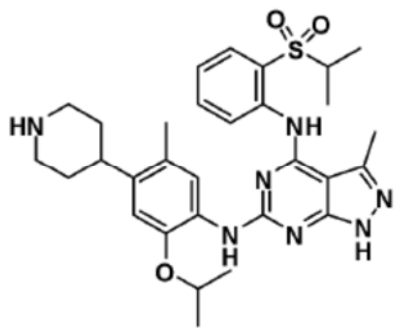
2-bromo-1-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanona

52



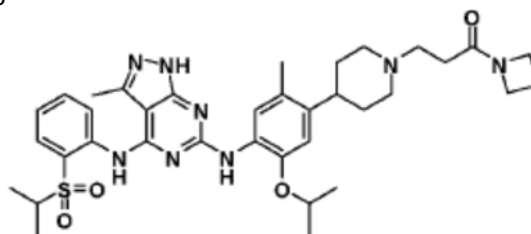
3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanamida

33



N6-(2-isopropoxi-5-metil4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

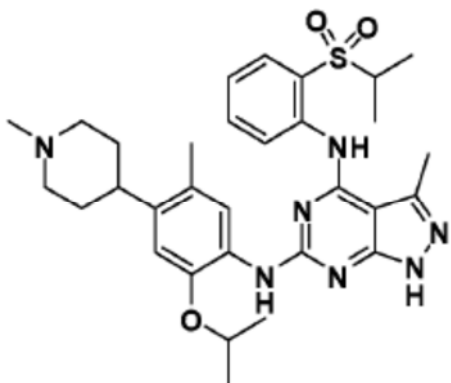
53



1-(azetidin-1-il)-3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ona

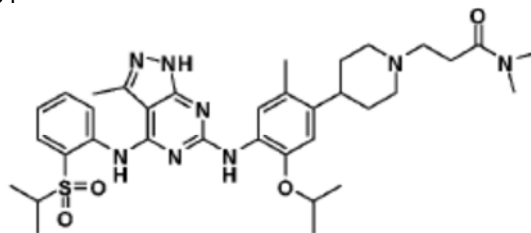


34



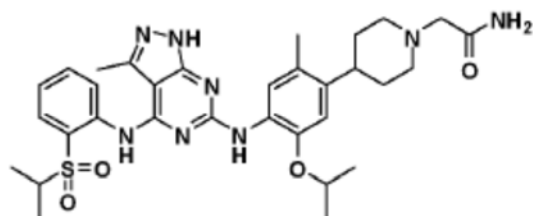
N6-(2-isopropoksi-5-metil4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

54



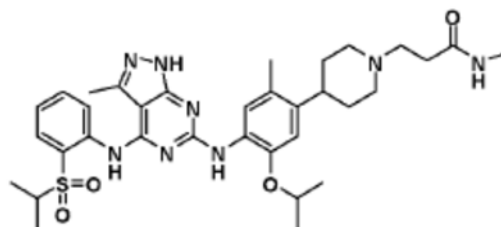
3-(4-(5-isopropoksi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1Hpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-N,N dimetilpropanamida

35



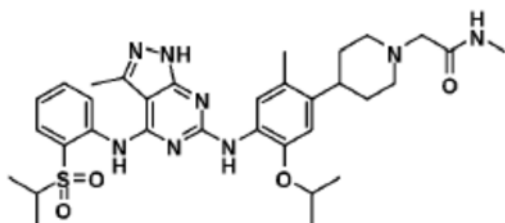
2-(4-(5-isopropoksi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1Hpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida

55



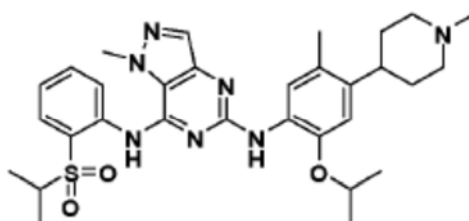
3-(4-(5-isopropoksi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1Hpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-N-metilpropanamida

36



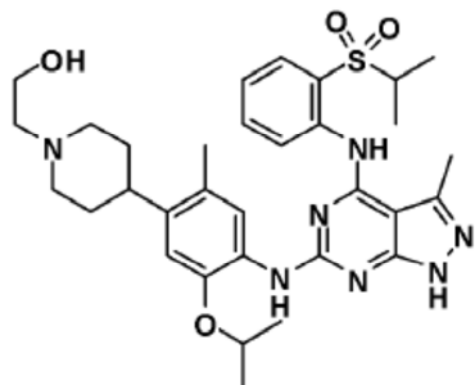
2-(4-(5-isopropoksi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1Hpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-N-metilacetamida

58



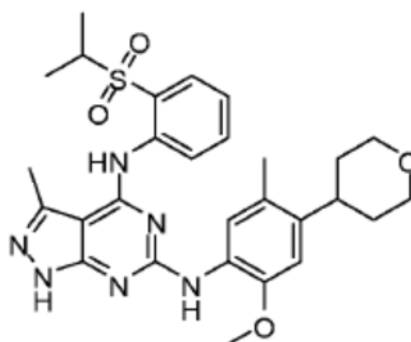
N5-(2-isopropoksi-5-metil4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N7-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-metil1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5,7-diamina

37



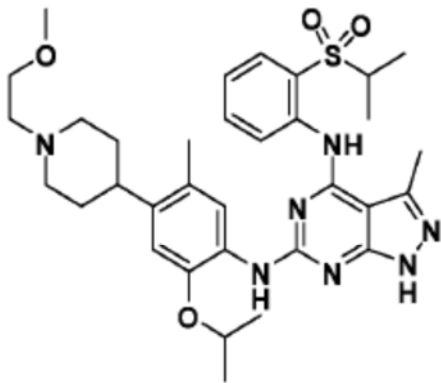
2-(4-(5-isopropoksi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-3-metil1Hpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol

64



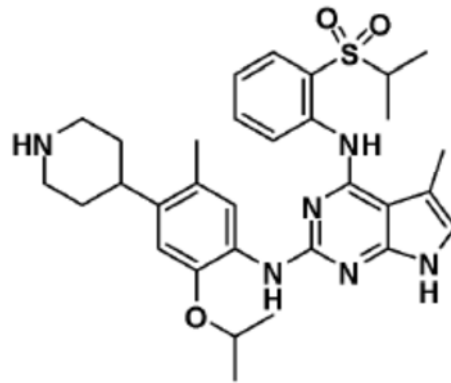
N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N6-(2-metoksi5-metil4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

38



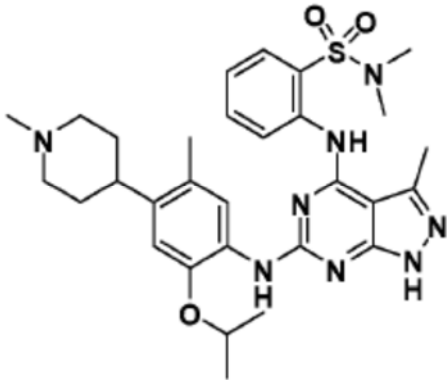
N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil) piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

68



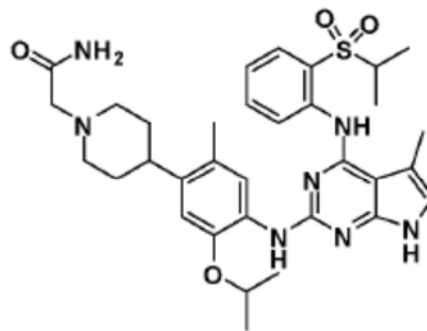
N2-(2-isopropoxi-5-metil4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metil7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2,4-diamina

39



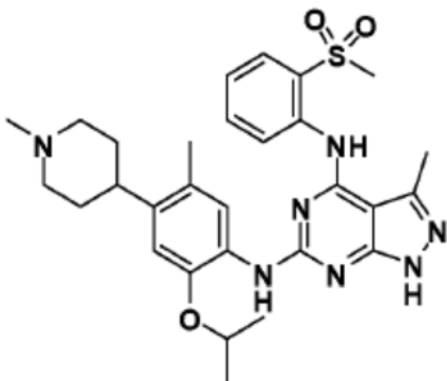
2-(6-(2-isopropoxi-5-metil4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-3- metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino-N,Ndimetilbencenosulfonamida

69



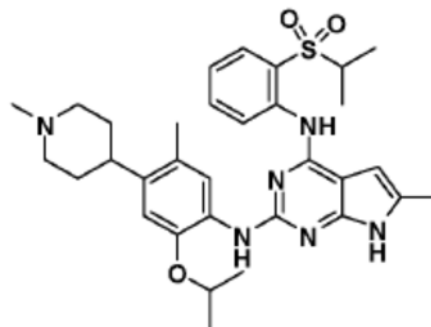
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-metil7Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino-2-metilfenil) piperidin-1-il)acetamida

40



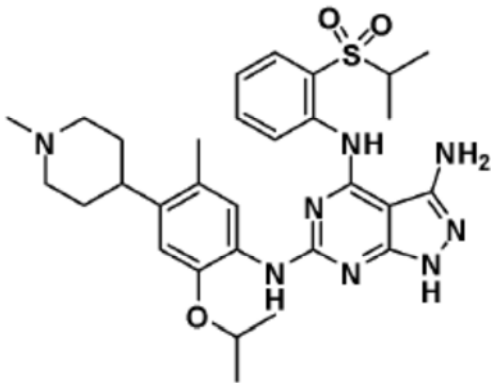
N6-(2-isopropoxi-5-metil4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-3-metil- N4-(2-(metilsulfonil) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

70



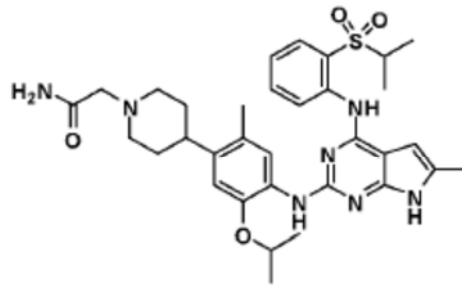
N2-(2-isopropoxi-5-metil4-(1-metilpiperidin-4- il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6-metil7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2,4-diamina

42



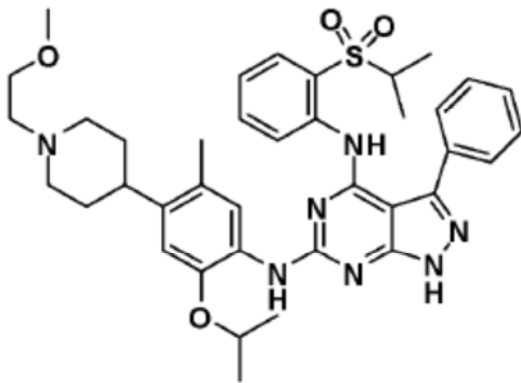
N6-(2-isopropoxi-5-metil4-(1-metilpiperidin-4- il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3,4,6-triamina

71



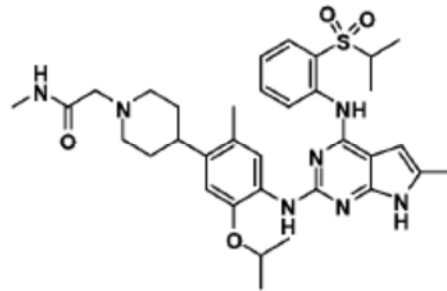
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-6-metil7Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino-2-metilfenil) piperidin-1-il)acetamida

43



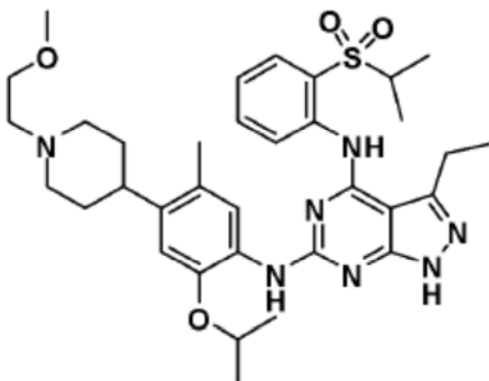
N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil) piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

72



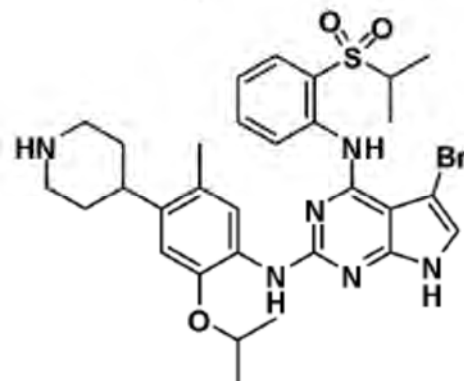
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-6-metil7Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino-2-metilfenil) piperidin-1-il)-N-metilacetamida

44



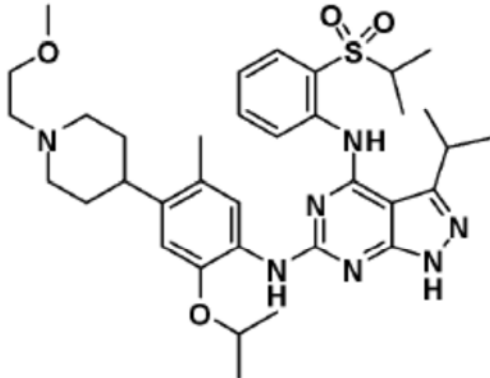
3-etil-N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil) piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina

73



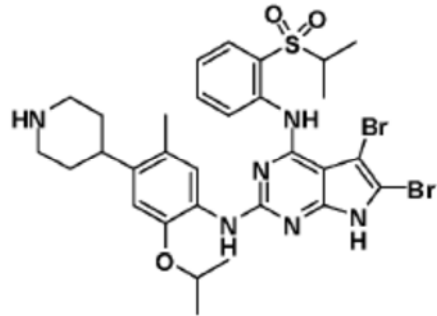
5-bromo-N2-(2-isopropoxi-5-metil4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4- diamina

45



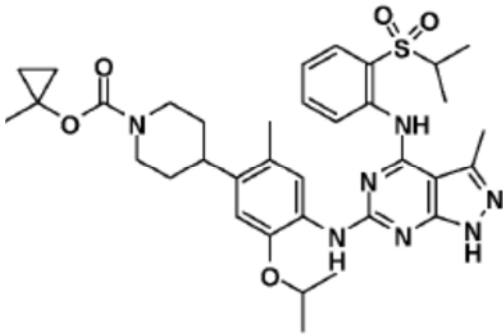
N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil) piperidin-4-il)-5-metilfenil)-3- isopropil-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6- diamina

74



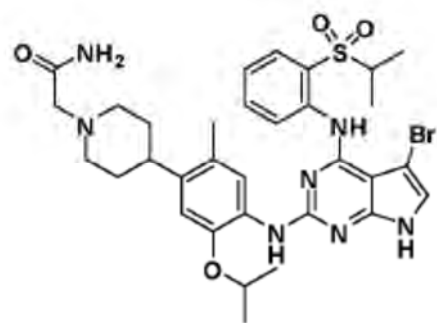
5,6-dibromo-N2-(2-isopropoxi-5-metil4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4- diamina; y

47



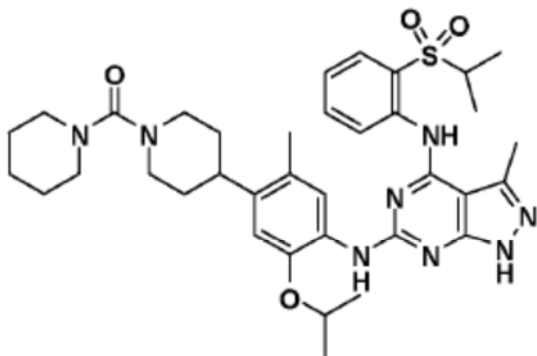
1-metilciclopropil 4-(5-isopropoxi- 4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-carboxilato

75



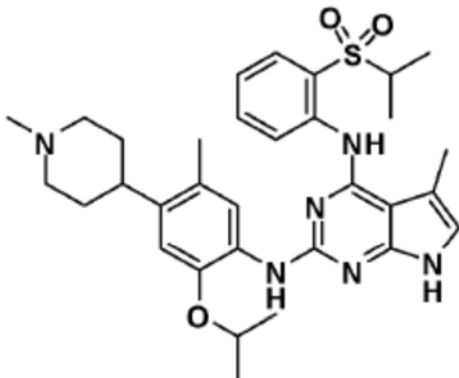
2-(4-(4-(5-bromo-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2-ilamino-5-isopropoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida

48



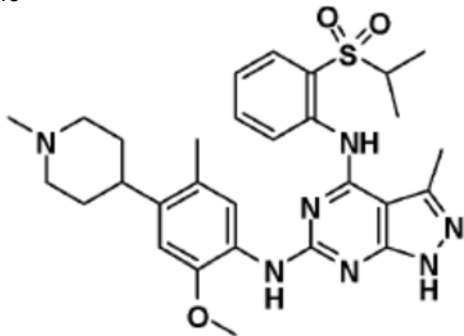
(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-3-metil1Hpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil) piperidin-1-il)(piperidin- 1-il)metanona

76



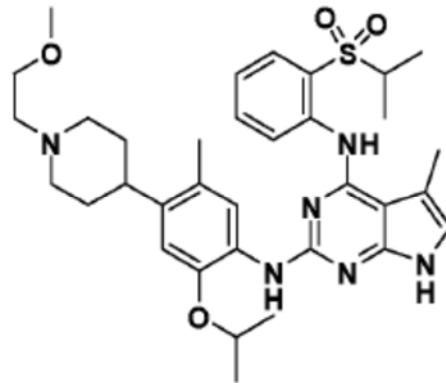
N2-(2-isopropoxi-5-metil4-(1-metilpiperidin-4- il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metil7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina.

49



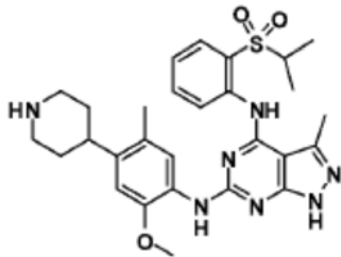
N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N6-(2-metoxi5-metil4-(1-metillpiperidin-4-il)fenil)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6- diamina

77



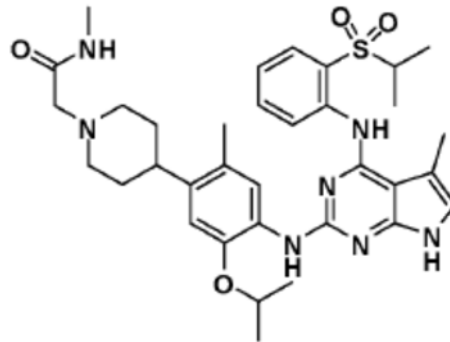
N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil) piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-5-metil7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

50



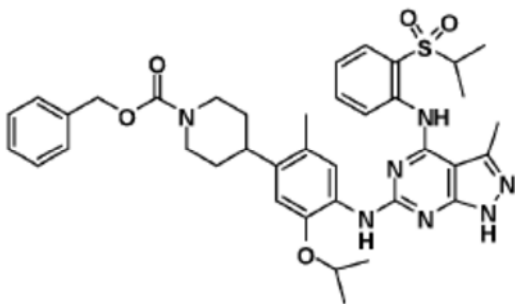
N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N6-(2-metoxi5-metil4-(piperidin-4- il)fenil)-3-metil1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina

78



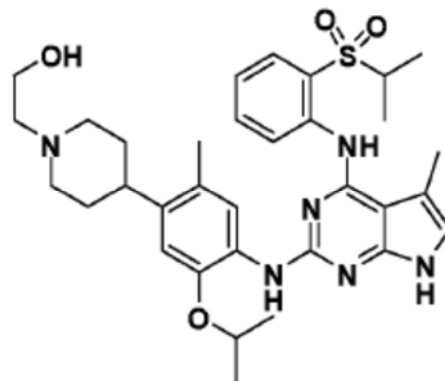
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl) fenilamino)-5-metil7Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino-2-metilfenil) piperidin-1-il)-N-metilacetamida;

51



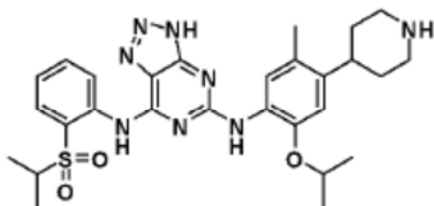
benzil 4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino-2-metilfenil)piperidin-1-carboxilato

79



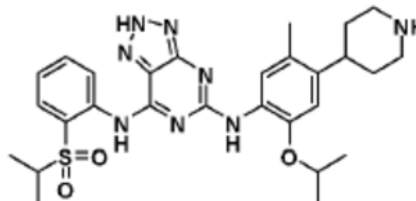
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl) fenilamino)-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino-2-metilfenil) piperidin-1-il)etanol.

82



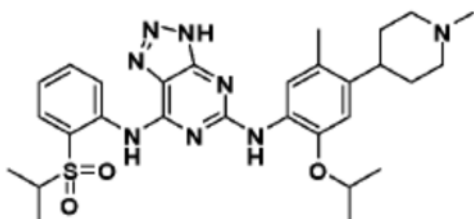
N5-(2-isopropoxi-5-metil4-(piperidin-4- il)fenil)-N7-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5,7-diamina

86



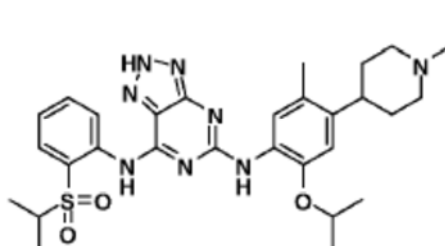
N5-(2-isopropoxi-5-metil4-(piperidin-4- il)fenil)-N7-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5,7-diamina

83



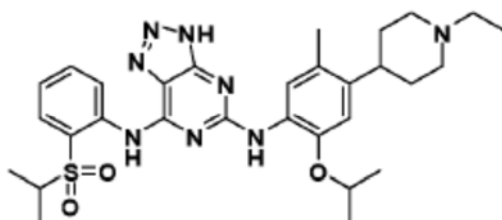
N5-(2-isopropoxi-5-metil4-(1-metillpiperidin-4-il)fenil)-N7-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5,7-diamina

87



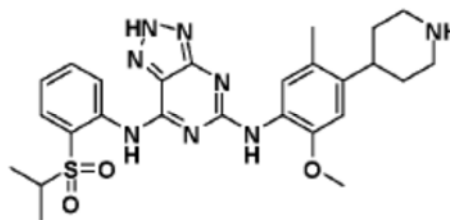
N5-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5- metilfenil)-N7-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5,7-diamina

84



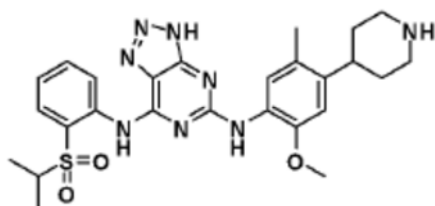
N5-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N7-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pirimidin-5,7-diamina

88



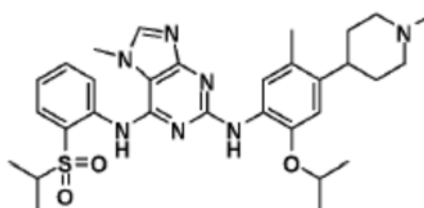
N7-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N5-(2-metoxi5-metil-4-(piperidin -4-il)fenil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5,7-diamina; y

85



N7-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N5-(2-metoxi5-metil4-(piperidin-4-il)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5,7-diamina

89



N2-(2-isopropoxi-5-metil4-(1-metillpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7-metil-7H-purina-2,6-diamina.

10. El compuesto de la reivindicación 8, en el que dicho compuesto es de Fórmula (5) y R<sup>9a</sup> es H, un alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquínilo C<sub>2-6</sub>.

5 11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo fisiológicamente aceptable.

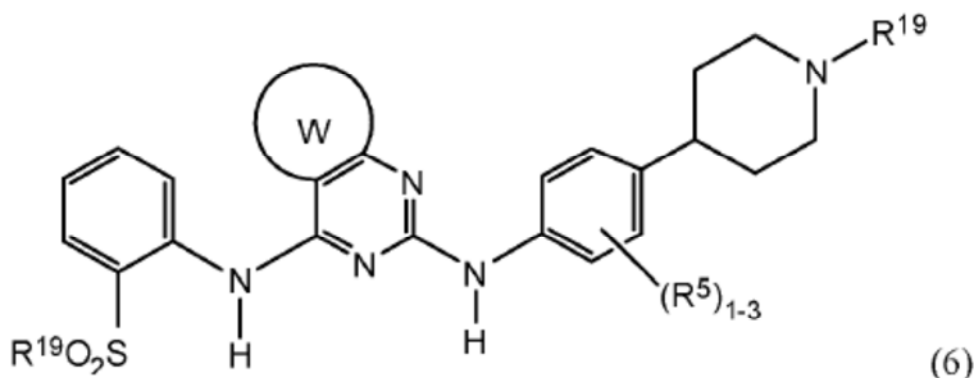
12. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un estado seleccionado del rechazo agudo o crónico de

5 órgano o tejidos xenoinjertos, aterosclerosis, angioplastia, restenosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, SIDA, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia intestinal, insuficiencia renal, choque hemorrágico, choque traumático, tumor de mama, tumor renal, tumor de próstata, tumor colorrectal, tumor de tiroides, tumor de ovario, tumor de páncreas, tumor neuronal, tumor de pulmón, tumor de útero, tumor gastrointestinal, osteosarcoma, melanoma, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes (tipo I y II), asma, lesión inflamatoria del hígado, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente o enfermedades, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis de contacto irritante, dermatitis eccematososa, dermatitis seborreica, síndrome Sjogren's, queratoconjuntivitis, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, Crohn's, enfermedad o colitis ulcerativa, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico en el que dicha condición es una enfermedad autoinmune, una enfermedad del trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno de proliferación celular.

15 13. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo celular, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, en el que dicho trastorno proliferativo celular es mieloma, multiple, neuroblastoma, linfoma, leucemia, melanoma, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma sinovial, sarcoma Ewing's, hepatoma, tumor estromal gastrointestinal o un tumor sólido de mama, renal, próstata, colorrectal, de tiroides, de ovario, páncreas, pulmón, útero, tracto respiratorio, cerebro, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides o paratiroides.

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

15. Un método para sintetizar un compuesto que tiene la fórmula (6) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



25 en la que W es un anillo de 5-6 miembros que contiene 1-3 átomos de nitrógeno;

30 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupos halógeno, amino o hidroxilo; halógeno, nitro, ciano, CR(OR<sup>17</sup>) R<sup>17</sup>, OR<sup>17</sup>, NR(R<sup>17</sup>), CR(R<sup>17</sup>) NRR<sup>17</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Y, C(O)O<sub>0-1</sub>R<sup>17</sup>, C(O)NR(R<sup>17</sup>), C(O)CRR<sup>17</sup>-NR (R<sup>17</sup>), C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>17</sup>, C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>18</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>18</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sup>18</sup>, S(O)<sub>2</sub>NRR<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>17</sup>), o S(O)<sub>2</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>17</sup>;

R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente (CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Y o alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, amido, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo o Y; o R<sup>17</sup> es H;

R<sup>19</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

35 Y es un anillo carbocíclico C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>; o un heteroarilo de 5-10 miembros o 4-10 miembros de anillo heterocíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R<sup>5</sup>;

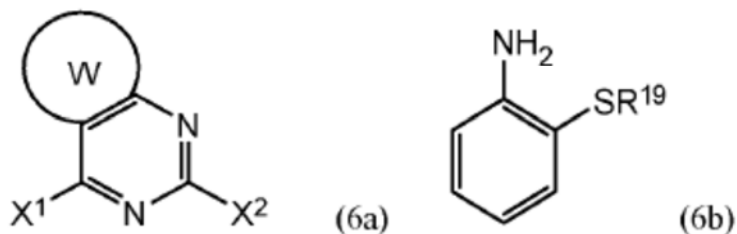
cada R es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

p es 2-4;

q es 0-4;

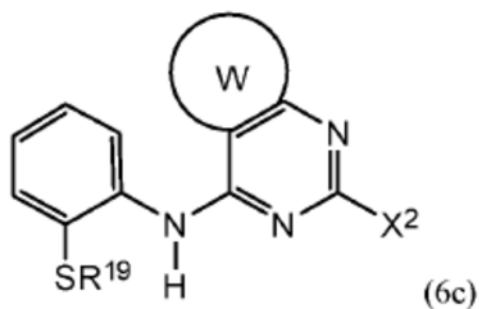
que comprende:

a) poner en contacto un reactivo de fórmula (6a) con un reactivo de fórmula (6b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

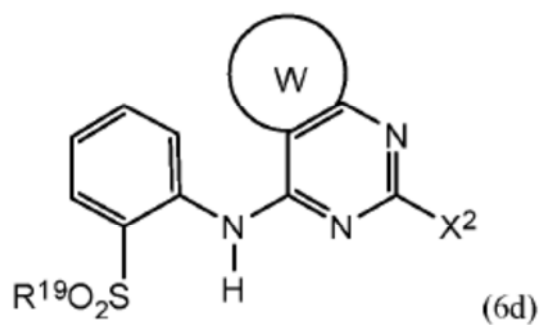


5

en condiciones suficientes para formar un intermediario de fórmula (6c);



b) poner en contacto dicho compuesto intermediario de fórmula (6c) con un agente oxidante para formar un intermediario de fórmula (6d);

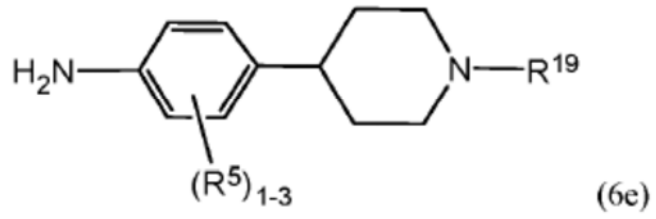


10

en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son un grupo saliente; y

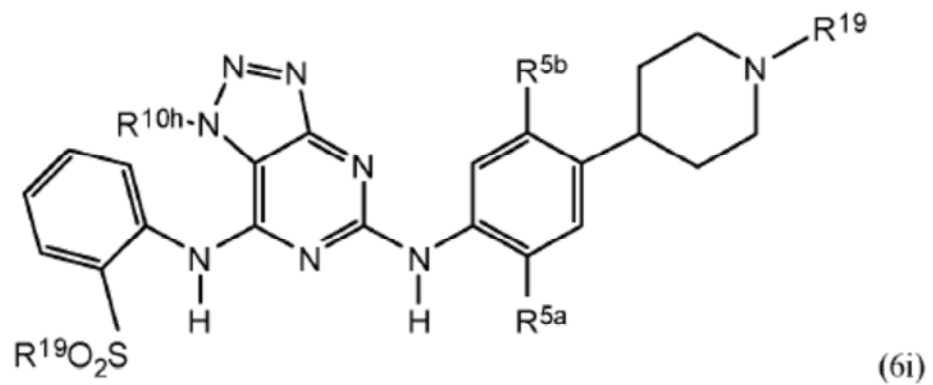
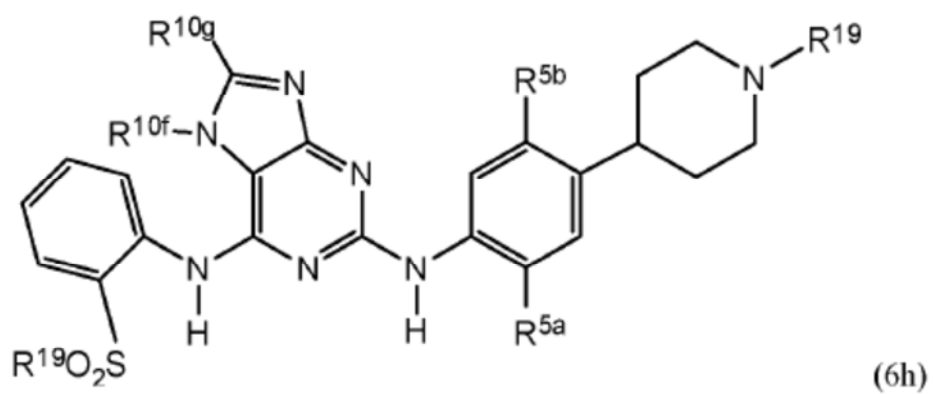
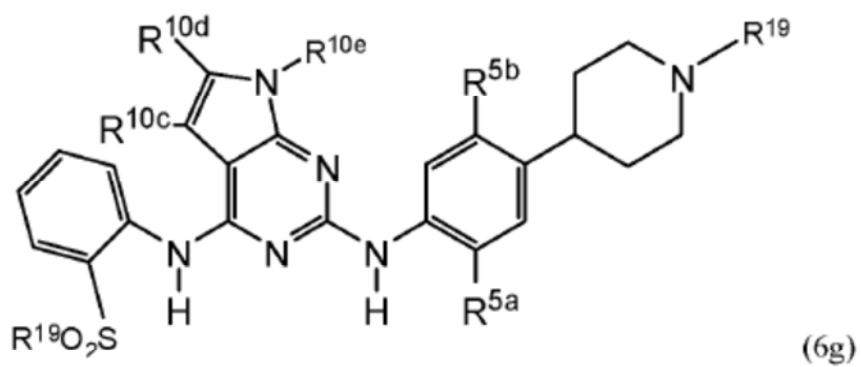
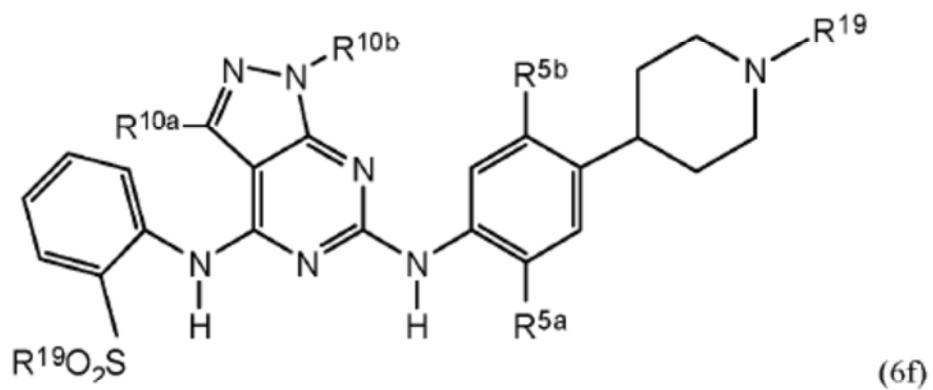
c) poner en contacto dicho compuesto intermediario de fórmula (6d) con un reactivo de fórmula (6e) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;





en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (6) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El método de la reivindicación 15, en el que dicho compuesto de fórmula (6) es de fórmula (6f), (6g), (6h) o (6i):



en donde R<sup>5a</sup> es metoxi o isopropoxi;

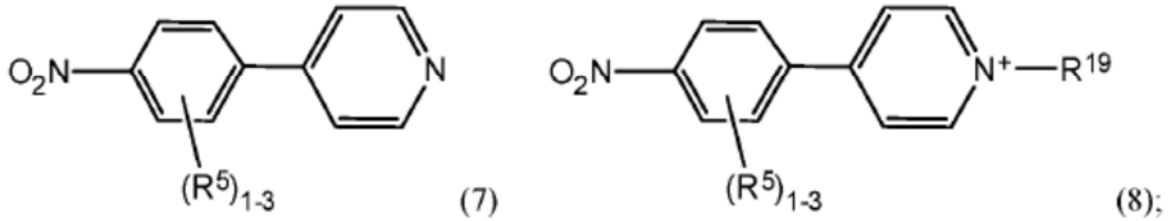
R<sup>5b</sup> es metilo;

R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>10c</sup>, R<sup>10d</sup>, R<sup>10e</sup>, R<sup>10f</sup>, R<sup>10g</sup> y R<sup>10h</sup> son independientemente H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, halógeno, o un fenilo opcionalmente sustituido; y

cada R<sup>19</sup> es como se define en la reivindicación 18.

5 17. El método de la reivindicación 15, en el que dicho reactivo de Fórmula (6e) se sintetiza por

i) poner en contacto un reactivo de Fórmula (7) con un agente alquilante para formar un intermediario de fórmula (8),



ii) reducir dicho compuesto intermediario de fórmula (8) para formar un reactivo de fórmula (6e); en la que R<sup>5</sup> y R<sup>19</sup> son como se definen en la reivindicación 18.

10 18. El método de la reivindicación 17, en el que dicho agente de alquilación es metilo p-toluenosulfonato.

19. El método de la reivindicación 17, en el que dicho intermediario de fórmula (8) se reduce por hidrogenación