

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 636**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2006 PCT/US2006/042044**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2007 WO07053452**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2006 E 06836583 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 1951684**

54 Título: **Inhibidores de cinasas de bi-aril-meta-pirimidina**

30 Prioridad:

01.11.2005 US 732629 P
15.08.2006 US 838003 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2017

73 Titular/es:

TARGEEN, INC. (100.0%)
55 Corporate Drive
Bridgewater, New Jersey 08807, US

72 Inventor/es:

CAO, JIANGUO;
HOOD, JOHN;
LOHSE, DANIEL;
MAK, CHI CHING;
MC PHERSON, ANDREW;
NORONHA, GLENN;
PATHAK, VED;
RENICK, JOEL;
SOLL, RICHARD M. y
ZENG, BINQI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

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

ES 2 595 636 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

Inhibidores de cinasas de bi-aril-meta-pirimidina

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere al campo de los inhibidores de proteínas tirosina cinasas, a sus composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y a los métodos de uso de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos. En particular, la presente invención se refiere a inhibidores de la familia JAK de proteínas tirosina cinasas.

10 La invención se refiere a los compuestos de pirimidina sustituidos con 5-metilo como se definen en las reivindicaciones. Cualquier divulgación que vaya más allá del alcance de las reivindicaciones ha sido incluida por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Las proteínas cinasas son familias de enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos en proteínas, ampliamente clasificadas dentro de tirosina y serina/treonina cinasas. La actividad de cinasas inapropiada, que surge de mutación, expresión en exceso, o regulación inapropiada, disregulación o desregulación, además de la producción en exceso o en defecto de factores de crecimiento o citocinas, participa en muchas enfermedades, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma y otras enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, trastornos metabólicos, y trastornos neurológicos y neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer. La actividad de cinasas inapropiada desencadena una variedad de respuestas celulares biológicas relacionadas con el crecimiento celular, diferenciación celular, supervivencia, apoptosis, mitogénesis, control del ciclo celular y movilidad celular implicadas en las enfermedades anteriormente mencionadas y relacionadas.

20 Las proteínas cinasas han surgido como una clase importante de enzimas como dianas para intervención terapéutica. En particular, la familia JAK de las proteínas tirosina cinasas celulares (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2) desempeñan una función central en la señalización de citocinas (Kisseleva et al, Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka et al. Genome Biology 2004, 5, 253)). Tras la unión a sus receptores, las citocinas activan JAK, que entonces fosforilan el receptor de citocinas, creando así sitios de acoplamiento para la señalización moléculas, en particular, miembros de la familia de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) que por último lugar conducen a la expresión génica. Se conocen numerosas citocinas que activan la familia JAK. Estas citocinas incluyen la familia IFN (IFN- α / β / ω /limitina, IFN- γ , IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), la familia gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, leptina, IL-12, IL-23), la familia γ C (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), la familia IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), la familia de cadena única (EPO, GH, PRL, TPO), tirosina cinasas de receptor (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) y receptores acoplados a la proteína G (AT1).

35 Hasta recientemente, el potencial terapéutico de los inhibidores de JAK se ha centrado en enfermedades que afectan a diversas patologías del sistema inmunitario. Éstas incluyen, pero no se limitan a, atopía (asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis alérgica), hipersensibilidad mediada por células (dermatitis alérgica de contacto, neumonitis por hipersensibilidad), enfermedades reumáticas (lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis juvenil, síndrome de Sjögren, esclerodermia, polimiositis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica), trasplante (rechazo de trasplante, enfermedad de injerto contra huésped), enfermedades virales (virus de Epstein-Barr, hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV1, virus de la varicela zóster, virus del papiloma humano), cáncer (leucemia, linfoma), enfermedad cardiovascular (hipertrofia cardíaca, aterosclerosis y arteriosclerosis), enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de las neuronas motoras), alergia alimentaria, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, inflamación cutánea y supresión inmunitaria inducida por tumores sólidos. La mayoría de los esfuerzos hasta la fecha se han dirigido a la inhibición de JAK3 para inmunosupresión, por ejemplo, trasplante de órganos y aceptación de aloinjerto (para una revisión véase Borie et al. Current Opinion in Investigational Drugs, 2003, 4(11), 1297).

50 Lo más recientemente, se encontraron dos hallazgos significativos de la función de la vía de señalización de EPO-JAK2 en trastornos mieloproliferativos y retinopatía diabética proliferativa. Primero, se informó que una mutación somática de ganancia de función (adquirida) de la cinasa JAK2 (V617F) era un factor causante en varios trastornos mieloproliferativos "típicos", que incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis con metaplasia mielóide, y la mutación se ha encontrado en pacientes con tanto trastornos mieloproliferativos "atípicos" como síndrome mielodisplásico (para revisiones véase Tefferi and Gilliland, Cell Cycle 2005, 4(8), e61; Pesu et. al. Molecular Interventions 2005, 5(4), 211). Adicionalmente, se encontró que (a) la mutación V617F JAK2 se asoció a fosforilación constitutiva de JAK2 y sus efectores aguas abajo, además de la inducción de hipersensibilidad a eritropoyetina en experimentos basados en células, (b) las señales de proliferación celular inducida por V617F JAK2 se inhibieron por inhibidores de molécula pequeña de JAK2, y (c) médula ósea murina transducida con un retrovirus que contiene V617F JAK2 indujo eritrocitosis en los ratones trasplantados.

Además, recientemente se ha encontrado que mutaciones en EPO-R también mantienen la vía de JAK constitutivamente activada, conduciendo a trastornos mieloproliferativos.

Segundo, se encontró que la EPO era un potente factor angiogénico en retinopatía diabética proliferativa, una causa importante de pérdida de visión que afecta a personas diabéticas en edad laboral (véase, por ejemplo, Aiello, New England Journal of Medicine, 2005, 353 (8), 839; Watanabe et al. New England Journal of Medicine 2005 353 (8), 782).

- 5 Además, los hallazgos de la investigación de Watanabe mostraron que (a) los niveles de EPO intraocular y VEGF (otro factor angiogénico muy conocido en retinopatía diabética proliferativa) eran significativamente mayores entre aquellos con retinopatía diabética proliferativa que aquellos con enfermedad quiescente o control no diabético, (b) los niveles de EPO y VEGF no estuvieron estrechamente correlacionados, (c) los niveles de EPO estuvieron más fuertemente correlacionados con la presencia de retinopatía diabética proliferativa que VEGF, (d) EPO estimuló el crecimiento y la señalización intracelular en células endoteliales retinianas, y (e) inhibidores de tanto EPO como VEGF redujeron la neovascularización retiniana inducida por hipoxia en modelos de roedor.

Recientemente se ha mostrado que las mutaciones en el receptor de EPO pueden también afectar la señalización relacionada con la vía de JAK y esto puede tener implicaciones en términos de estados de enfermedad en los que la señalización de JAK es importante en el ciclo celular.

- 15 Hay otra característica referente a los inhibidores de la vía de JAK. Se ha demostrado que la vía de JAK puede ser reclutada en supervivencia y proliferación celular. Por ejemplo, en el caso de las células que son positivas para el cromosoma Filadelfia que producen leucemia mielógena crónica (CML), hay evidencia de que la vía de Jak es reclutada en la activación constitutiva. Por consiguiente, el usar un inhibidor de JAK puede tener uso en CML en la que el cromosoma Filadelfia se ha mostrado que produce el híbrido Bcr-Abl, manteniendo así las células constitutivamente activas.

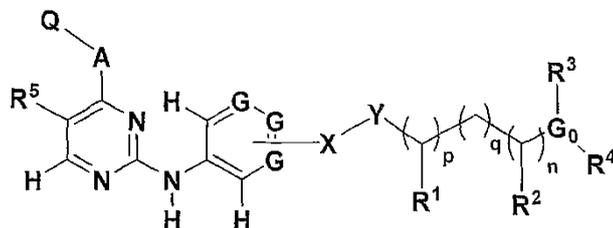
- Más revelador es que en casos de mutaciones de resistencia que surgen debido a inhibidores específicos para BCR-ABL, como en el caso de la mutación portero T315I, o cualquier otra mutación, puede ser posible usar un inhibidor de JAK debido a la vía usada por el mutante BCR-ABL (como en el caso de la mutación BCR-ABL(T315I)) que utiliza la vía de Jak. Así, pueden usarse inhibidores de Jak en el tratamiento de pacientes con resistencia a terapias conocidas en las que BCR-ABL es directamente elegido como diana y ahora se ha mostrado la resistencia a fármaco como la dominante (50-90 %) de todas las resistencias en pacientes en los que fracasan las terapias existentes.

El uso de inhibidores de JAK también puede encontrar utilidad en otros estados de enfermedad mielóide, tanto trastornos de la sangre y otros estados de enfermedad con implicaciones mieloides, como otros estados de enfermedad en los que la vía de JAK participa directa o indirectamente.

- 30 Por consiguiente, existe una necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de cinasas, particularmente cinasa JAK, dados los tratamientos inadecuados disponibles para las enfermedades anteriormente mencionadas en las que la vía de señalización de JAK está disregulada, o se reclutan directamente o indirectamente.

SUMARIO

- 35 Según una realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura (A):



(A)

- Según otra realización, se proporciona un método de tratamiento de un trastorno asociado a la angiogénesis, incluyendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura (A), o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, polimorfos, formas cristalinas, N-óxidos, y enantiómeros y diaestereómeros individuales del mismo, a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

Según otras realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas y artículos de fabricación, que incluyen al menos un compuesto que tiene la estructura (A), o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas y diaestereómeros individuales del mismo.

- 45

DESCRIPCIÓN DETALLADAA. Términos y definiciones

La siguiente terminología y definiciones se aplican como se usa en la presente solicitud, generalmente en conformidad con la terminología recomendada por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC):

- 5 El término "heteroátomo" se refiere a cualquier átomo distinto de carbono, por ejemplo, N, O o S.
- El término "aromático" se refiere a una entidad molecular cíclicamente conjugada con una estabilidad, debido a la deslocalización, significativamente superior a la de una estructura localizada hipotética, tal como la estructura de Kekulé.
- 10 El término "heterocíclico", cuando se usa para describir un anillo aromático, se refiere a los anillos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo, como se ha definido anteriormente.
- El término "heterocíclico", cuando no se usa para describir un anillo aromático, se refiere a grupos cíclicos (es decir, que contienen anillos) distintos de grupos aromáticos, estando el grupo cíclico formado por entre 3 y aproximadamente 14 átomos de carbono y al menos un heteroátomo descrito anteriormente.
- 15 El término "heterocíclico sustituido" se refiere, para tanto estructuras aromáticas como no aromáticas, a grupos heterocíclicos que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos más adelante.
- El término "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente que tiene de uno a aproximadamente 12 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo (también conocido como *n*-amilo), *n*-hexilo, y similares. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.
- 20 El término "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, alcoxi, mercapto, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, halógeno, ciano, nitro, amino, amido, aldehído, acilo, oxiacilo, carboxilo, sulfonilo, sulfonamida, sulfurilo, y similares.
- 25 El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tienen entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12 átomos de carbono, y el término "alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos anteriormente.
- 30 El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tienen entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12 átomos de carbono, y el término "alquinilo sustituido" se refiere a grupos alquinilo que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos anteriormente.
- El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos que tienen entre aproximadamente 5 y aproximadamente 14 átomos de carbono y el término "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos anteriormente.
- 35 El término "heteroarilo" se refiere a anillos aromáticos, en los que la estructura de anillo está formada por entre 3 y aproximadamente 14 átomos de carbono y por al menos un heteroátomo descrito anteriormente, y el término "heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos anteriormente.
- 40 El término "alcoxi" se refiere al resto -O-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente, y el término "alcoxi sustituido" se refiere a grupos alcoxi que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos anteriormente.
- El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen entre 3 y aproximadamente 8 átomos de carbono dispuestos como un anillo, y el término "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos anteriormente.
- 45 El término "alquilarilo" se refiere a grupos arilo sustituidos con alquilo y el término "alquilarilo sustituido" se refiere a grupos alquilarilo que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos anteriormente.
- El término "arilalquilo" se refiere a grupos alquilo sustituidos con arilo y el término "arilalquilo sustituido" se refiere a grupos arilalquilo que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos anteriormente.
- 50 El término "arilalquenilo" se refiere a grupos alquenilo sustituidos con arilo y el término "arilalquenilo sustituido" se refiere a grupos arilalquenilo que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos anteriormente.

El término "arilalquinilo" se refiere a grupos alquinilo sustituidos con arilo y el término "arilalquinilo sustituido" se refiere a grupos arilalquinilo que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos anteriormente.

5 El término "arileno" se refiere a grupos aromáticos divalentes que tienen entre 5 y aproximadamente 14 átomos de carbono y el término "arileno sustituido" se refiere a grupos arileno que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes descritos anteriormente.

El término "químicamente conectado" se define como formar una entidad química en la que dos restos forman un enlace químico directo entre ellos.

El término "cinasa" se refiere a cualquier enzima que catalice la adición de grupos fosfato a un residuo de proteína; por ejemplo, serina y treonina cinasas catalizan la adición de grupos fosfato a residuos de serina y treonina.

10 El término "cinasa JAK" se refiere a una enzima encontrada en células en el sistema inmunitario que participa en el proceso de señalización de células produciendo el desarrollo de glóbulos blancos.

15 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto o composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, por ejemplo, restauración o mantenimiento de la vasculostasia o prevención del compromiso o pérdida de vasculostasia; reducción de la carga tumoral; reducción de la morbilidad y/o mortalidad.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere al hecho de que el vehículo, diluyente o excipiente deba ser compatible con los otros componentes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma.

20 Los términos "administración de un compuesto" o "administrar un compuesto" se refieren al acto de proporcionar un compuesto de la invención o composición farmacéutica al sujeto en necesidad de tratamiento.

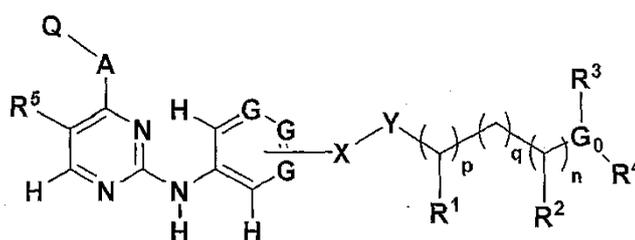
El término "anticuerpo" se refiere a moléculas intactas de anticuerpos policlonales o monoclonales, además de a fragmentos de los mismos, tales como fragmentos Fab y F(ab')₂, Fv y SCA, que son capaces de unirse a un determinante epitópico.

25 El término "vasculostasia" se refiere al mantenimiento del funcionamiento vascular homeostático que conduce al funcionamiento fisiológico normal.

El término "agentes vasculostáticos" se refiere a agentes que buscan tratar las afecciones en las que la vasculostasia está comprometida, previniendo la pérdida de o la restauración o el mantenimiento de la vasculostasia.

B. Realizaciones de la invención

30 Según una realización de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la estructura (A) para el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos y patologías:



(A)

35 En la estructura (A), X puede ser cualquiera de un enlace, O, C=O, SO₂ o CH₂ y Y puede ser un enlace o NR⁹; o X y Y tomados conjuntamente pueden ser un enlace. Además, en la estructura (A) cada uno de R¹ y R² puede ser cualquiera de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; o R¹ y R² tomados conjuntamente pueden ser un enlace; o R¹ y R² tomados conjuntamente pueden formar un resto tal como uno de (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m o (CH₂)_r-O-(CH₂)_m, en los que cada uno de p, q, r, n, m es independientemente un número entero que tiene el valor entre 0 y 6.

40 Además, en la estructura (A) R⁹ puede ser uno de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ ramificado, alquilo C₁-C₆ sustituido, aminoalquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆; G₀ puede ser uno de N, O, H, de CH, con la condición de que si G₀ es N, entonces cada uno de R³ y R⁴ puede ser uno de H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o aminoalquilo, alquilo C₁-C₆ ramificado sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir

o heteroarilo sustituido o sin sustituir, o R³ y R⁴ tomados conjuntamente pueden formar un resto tal como uno de (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m o (CH₂)_r-O-(CH₂)_m.

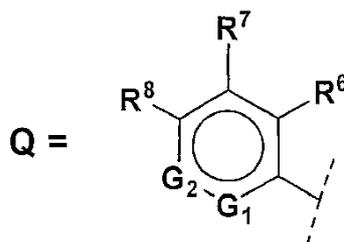
Hay algunas condiciones adicionales dirigidas adicionalmente a Go en la estructura (A). Más específicamente, si Go es N, entonces R¹ y R⁹ tomados conjuntamente pueden formar un resto tal como uno de (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m o (CH₂)_r-O-(CH₂)_m; o R¹ y R⁴ tomados conjuntamente pueden formar un resto tal como uno de (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m o (CH₂)_r-O-(CH₂)_m; o R⁹ y R⁴ tomados conjuntamente pueden formar un resto tal como uno de (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m o (CH₂)_r-O-(CH₂)_m.

Si en la estructura (A) Go es O, entonces R³ puede ser uno de H, alquilo C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o aminoalquilo, alquilo ramificado sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocíclico sustituido conectado a través de carbono o nitrógeno, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir conectado a través de carbono o nitrógeno, sin grupo R⁴; R¹ y R⁹ tomados conjuntamente pueden formar un resto tal como uno de (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m o (CH₂)_r-O-(CH₂)_m; o R¹ y R³ tomados conjuntamente pueden formar un resto tal como uno de (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m o (CH₂)_r-O-(CH₂)_m; o R⁹ y R³ tomados conjuntamente pueden formar un resto tal como uno de (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m o (CH₂)_r-O-(CH₂)_m.

Si en la estructura (A) Go = CH, entonces cada uno de R³ y R⁴ puede ser uno de H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o aminoalquilo, alquilo C₁-C₆ ramificado sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heterociclo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir conectado a través de carbono o nitrógeno, o heteroarilo sustituido o sin sustituir conectado a través de carbono o nitrógeno, o R³ y R⁴ tomados conjuntamente pueden formar un resto tal como uno de (CHR⁹)_r-(CHR⁹)_m-(CHR⁹)_p, (CHR⁹)_r-S-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-SO-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-SO₂-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-NR⁹-(CHR⁹)_m o (CHR⁹)_r-O-(CHR⁹)_m.

Además, en la estructura (A) G puede ser N o CR⁶, y cada G es independiente de cada otro G, con la condición adicional de que no más de dos grupos G puedan ser N, con la condición adicional de que para cada CR⁶, cada R⁶ es independiente de cada otro grupo R⁶.

Además, en la estructura (A) R⁵ es metilo y el resto Q es como se muestra a continuación

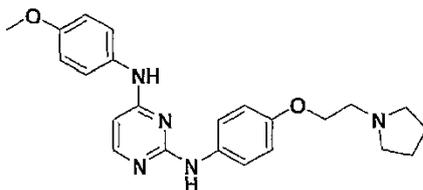


En el resto Q, cada uno de R⁶, R⁷, R⁸ puede ser uno de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o aminoalquilo, alquilo C₁-C₆ ramificado sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir conectado a través de carbono o un heteroátomo, heteroarilo sustituido o sin sustituir conectado a través de carbono o un heteroátomo, alcoxi C₁-C₆, un halógeno, CF₃, -OCF₃, CHR³R⁴, SR³, SOR³, SO₂R³, SO₂NR³R⁴, SO₃R³, POR³, PO₂R³, PO₂NR³R⁴, PO₂CR³R⁴, PO₃R³, NR³R⁴, NO₂, CN, OH, CONR³R⁴, COR³, COOR³, NR³COR⁴, NR³CONR³R⁴, OCONR³R⁴, CSNR³R⁴, CSR³, NR³CSNR³R⁴, SCONR³R⁴, SCSNR³R⁴ o SCSNR³R⁴; o cualquiera de R⁶ y R⁷ tomados conjuntamente, o R⁷ y R⁸ tomados conjuntamente, o R⁶ y R⁸ tomados conjuntamente, pueden formar un resto independientemente seleccionado de cualquiera de -HN-CH=CH-, -HN-N=CH-, -HN-N=N-, -O(CH₂)_nO-, -S(CH₂)_nS-, -N=CH-S-, -CH=N-O-, -CH=N-S-, -N=CH-O-, -C=N-O-, -C=N-O-, -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -O-CH=CH y -S-CH=CH-; o R³ y R⁴ tomados conjuntamente pueden formar un resto tal como uno de (CHR⁹)_r-(CHR⁹)_m-(CHR⁹)_p, (CHR⁹)_r-S-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-SO-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-SO₂-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-NR⁹-(CHR⁹)_m o (CHR⁹)_r-O-(CHR⁹)_m.

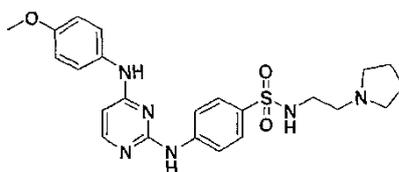
Además, en la estructura (A), A puede ser uno de O, NR³, CR³R⁴, S, SO y SO₂; y en el resto Q, G₁ puede ser cualquiera de CH, N, NH, S y O, y G₂ puede ser cualquiera de CR⁷, N, NH, S y O, siendo cada grupo R⁷ independiente de cada otro grupo R⁷; y si G₁ o G₂ es NH, S o O, entonces Q es un anillo heteroaromático de cinco miembros, opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático de seis miembros; y si G₁ o G₂ es N, entonces Q es un anillo aromático de cinco o seis miembros, opcionalmente condensado con un anillo aromático o no aromático de seis miembros, con la condición adicional de que X o Go incluya al menos un heteroátomo incluido con X y seleccionado de O, S y N, o Go comprenda al menos cuatro átomos no de hidrógeno, incluyendo el heteroátomo, y R³ y R⁴, o R¹ y R⁹, o R¹ y R⁴, o R⁹ y R⁴ tomados conjuntamente pueden formar un sistema de anillo aromático, heteroaromático, cíclico o heterocíclico, o si está presente un sistema no cíclico, entonces más de un

heteroátomo está presente, y si A es NR_3 , entonces cualquiera de R_6 , R_7 o R_8 , o cualquier combinación de los mismos, incluye independientemente al menos dos sustituyentes no de hidrógeno, o si A es NR_3 , entonces Q forma un anillo condensado de R_6 a R_7 , o de R_7 a R_8 .

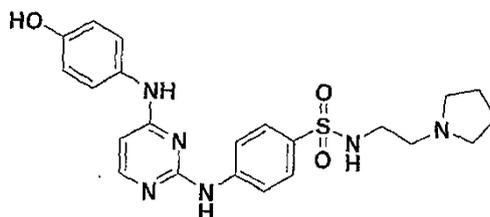
5 Algunos compuestos a modo de ejemplo descritos por la estructura (A) que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos I a CLXII mostrados a continuación:



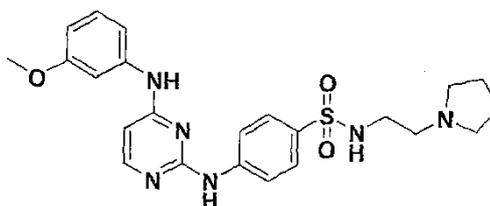
I



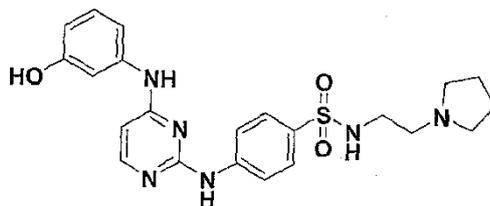
II



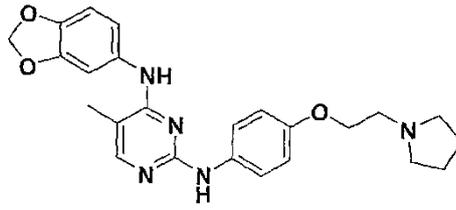
III



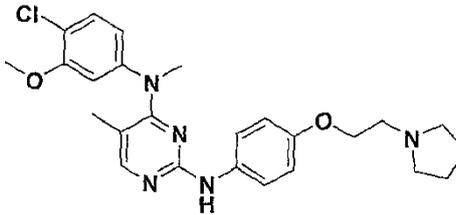
IV



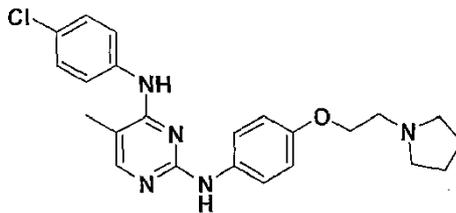
V



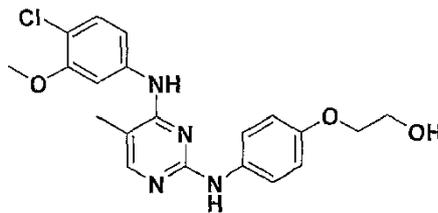
VI



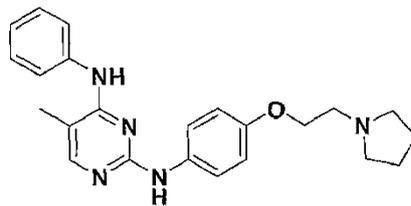
VII



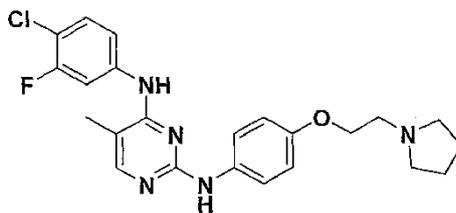
VIII



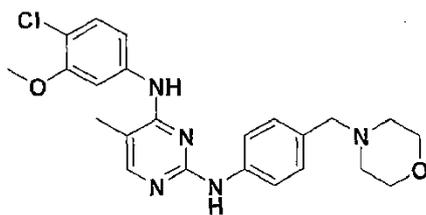
IX



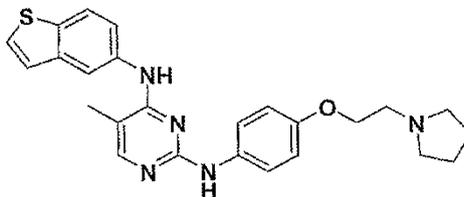
X



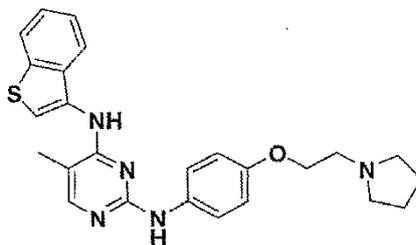
XI



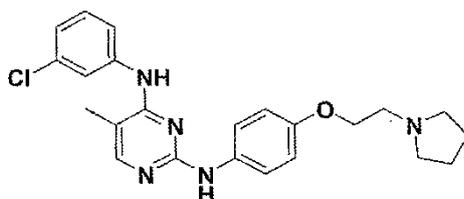
XII



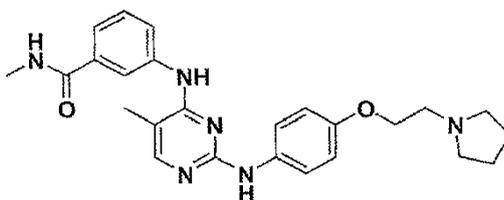
XIII



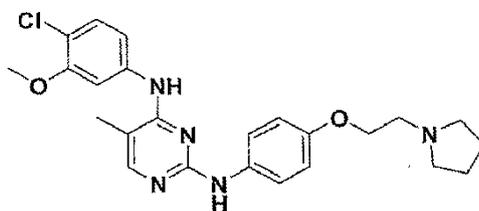
XIV



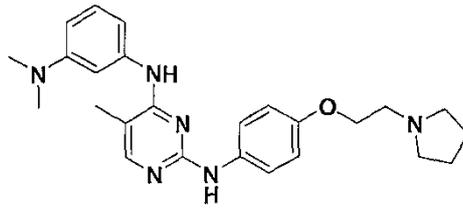
XV



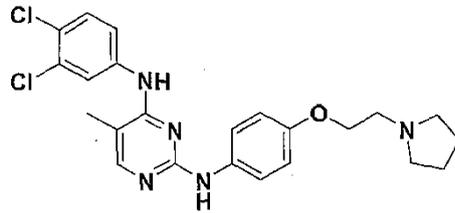
XVI



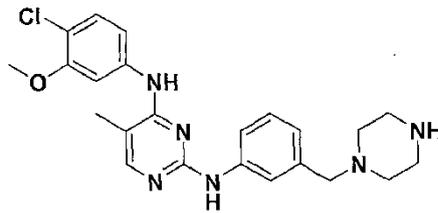
XVII



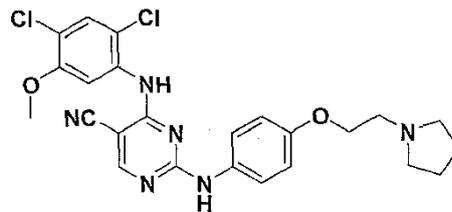
XVIII



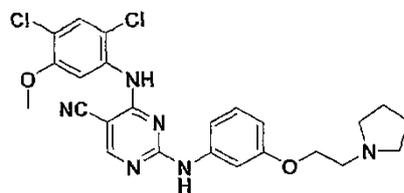
XIX



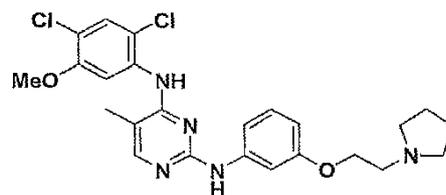
XX



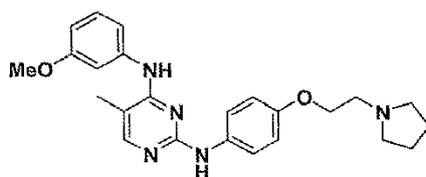
XXI



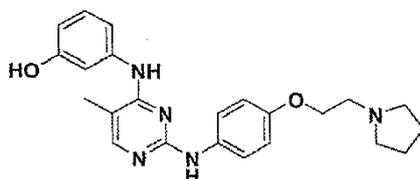
XXII



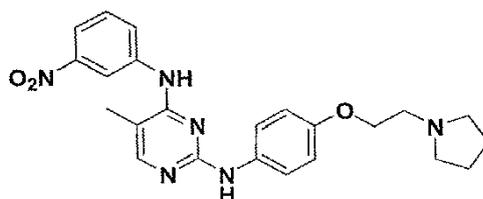
XXIII



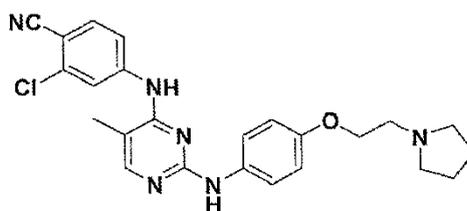
XXIV



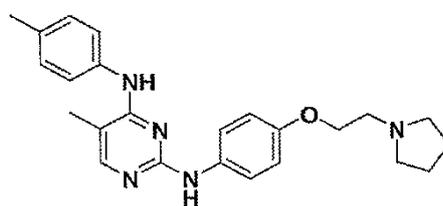
XXV



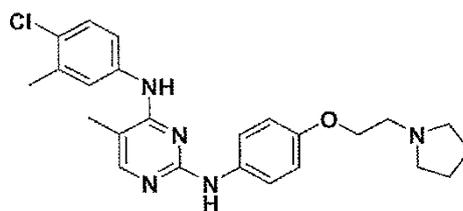
XXVI



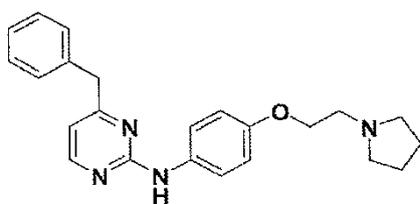
XXVII



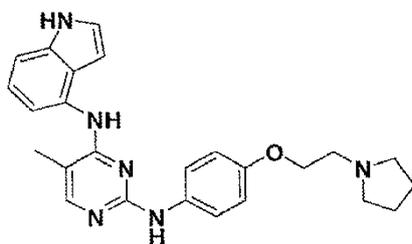
XXVIII



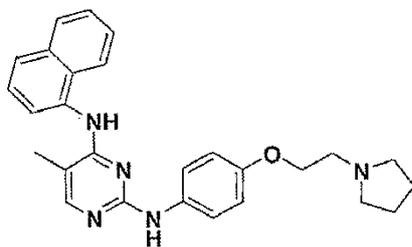
XXIX



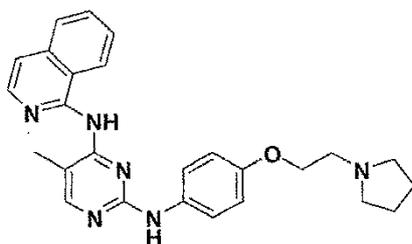
XXX



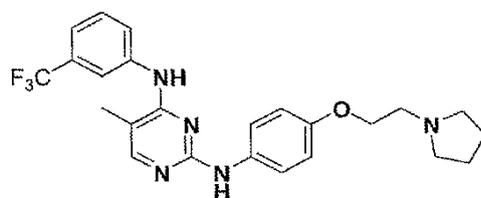
XXXI



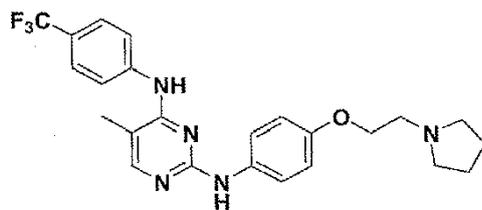
XXXII



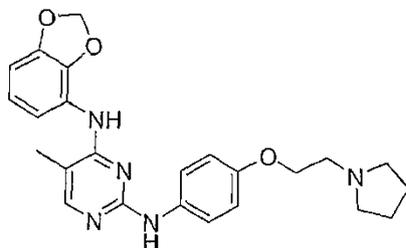
XXXIII



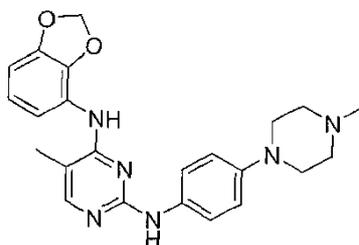
XXXIV



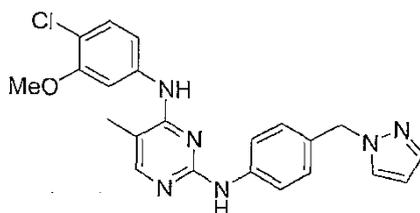
XXXV



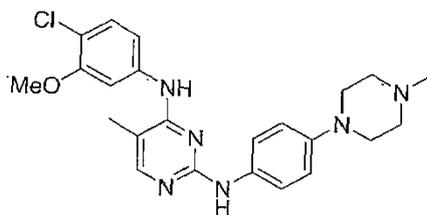
XXXVI



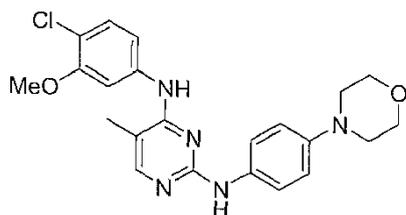
XXXVII



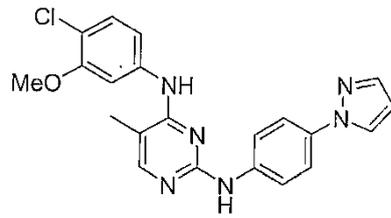
XXXVIII



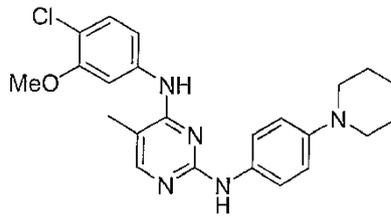
XXXIX



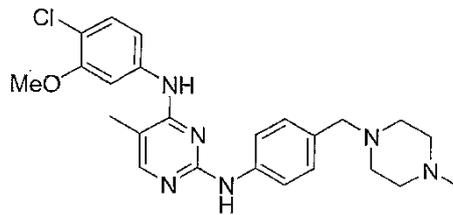
XL



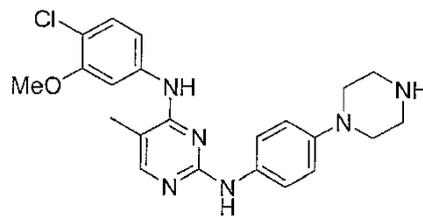
XL I



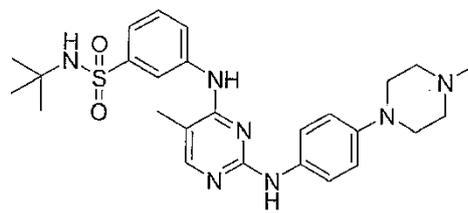
XLII



XLIII



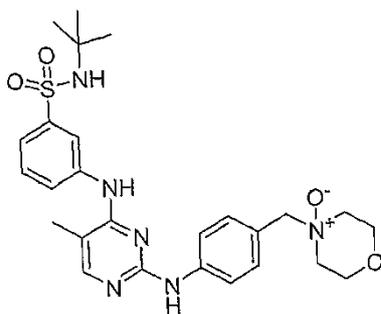
XLIV



XLV



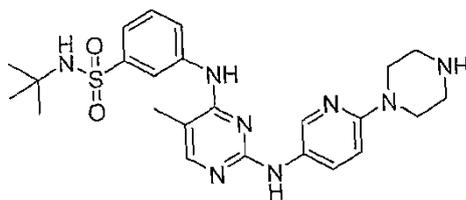
XLVI



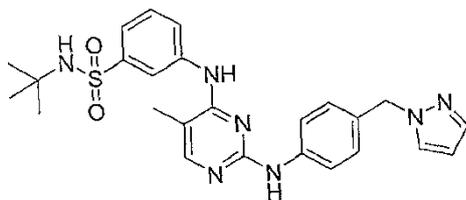
XLVII



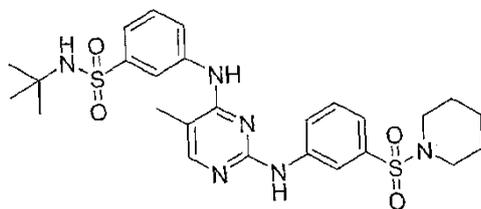
XLVIII



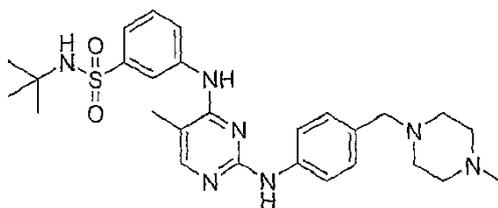
XLIX



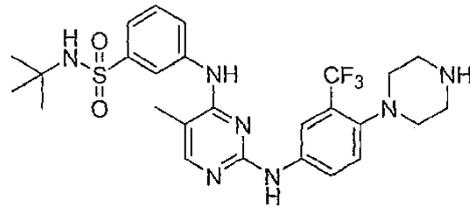
L



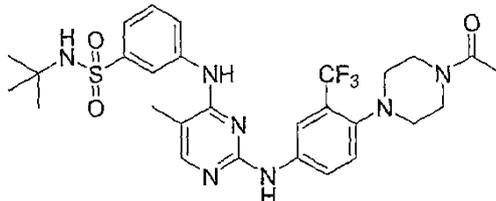
LI



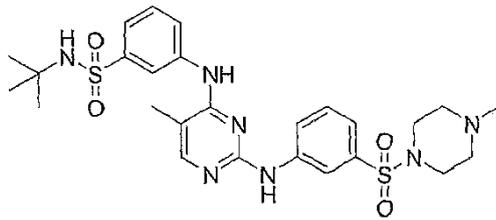
LII



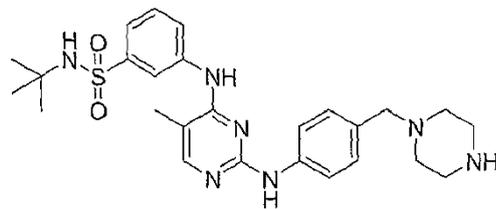
LVIII



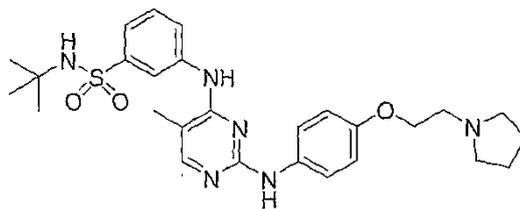
LVII



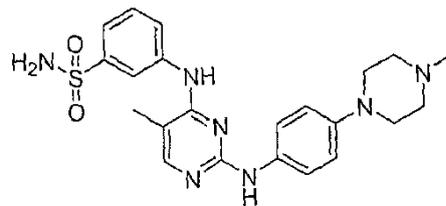
LV



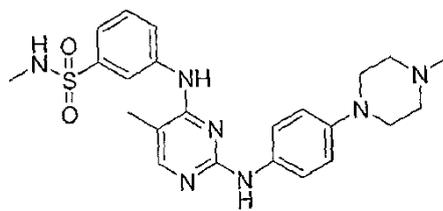
LVI



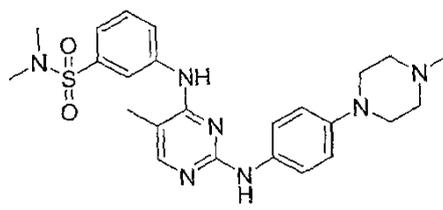
LVIII



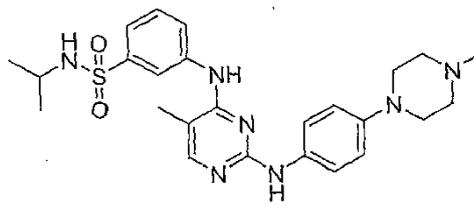
LV



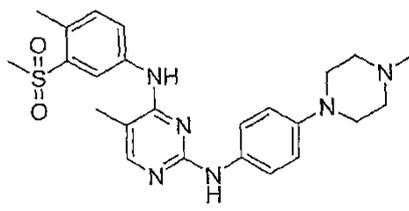
LXIX



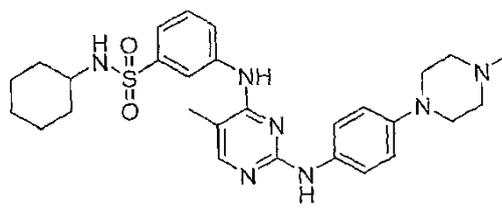
LX



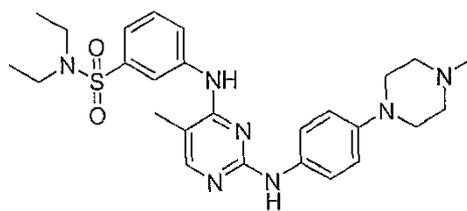
LXI



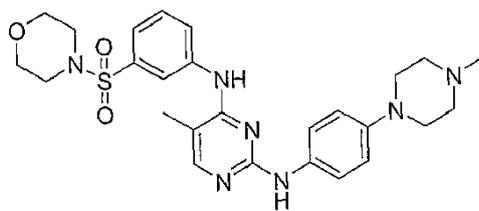
LXII



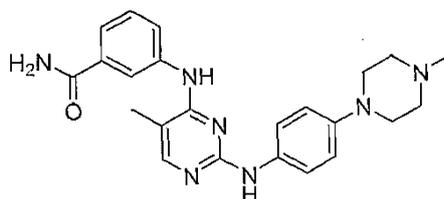
LXIII



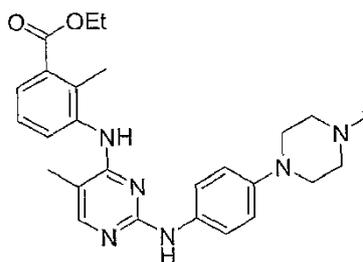
LXIV



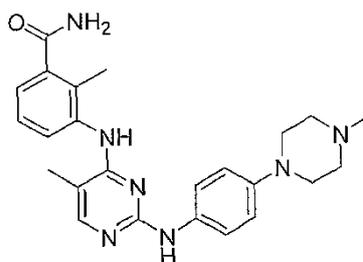
LXV



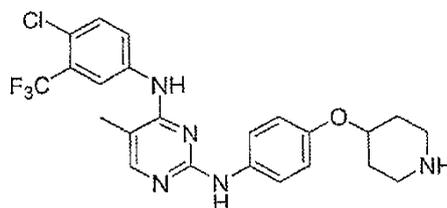
LXVI



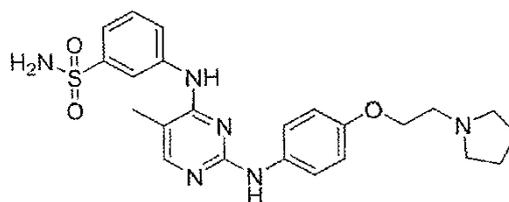
LXVII



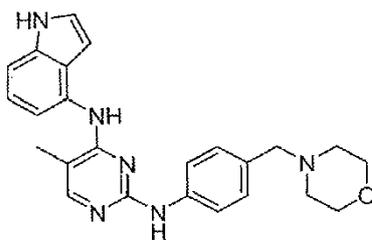
LXVIII



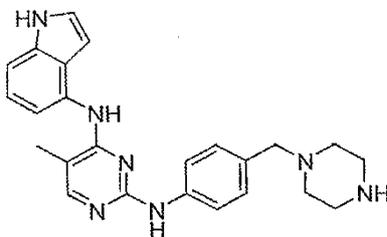
LXIX



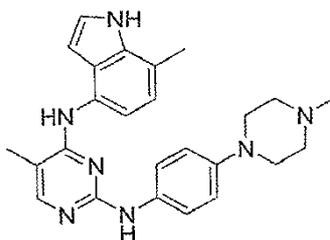
LXX



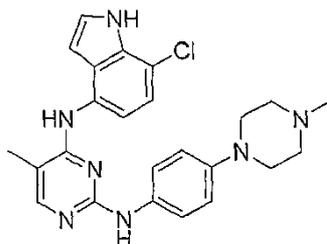
LXXI



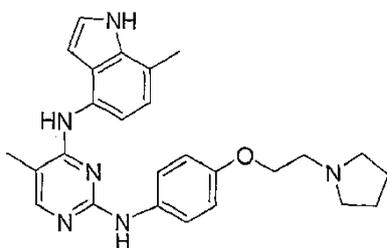
LXXII



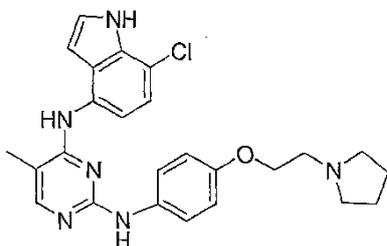
LXXIII



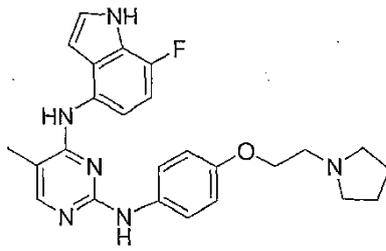
LXXIV



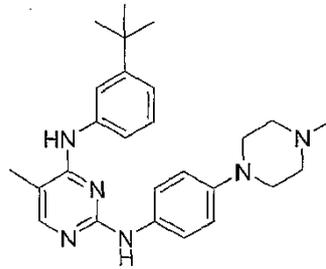
LXXV



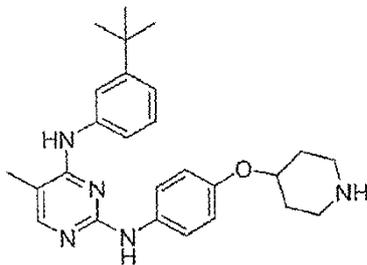
LXXVI



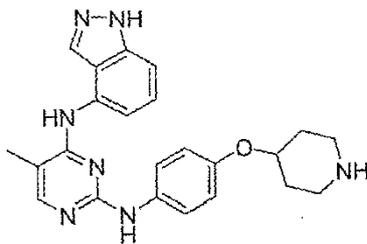
LXXVII



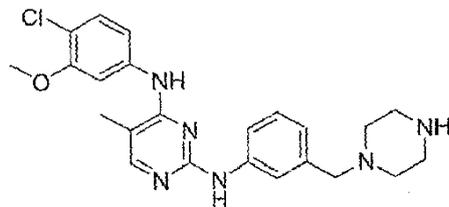
LXXVIII



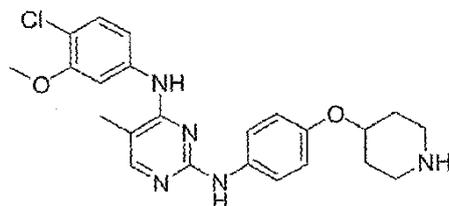
LXXIX



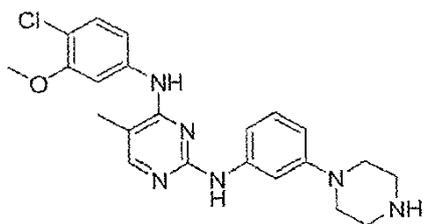
LXXX



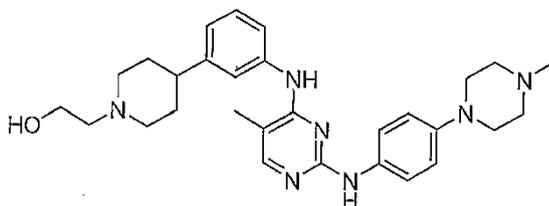
LXXXI



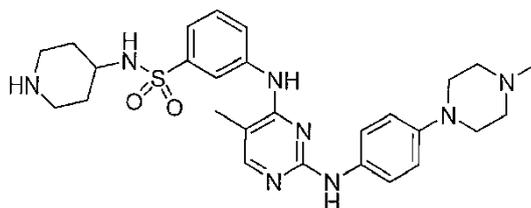
LXXXII



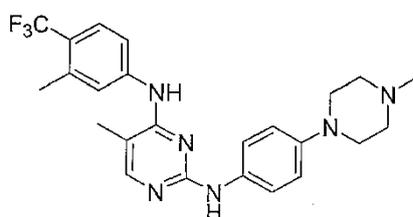
LXXXIII



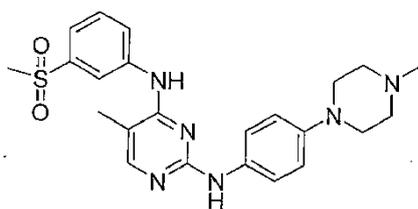
LXXXIV



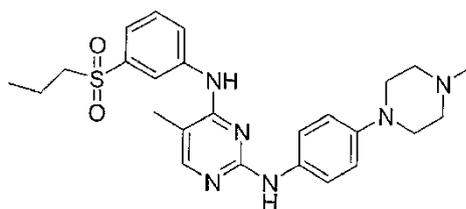
LXXXV



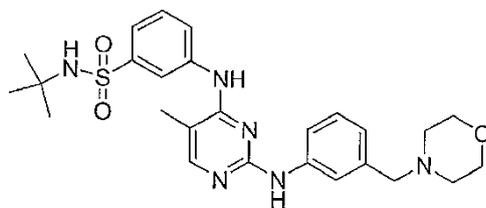
LXXXVI



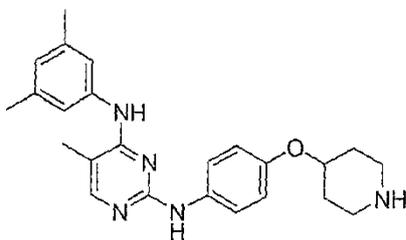
LXXXVII



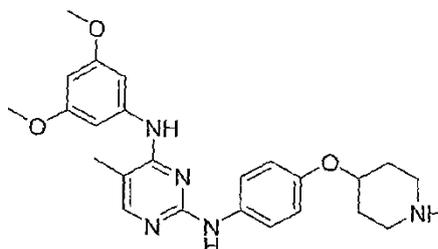
LXXXVIII



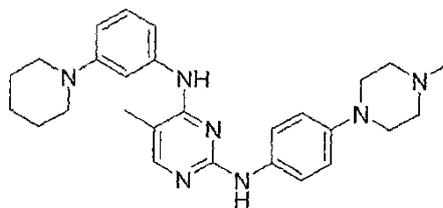
LXXXIX



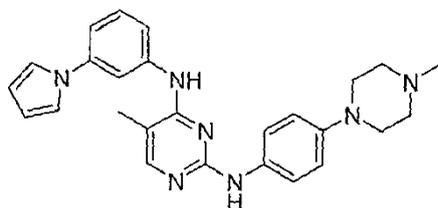
XC



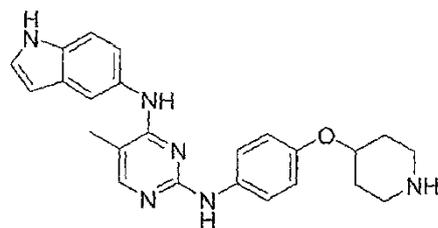
XCI



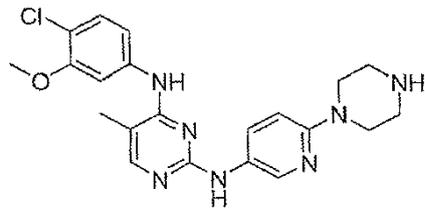
XCII



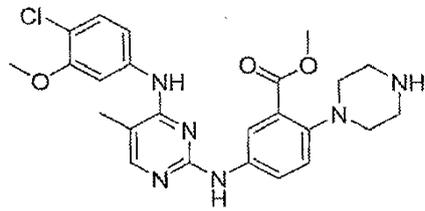
XCIII



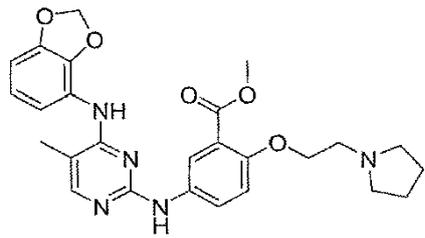
XCIV



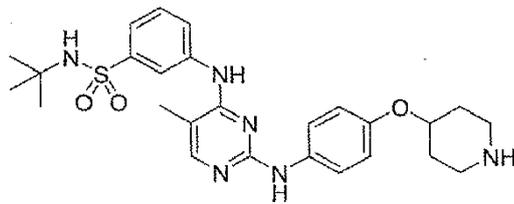
XCV



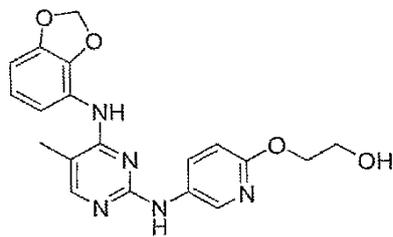
XCVI



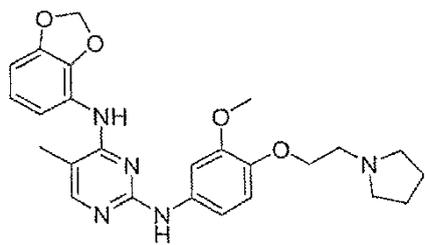
XCVII



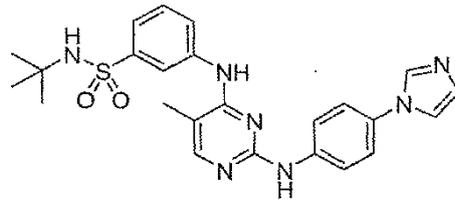
XCVIII



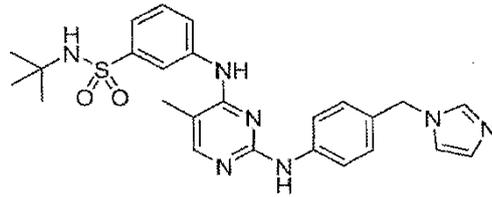
XCIX



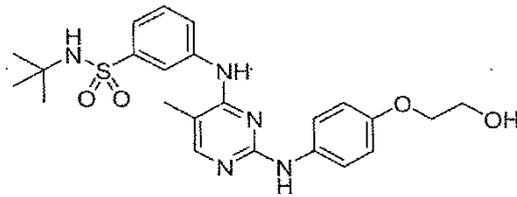
C



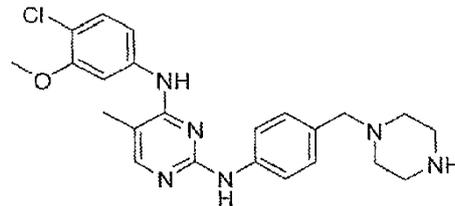
CI



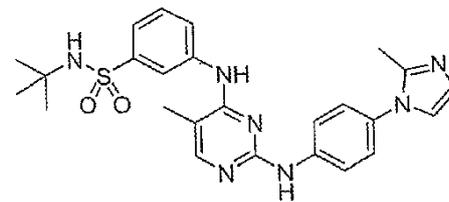
CII



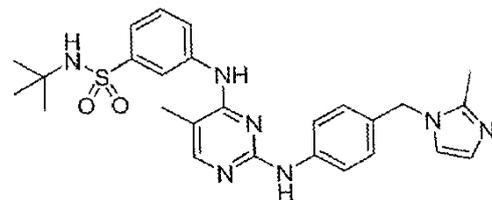
CIII



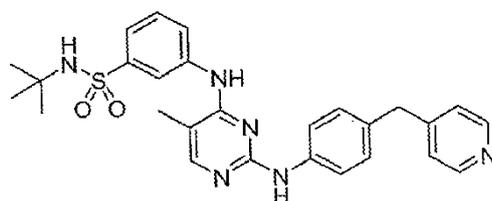
CIV



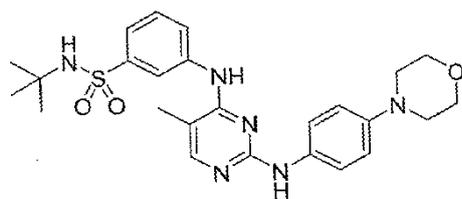
CV



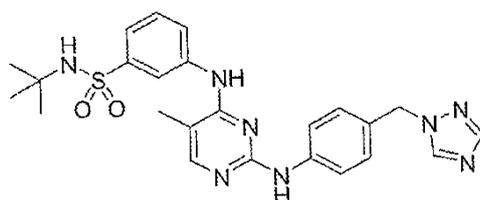
CVI



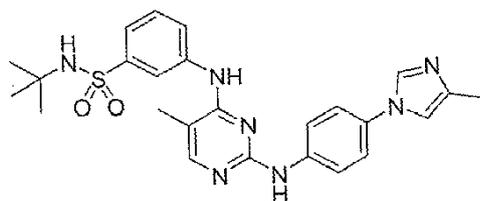
CVII



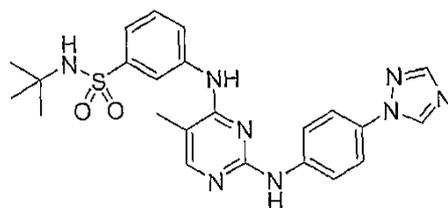
CVIII



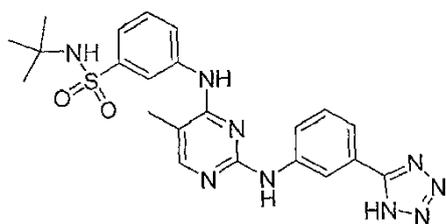
CXIX



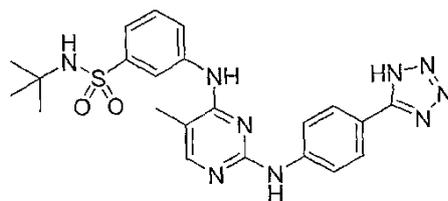
CX



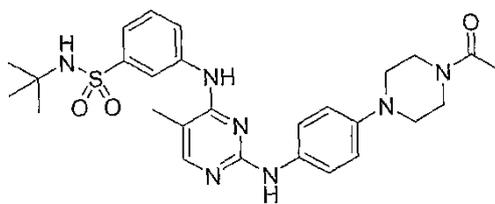
CXI



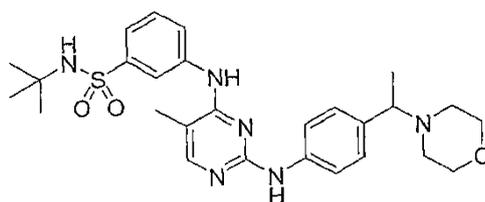
CXII



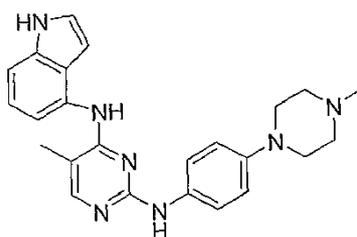
CXIII



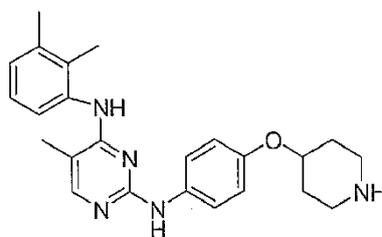
CXIV



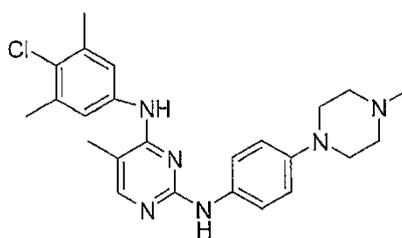
CXV



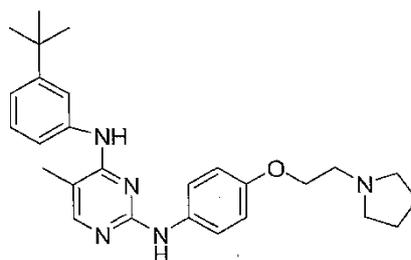
CXVI



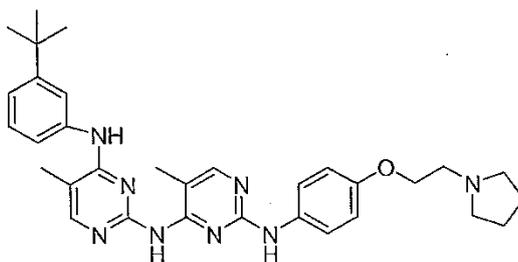
CXVII



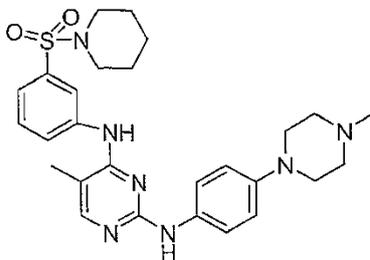
CXVIII



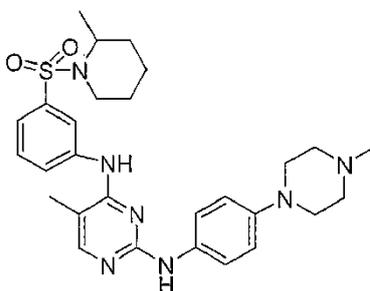
CXIX



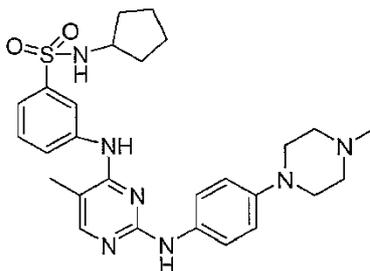
CXX



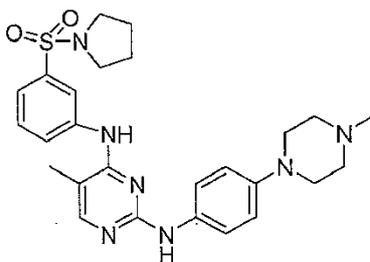
CXXI



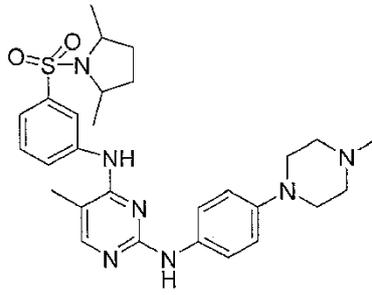
CXXII



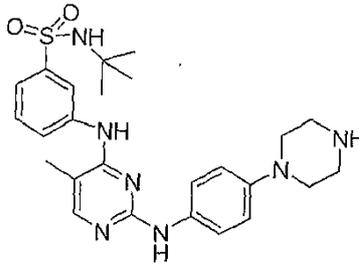
CXXIII



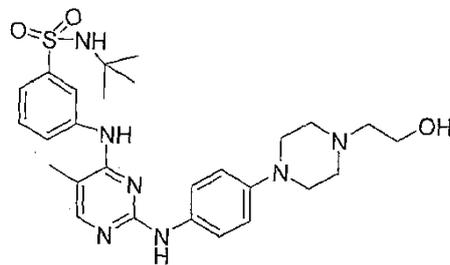
CXXIV



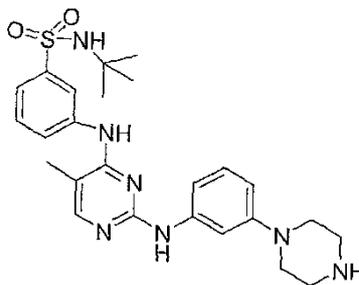
CXXV



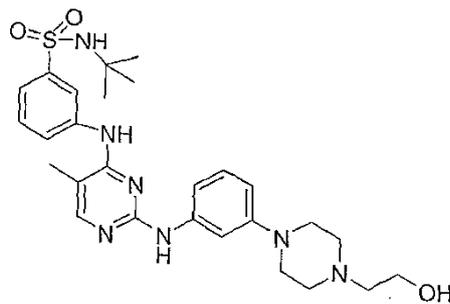
CXXVI



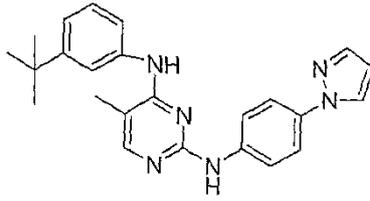
CXXVII



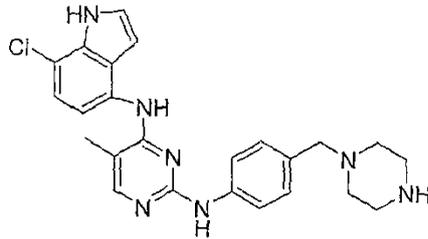
CXXVIII



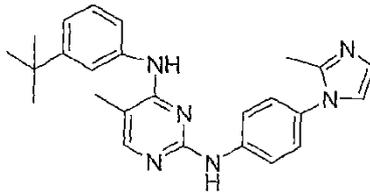
CXXIX



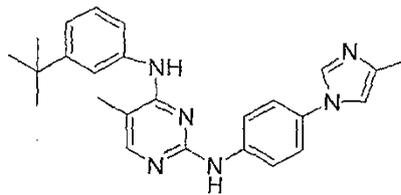
CXXX



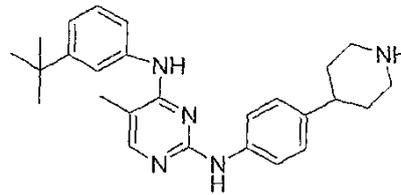
CXXXI



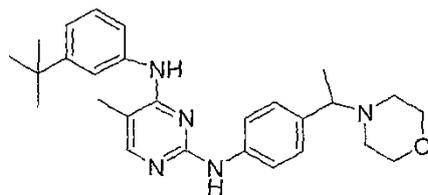
CXXXII



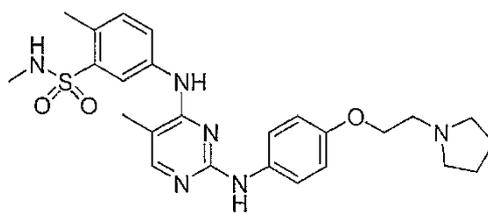
CXXXIII



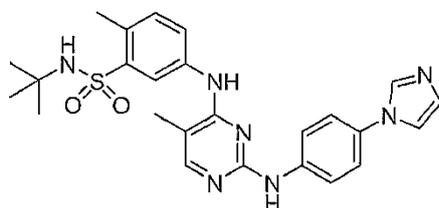
CXXXIV



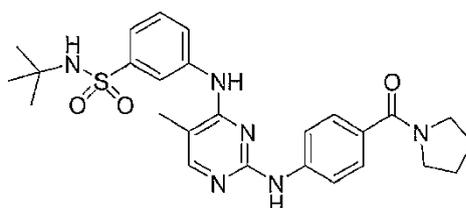
CXXXV



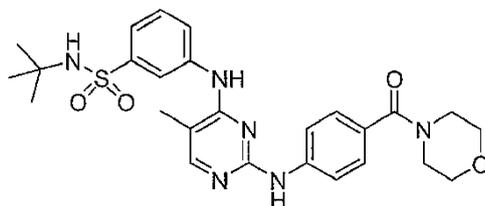
CXXXVI



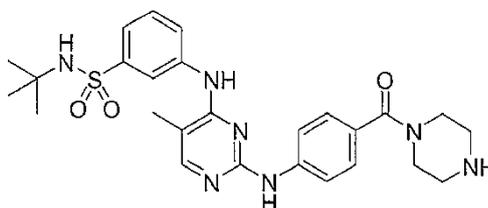
CXXXVII



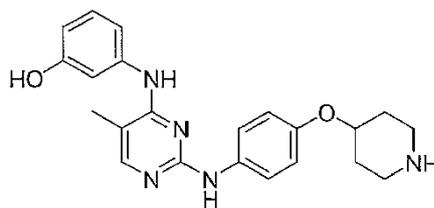
CXXXVIII



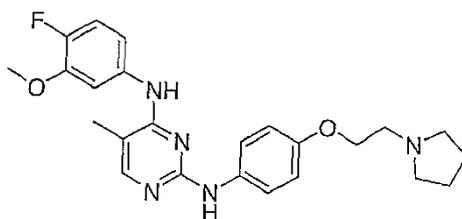
CXXXIX



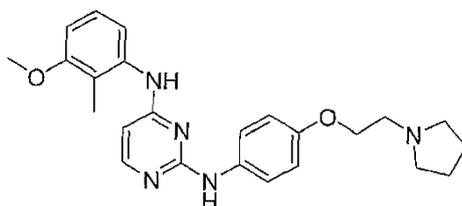
CXL



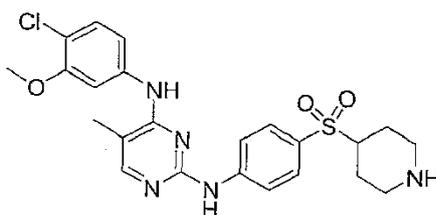
CXLI



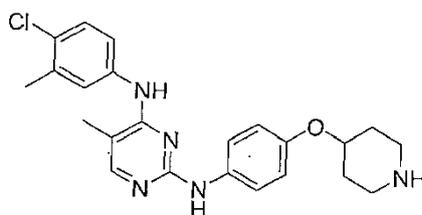
CXLII



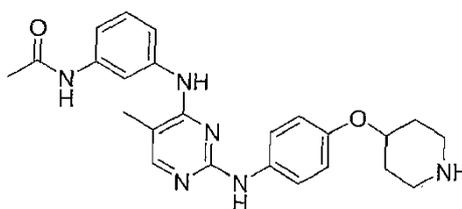
CXLIII



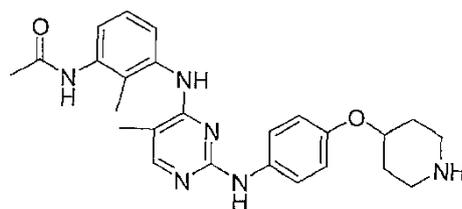
CXLIV



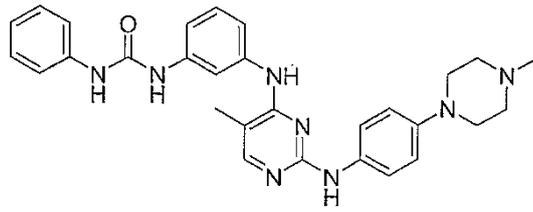
CXLV



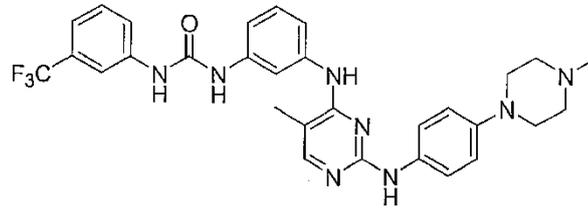
CXLVI



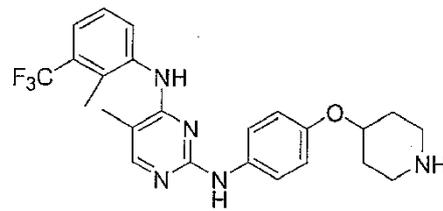
CXLVII



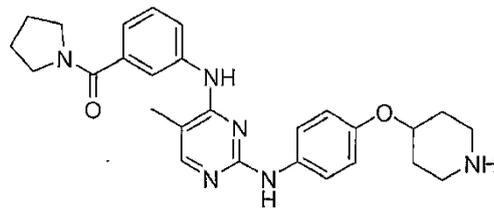
CXLVIII



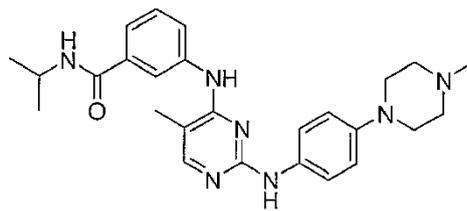
CXLIX



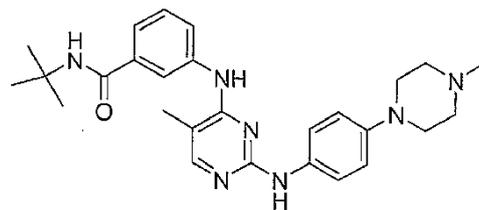
CL



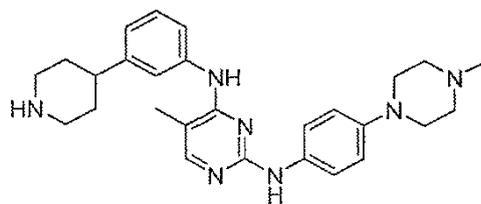
CLI



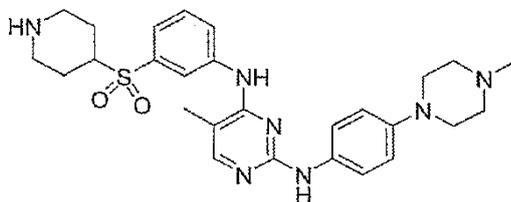
CLII



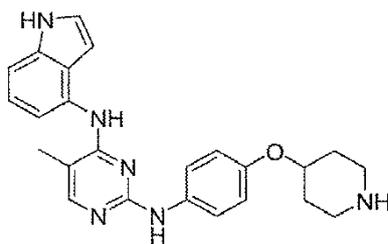
CLIII



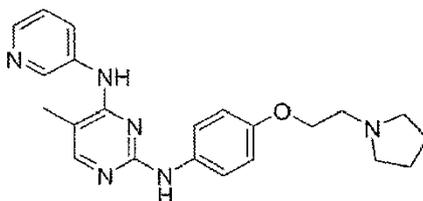
CLIV



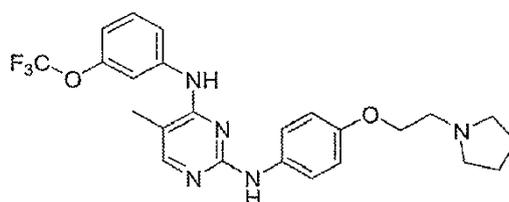
CLV



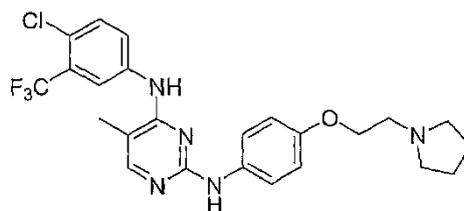
CLVI



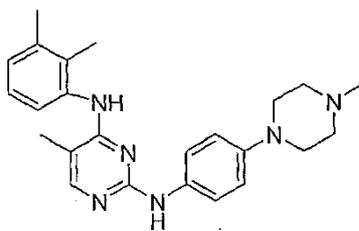
CLVII



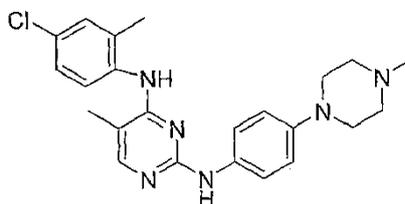
CLVIII



CLIX

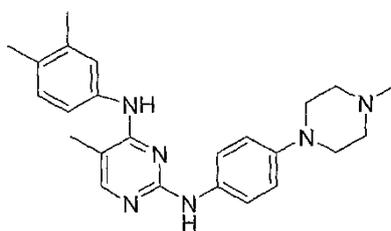


CLX



CLXI

y



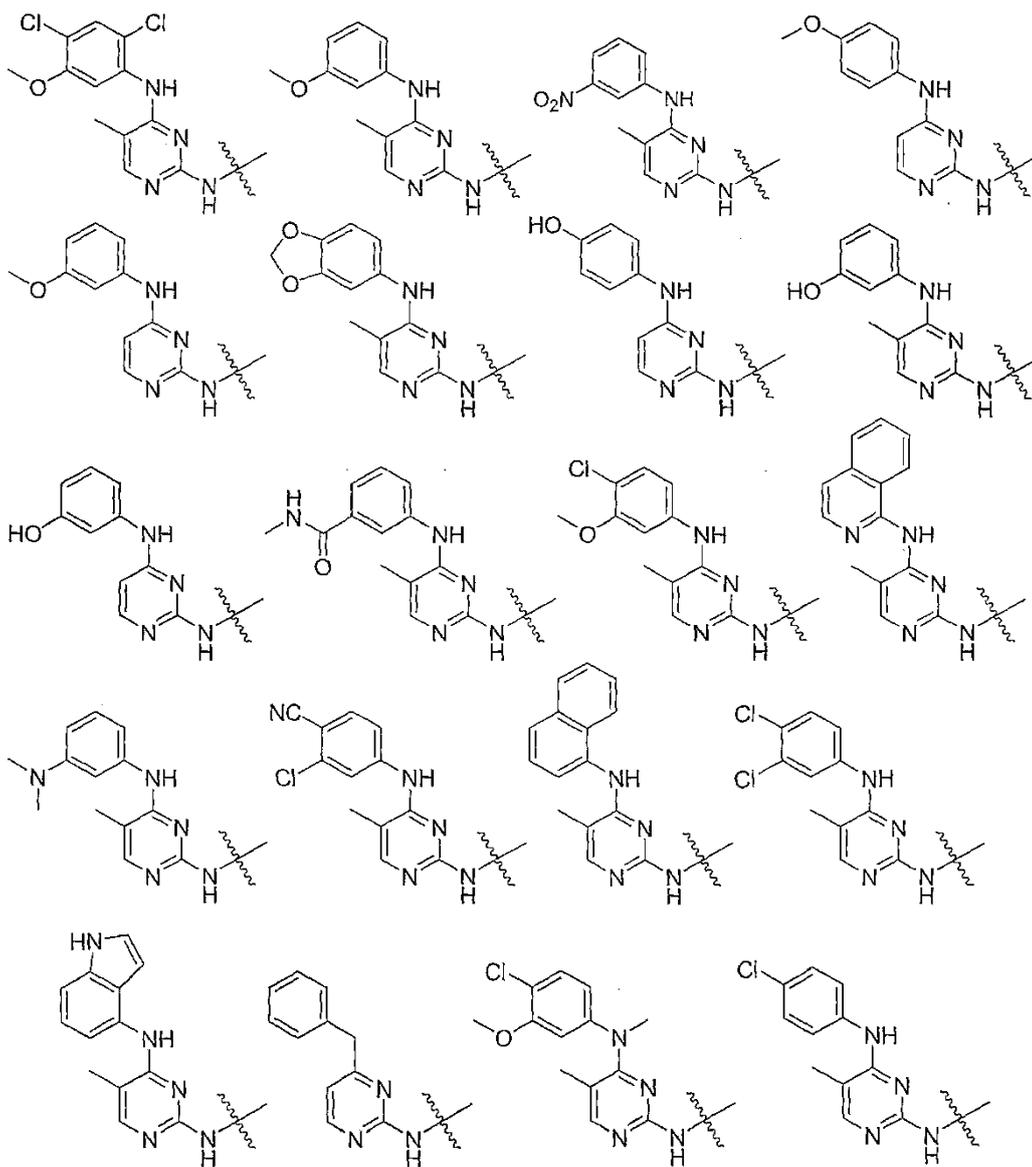
CLXII

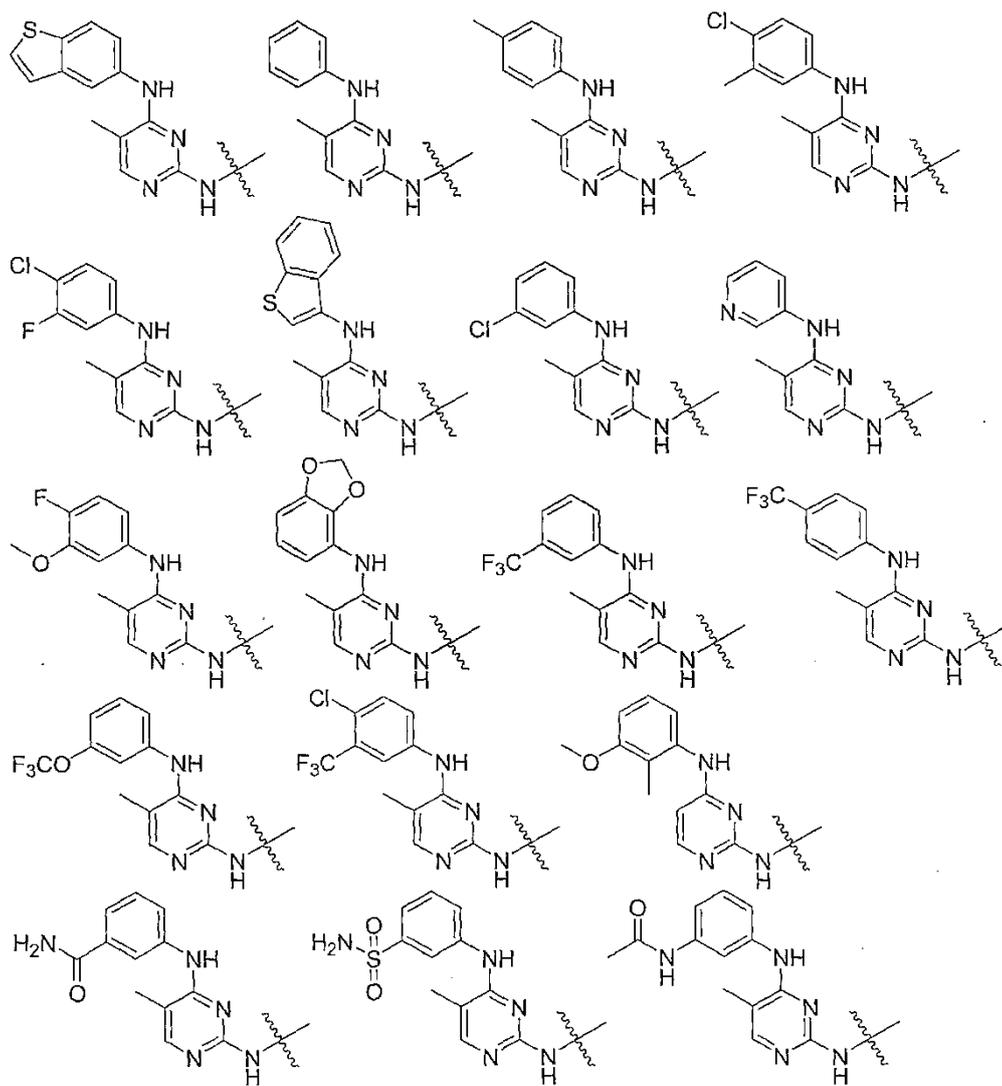
- 5 Según otra realización de la invención, los compuestos que tienen la estructura general (Z):

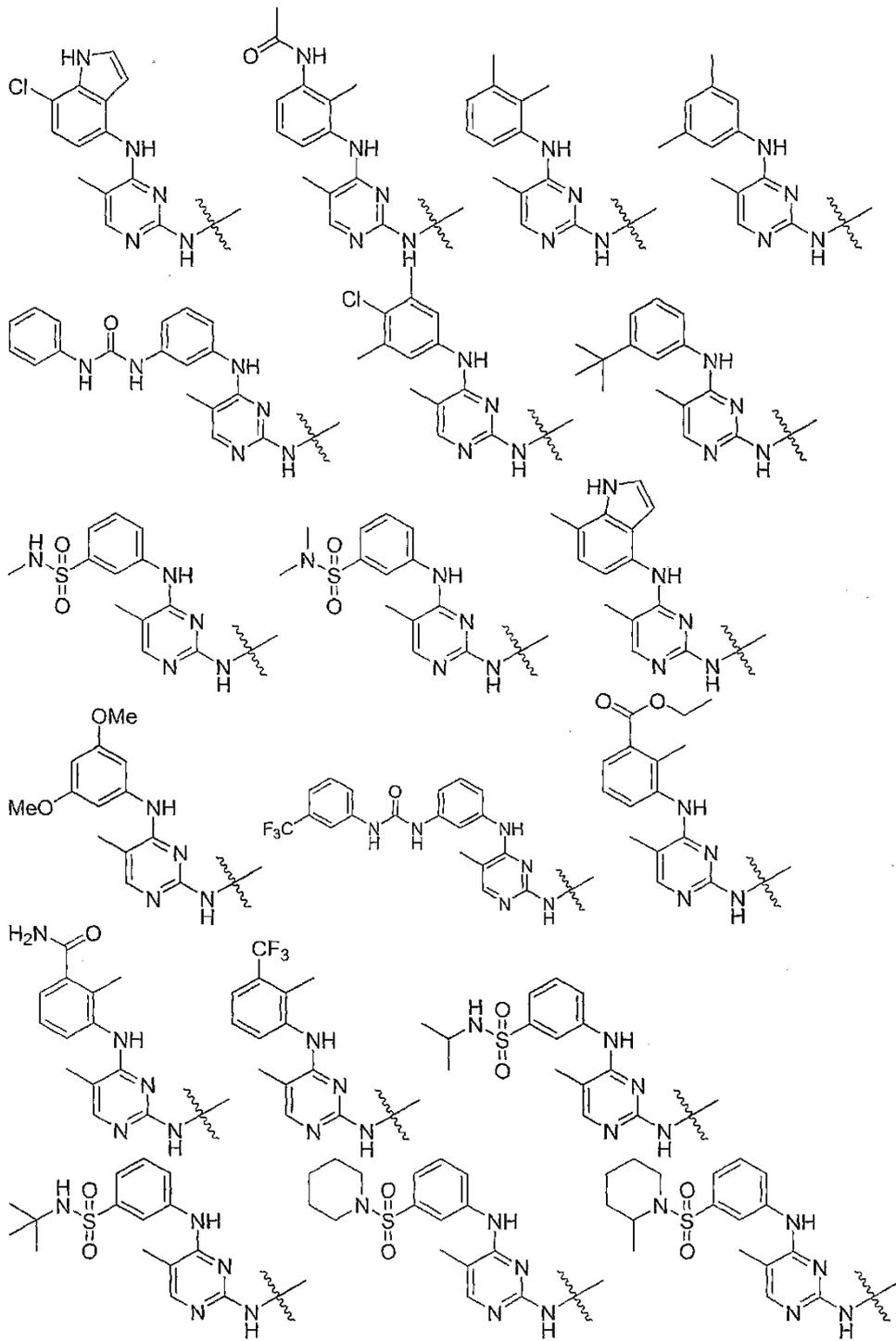


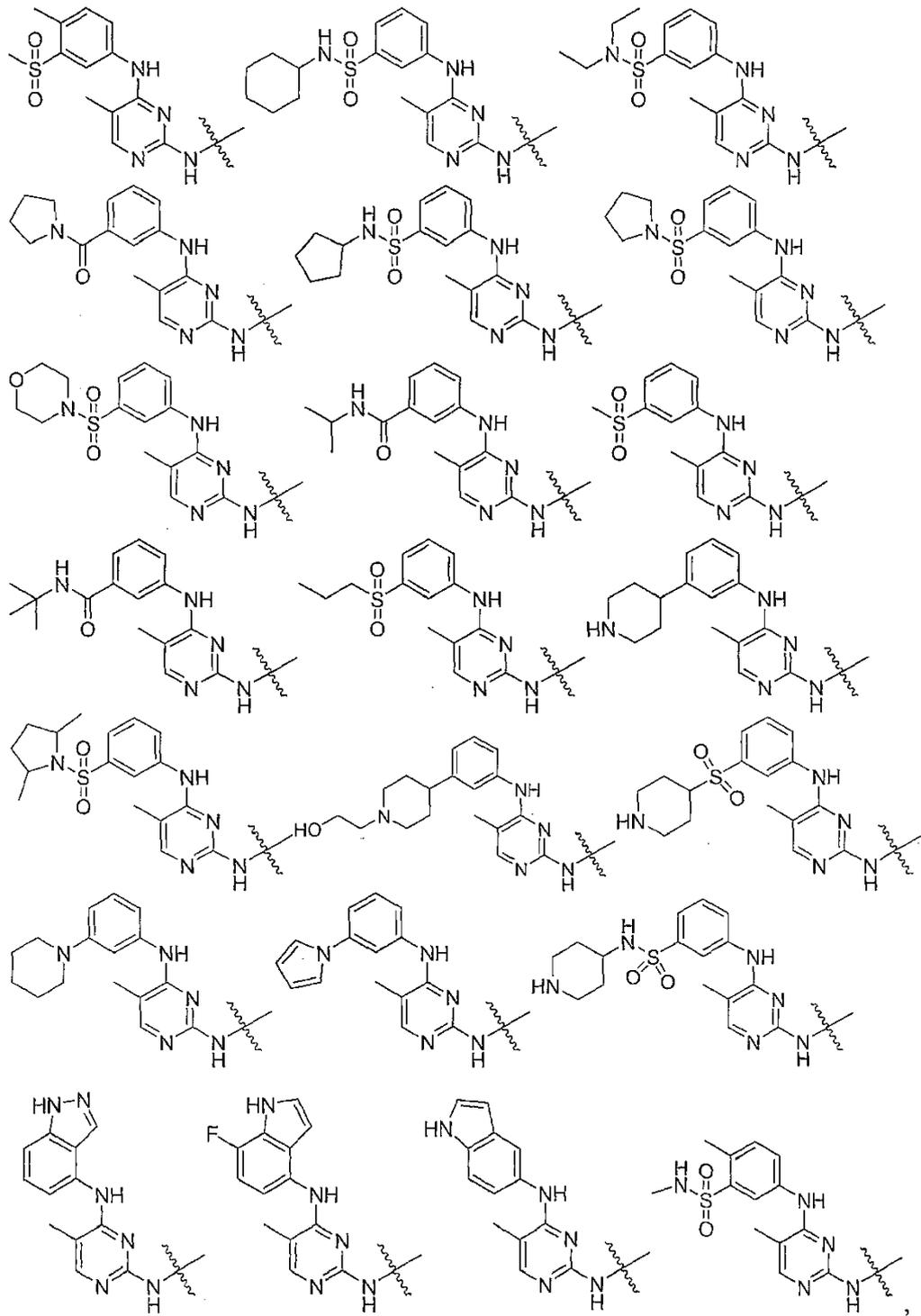
se proporcionan para el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos y patologías.

La estructura general (Z) incluye dos restos B y C químicamente conectados. El resto B en la estructura general (Z) incluye cualquier resto seleccionado del siguiente grupo:

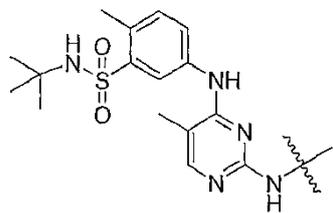




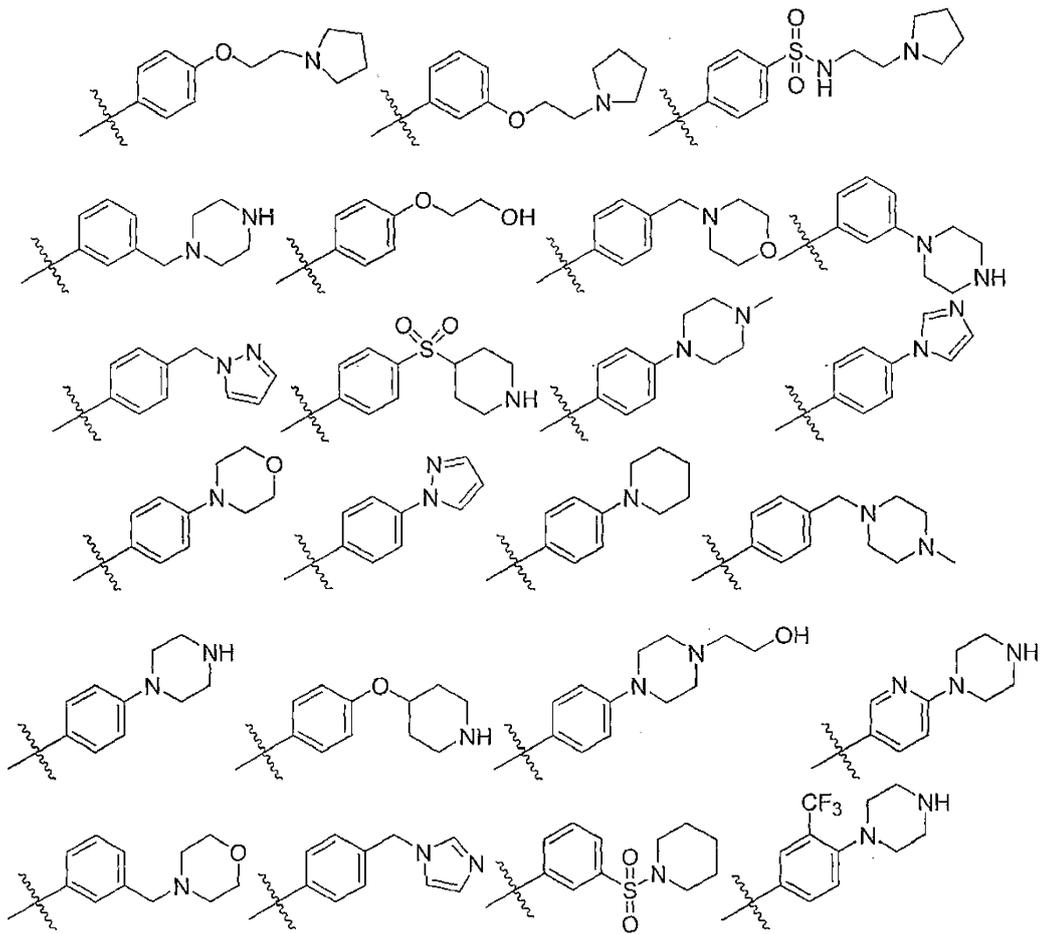


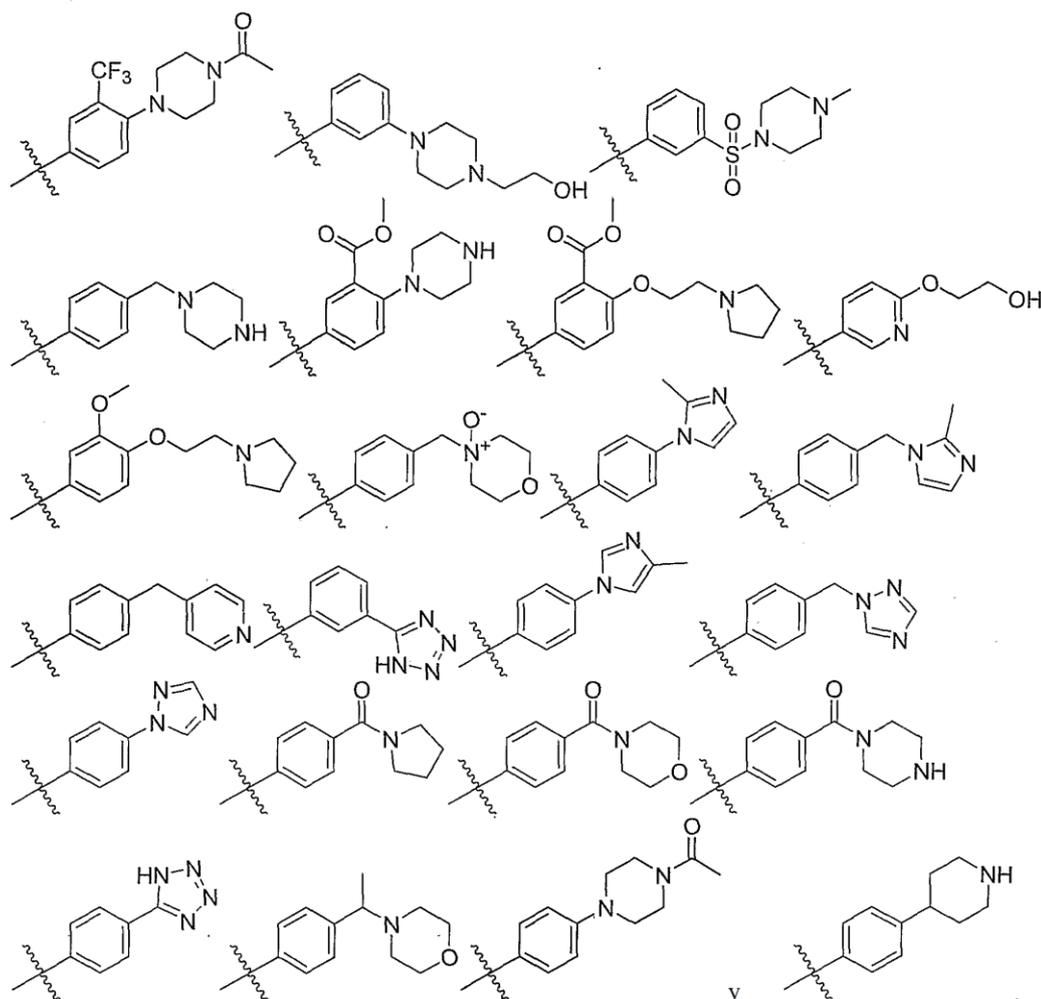


y



5 El resto C en la estructura (Z), anterior, incluye cualquier resto seleccionado del siguiente grupo:





y

Los compuestos y métodos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas y diaestereómeros individuales de los mismos, tanto cuando se administran solos como en combinación con otros agentes (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos o agentes terapéuticos de proteína descritos más adelante) son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos, que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa y otros trastornos asociados a la angiogénesis que incluyen tumores sólidos y otros tipos de cáncer, enfermedad ocular, inflamación, psoriasis, y una infección viral. Los tipos de cáncer que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, un cáncer del tubo digestivo/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfoma, leucemia (incluyendo leucemia mielógena aguda y leucemia mielógena crónica), cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de músculo, cáncer de huesos, cáncer de vejiga o cáncer cerebral.

Algunos ejemplos de las enfermedades y trastornos que pueden tratarse también incluyen neovascularización ocular, hemangiomas infantiles; hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, rechazo de trasplante de órgano, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo 1 y complicaciones de la diabetes, enfermedad inflamatoria, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias, síndrome disneico del adulto, enfermedad cardiovascular, enfermedad del hígado, otros trastornos de la sangre, asma, rinitis, atópica, dermatitis, trastornos autoinmunes de la tiroides, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, afecciones asociadas a citocinas, y otras enfermedades autoinmunitarias que incluyen glomerulonefritis, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, atopía (por ejemplo, asma alérgica, dermatitis atópica o rinitis alérgica), hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedades neurodegenerativas que incluyen enfermedad de la neurona motora, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, o enfermedad neurodegenerativa producida por lesión traumática, accidente cerebrovascular, neurotoxicidad o hipoxia por glutamato; lesión isquémica/por reperfusión en accidente cerebrovascular, isquemia miocárdica, isquemia renal, infartos de miocardio, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis y arteriosclerosis, hipoxia de órganos y agregación de plaquetas.

Ejemplos de algunas enfermedades y trastornos adicionales que pueden tratarse también incluyen hipersensibilidad mediada por células (dermatitis alérgica de contacto, neumonitis por hipersensibilidad), enfermedades reumáticas (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis juvenil, síndrome de Sjögren, esclerodermia, polimiositis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica), enfermedades virales (virus de Epstein-Barr, hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV1, virus de la varicela zóster, virus del papiloma humano), alergia alimentaria, inflamación cutánea y supresión inmunitaria inducida por tumores sólidos.

Las realizaciones de la presente invención también proporcionan artículos de fabricación que pueden incluir un material de envasado y una composición farmacéutica contenida dentro del material de envasado. El material de envasado puede comprender una etiqueta que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de uno o más trastornos identificados anteriormente.

La composición farmacéutica puede incluir un compuesto según la presente invención. Además de un compuesto de la presente invención, el fármaco también puede contener otros agentes terapéuticos, y puede formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, además de aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, aromas, etc.) según técnicas conocidas en la técnica de formulación farmacéutica.

Así, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un agente terapéutico y un compuesto de la invención. El compuesto está presente en una concentración eficaz para tratar, por ejemplo, cáncer o para tratar otra enfermedad o trastorno descrito anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden formularse en composiciones terapéuticas como formas naturales o de sal. Sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de base (formadas con carboxilo libre u otros grupos aniónicos) que pueden derivarse de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férrico, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína, y similares. Tales sales también pueden formarse como sales de adición de ácido con cualquier grupo catiónico libre y generalmente se formarán con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, cítrico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, oxálico, tartárico, mandélico, y similares.

Las sales de la invención pueden incluir sales de amina formadas por la protonación de un grupo amino con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales de la invención también pueden incluir sales de amina formadas por la protonación de un grupo amino con ácidos orgánicos adecuados, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido metanosulfónico y similares. Excipientes adicionales que se contemplan para su uso en la práctica de la presente invención son aquellos disponibles para aquellos expertos habituales en la materia, por ejemplo, aquellos encontrados en la Farmacopea de los Estados Unidos Vol. XXII y National Formulary Vol. XVII, U.S. Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, MD (1989), cuyos contenidos relevantes se incorporan en el presente documento por referencia. Además, en la presente invención están incluidos polimorfos de los compuestos de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intracisternal (por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como por espray para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios; en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los presentes compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. Puede lograrse liberación inmediata o liberación prolongada por el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos, o, particularmente en el caso de liberación prolongada, por el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también pueden administrarse por vía liposomal.

Además de los primates, tal como los seres humanos, una variedad de otros mamíferos pueden tratarse según el método de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedor o murinas. Sin embargo, el método también puede ponerse en práctica en otras especies, tales como especies aviares (por ejemplo, pollos).

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta realización, tanto solos como en combinación con otros agentes terapéuticos, pueden presentarse convenientemente en forma unitaria de dosificación y pueden prepararse por cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen poner el principio activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo uniforme e íntimamente el principio activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y entonces, si fuera necesario, moldeando el producto dentro de la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objetivo activo se incluye en una cantidad suficiente que produce el efecto deseado tras el proceso o condición de

las enfermedades. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

5 Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de los comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación.

15 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

20 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida que existe de forma natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. También es útil como solubilizante, por ejemplo, el polietilenglicol. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más aromatizantes, y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

25 Las suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente y aromatizantes, proporcionando una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

30 Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

35 Los jarabes y elixires pueden formularse con edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente aceptable por vía parenteral o disolvente o codisolvente o agente complejante o agente dispersante o excipiente o combinación de los mismos, por ejemplo, 1,3-butanodiol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, etanol u otros alcoholes, povidonas, diversas marcas del tensioactivo TWEEN, dodecilsulfato de sodio, desoxicolato de sodio, dimetilacetamida, polisorbatos, poloxámeros, ciclodextrinas, lípidos, y excipientes tales como sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro sódico), agentes de tamponamiento (por ejemplo, citrato de sodio, fosfato de sodio) y azúcares (por ejemplo, sacarosa y dextrosa). Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disoluciones de dextrosa, disoluciones de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Dependiendo de la afección que esté tratándose, estas composiciones farmacéuticas pueden formularse y administrarse sistémicamente o localmente. Técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en la última edición de "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Co, Easton Pa.). Vías adecuadas pueden incluir, por ejemplo, administración oral o transmucosa; además de administración parenteral, que incluye administración intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal o intranasal. Para inyección, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse en disoluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hanks, disolución de Ringer o solución salina fisiológicamente tamponada. Para la administración a tejido o celular, se usan penetrantes apropiados a la barrera particular que va a atravesarse en la formulación. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, pueden prepararse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones para inyección aceitosas apropiadas. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales, pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención (para los fines de la presente solicitud, administración tópica debe incluir enjuagues bucales y gárgaras).

En una realización, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente antiinflamatorio, antihistaminas, agente quimioterapéutico, inmunomodulador, anticuerpo terapéutico o un inhibidor de proteínas cinasas, por ejemplo, un inhibidor de tirosina cinasas, a un sujeto en necesidad de tal tratamiento. Aunque no se desea ser limitante, los agentes quimioterapéuticos incluyen antimetabolitos, tales como metotrexato, agentes de reticulación de ADN, tales como cisplatino/carboplatino; agentes alquilantes, tales como canbusilo; inhibidores de la topoisomerasa I tales como dactinomicina; inhibidores de microtúbulos tales como taxol (paclitaxel), y similares. Otros agentes quimioterapéuticos incluyen, por ejemplo, un alcaloide de la vinca, antibiótico tipo mitomicina, antibiótico tipo bleomicina, antifolato, colchicina, demecolona, etopósido, taxano, antibiótico de antraciclina, doxorubicina, daunorubicina, carminomicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, 4-dimetoxi-daunomicina, 11-desoxidaunorubicina, 13-desoxidaunorubicina, adriamicina-14-benzoato, adriamicina-14-octanoato, adriamicina-14-naftalenoacetato, amsacrina, carmustina, ciclofosfamida, citarabina, etopósido, lovastatina, melfalan, topetecan, oxaliplatino, clorambucilo, metotrexato, lomustina, tioguanina, asparaginasa, vinblastina, vindesina, tamoxifeno o mecloretamina. Aunque no se desea ser limitante, anticuerpos terapéuticos incluyen anticuerpos dirigidos contra la proteína HER2, tal como trastuzumab; anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento o receptores de factores de crecimiento, tales como bevacizumab, que se dirige al factor de crecimiento endotelial vascular, y OSI-774, que se dirige al factor de crecimiento epidérmico; anticuerpos que se dirigen a receptores de integrina, tales como Vitaxin (también conocido como MEDI-522), y similares. Clases de agentes antineoplásicos adecuados para su uso en las composiciones y los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: 1) alcaloides, que incluyen, inhibidores de microtúbulos (por ejemplo, vincristina, vinblastina y vindesina, etc.), estabilizadores de microtúbulos (por ejemplo, paclitaxel [Taxol], y docetaxel, Taxotere, etc.), e inhibidores de la función de cromatina, que incluyen, inhibidores de la topoisomerasa, tales como epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido [VP-16] y tenipósido [VM-26], etc.), y agentes que se dirigen a topoisomerasa I (por ejemplo, camptotecina e irinotecán [CPT-11], etc.); 2) agentes ligantes de ADN covalentes [agentes alquilantes], que incluyen mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida y busulfano [Myleran], etc.), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina y semustina, etc.), y otros agentes alquilantes (por ejemplo, dacarbazina, hidroximetilmelamina, tiotepa y mitomicina, etc.); 3) agentes ligantes de ADN no covalentes [antibióticos antitumorales], que incluyen inhibidores de ácido nucleico (por ejemplo, dactinomicina [actinomicina D], etc.), antraciclinas (por ejemplo, daunorubicina [daunomicina y cerubidina], doxorubicina [adriamicina] e idarubicina [Idamycin], etc.), antracenedionas (por ejemplo, análogos de antraciclina, tales como, [Mitoxantrone], etc.), bleomicinas (Blenoxane), etc., y plicamicina (mitramicina), etc.; 4) antimetabolitos, que incluyen antifolatos (por ejemplo, metotrexato, Folex y Mexate, etc.), antimetabolitos de purina (por ejemplo, 6-mercaptopurina [6-MP, Purinethol], 6-tioguanina [6-TG], azatioprina, aciclovir, ganciclovir, clorodesoxiadenosina, 2-clorodesoxiadenosina [CdA] y 2'-desoxicoformicina [pentostatina], etc.), antagonistas de pirimidina (por ejemplo, fluoropirimidinas [por ejemplo, 5-fluorouracilo (Acrucil), 5-fluorodesoxiuridina (FdUrd) (floxuridina)] etc.) y arabinósidos de citosina (por ejemplo, Cytosar [ara-C] y fludarabina, etc.); 5) enzimas, que incluyen L-asparaginasa; 6) hormonas, que incluyen glucocorticoides, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, etc.), antiandrógenos no esteroideos (por ejemplo, flutamida, etc.) e inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol [Arimidex], etc.); 7) compuestos de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino, etc.); 8) anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos contra el cáncer, toxinas y/o radionúclidos, etc.; 9) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones [por ejemplo, IFN-alfa, etc.] e interleucinas [por

ejemplo, IL-2, etc.], etc.); 10) inmunoterapia adoptiva; 11) factores de crecimiento hepatopoyéticos; 12) agentes que inducen la diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido all-trans-retinoico, etc.); 13) técnicas de terapia génica; 14) técnicas de terapia anti-sentido; 15) vacunas tumorales; 16) terapias dirigidas contra metástasis tumorales (por ejemplo, Batimistat, etc.); y 17) inhibidores de la angiogénesis.

5 La composición farmacéutica y el método de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como se indica en el presente documento que normalmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas. Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen los siguientes: ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como ICAM-3, receptor anti-IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos para CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39 (CD40Ig y CD8 gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocalización nuclear, de la función de NF-kappa B, tal como desoxiespergualina (DSG), inhibidores de la biosíntesis del colesterol como inhibidores de la HMG CoA reductasa (lovastatina y simvastatina), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno e inhibidores de la ciclooxigenasa tales como rofecoxib, esteroides tales como prednisona o dexametasona, compuestos de oro, agentes antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetilo, fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida, inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos.

20 Otros agentes que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen agentes terapéuticos de proteína tales como citocinas, agentes inmunomoduladores y anticuerpos. Como se usa en el presente documento, el término "citocina" engloba quimiocinas, interleucinas, linfocinas, monocinas, factores estimulantes de colonias y proteínas asociadas a receptor, y fragmentos funcionales de los mismos. Como se usa en el presente documento, el término "fragmento funcional" se refiere a un polipéptido o péptido que posee función biológica o actividad que se identifica mediante un ensayo funcional definido.

25 Las citocinas incluyen polipéptido II activante de monocitos endoteliales (EMAP-II), granulocitos-macrófagos-CSF (GM-CSF), granulocitos-CSF (G-CSF), macrófagos-CSF (M-CSF), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 e IL-13, interferones, y similares, y que está asociado con una alteración biológica, morfológica o fenotípica particular en una célula o mecanismo celular.

30 Cuando otros agentes terapéuticos se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en cantidades como se indican en el vademécum (PDR) o como se determinan de otro modo por un experto habitual en la materia.

35 En el tratamiento o la prevención de condiciones que implican la proliferación celular, un nivel de dosificación apropiada puede generalmente estar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg por 1 kg de peso corporal del paciente por día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Por ejemplo, el nivel de dosificación puede estar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 mg/kg por día; más estrechamente, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuada puede estar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 mg/kg por día, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg por día, o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg por día, o aproximadamente 1,0 mg/kg por día. Por ejemplo, dentro de este intervalo la dosificación puede estar entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,5 mg/kg por día, o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 mg/kg por día, o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mg/kg por día. Para administración por vía oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1.000 mg del principio activo, por ejemplo, aproximadamente 1,0, aproximadamente 5,0, aproximadamente 10,0, aproximadamente 15,0, aproximadamente 20,0, aproximadamente 25,0, aproximadamente 50,0, aproximadamente 75,0, aproximadamente 100,0, aproximadamente 150,0, aproximadamente 200,0, aproximadamente 250,0, aproximadamente 300,0, aproximadamente 400,0, aproximadamente 500,0, aproximadamente 600,0, aproximadamente 750,0, aproximadamente 800,0, aproximadamente 900,0, y aproximadamente 1.000,0 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día, tal como una vez o dos veces al día. Puede haber un periodo de no administración seguido de otra pauta de administración.

55 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que recibe la terapia.

60 Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o en combinación con una cantidad eficaz de un anticuerpo terapéutico (o fragmento terapéutico del mismo), un agente quimioterapéutico o un inmunotóxico, para el tratamiento de tumores. Ejemplos ilustrativos de agentes quimioterapéuticos que pueden usarse para este fin incluyen doxorubicina, docetaxel o taxol. Debe entenderse adicionalmente que la invención incluye terapia de combinación que incluye un compuesto de la invención, que incluye, pero no se limita a, agentes vasculostáticos,

tales como inhibidores de tirosina, serina o treonina cinasas, y cualquier agente quimioterapéutico o anticuerpo terapéutico.

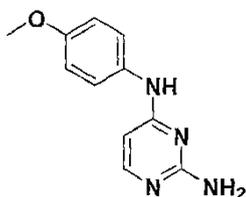
C. Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente las ventajas y características de la presente invención, pero no pretenden limitar el alcance de la invención.

EJEMPLO 1. Métodos generales

10 Todos los experimentos se realizaron bajo condiciones anhidras (es decir, disolventes secos) en una atmósfera de argón, excepto donde se establezca, usando aparatos secados en el horno y empleando técnicas convencionales en la manipulación de materiales sensibles al aire. Se saturaron disoluciones acuosas de bicarbonato sódico (NaHCO₃) y cloruro sódico (salmuera). Se llevó a cabo cromatografía en capa fina (CCF) analítica en placas Kieselgel 60 F₂₅₄ de Merck con visualización por ultravioleta y/o inmersiones en anisaldehído, permanganato de potasio o ácido fosfomolibdico. Se llevó a cabo cromatografía HPLC de fase inversa en el manipulador de líquidos Gilson 215 equipado con el cartucho *SymmetryShield*TM RP18 7µm (40 x 100mm) Prep-Pak de Waters. La fase móvil consistió en acetonitrilo (ACN) estándar y agua DI, cada uno con 0,1 % de TFA añadido. La purificación se llevó a cabo a un caudal de 40 ml/min. Espectros de RMN: ¹H Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 500 MHz. Los datos se presentan del siguiente modo: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, qn = quintete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete, s a = singlete ancho), constante de acoplamiento (J/Hz) e integración. Las constantes de acoplamiento se tomaron directamente de los espectros y están sin corregir. Espectros de masas de baja resolución: Se usó ionización por electropulverización (ES+). Se cita el ión principal protonado (M+H) o fragmento de mayor masa. El gradiente analítico consistió en 10 % de ACN en agua aumentando hasta el 100 % de ACN durante 5 min, a menos que se establezca de otro modo.

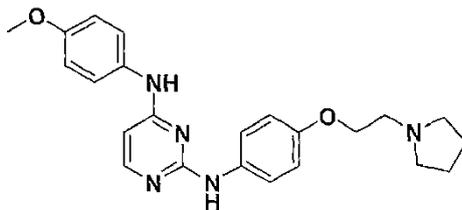
EJEMPLO 2. N⁴-(4-Metoxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Producto intermedio 1)



1

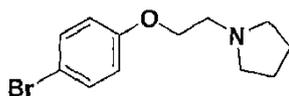
25 Se suspendió una mezcla de 4-cloro-pirimidin-2-ilamina (0,30 g, 2,3 mmoles) y 4-metoxi-fenilamina (0,30 g, 2,4 mmoles) en ácido acético (10 ml) y se calentó a 100 °C durante 2 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó a pH~7 con 7 M de disolución de NaOH. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano a EtOAc) proporcionando el producto intermedio 1 del título (0,23 g, 45 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 3,69 (s, 3H), 5,84 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 9,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 9,1 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H); EM (ESI⁺): m/z 217 (M+H)⁺.

EJEMPLO 3. N⁴-(4-Metoxi-fenil)-N²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto I)



I

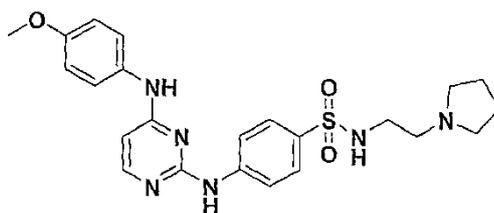
35 Para sintetizar el compuesto I se usaron el producto intermedio 1 descrito anteriormente y el producto intermedio 2. El producto intermedio 2, 1-[2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-pirrolidina, mostrado a continuación está disponible comercialmente, y se usó como se recibió.



(2)

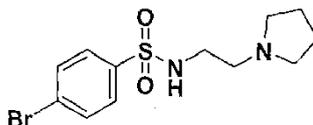
Se tapó una suspensión del producto intermedio 1 (74 mg, 0,34 mmoles), producto intermedio 2 (0,10 g, 0,37 mmoles), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (26 mg, 0,05 mmoles) y *tert*-butóxido de potasio (80 mg, 0,71 mmoles) en dioxano/DMF (3/1; 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título I (20 mg de sal de TFA, 11 %) como un sólido marrón. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,80-1,95 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,29 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 6,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 9,87 (s a, 1H), 10,22 (s a, 1H), 10,44 (s a, 1H); EM (ESI+): *m/z* 406 (M+H)⁺.

EJEMPLO 4. 4-[4-(4-Metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida (Compuesto II)



II

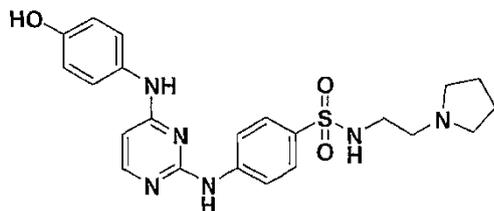
Para sintetizar el compuesto II se usaron el producto intermedio 1 descrito anteriormente y el producto intermedio 3. El producto intermedio 3, 4-bromo-N-(2-pirrolidin-1-yl-ethyl)benzenesulfonamida, cuya fórmula se muestra a continuación, se sintetizó a partir de cloruro de 4-bromofenilsulfonilo y 2-aminoetilpirrolidina, usando técnicas de síntesis comúnmente conocidas.



3

Se tapó una suspensión del producto intermedio 1 descrito anteriormente (70 mg, 0,32 mmoles), producto intermedio 3 (0,12 g, 0,36 mmoles), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (26 mg, 0,05 mmoles) y *tert*-butóxido de potasio (80 mg, 0,71 mmoles) en dioxano/DMF (3/1; 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título II (0,16 g de sal de TFA, 85 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,80-1,95 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,23 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,85-7,95 (m, 2H), 7,96 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 9,64 (s a, 1H), 10,21 (s a, 1H), 10,71 (s a, 1H); EM (ESI+): *m/z* 469 (M+H)⁺.

EJEMPLO 5. 4-[4-(4-Hidroxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida (Compuesto III)

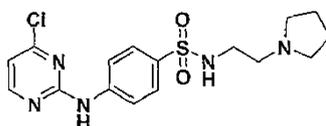


III

30

A una disolución del compuesto II descrito anteriormente (50 mg, 0,09 mmoles) en DCM (6 ml) a temperatura ambiente se añadió BBr_3 (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se inactivó con disolución saturada de NaHCO_3 hasta $\text{pH} \sim 7$ y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y el sólido resultante se redisolvió en el mínimo de EtOAc. Se añadió hexano hasta que el sólido se trituró y el compuesto del título III se filtró como un sólido blanco (25 mg, 64 %) sin más purificación. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): 1,55-1,65 (m, 4H), 2,30-2,40 (m, 4H), 2,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,20 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,08 (s a, 1H), 9,70 (s, 1H); EM (ESI+): m/z 455 (M+H) $^+$.

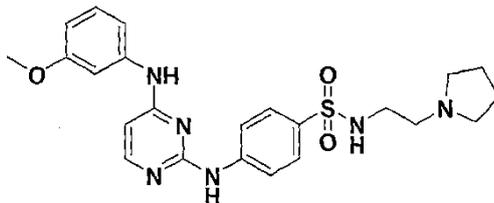
EJEMPLO 6. 4-(4-Cloro-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida (Producto intermedio 4)



4

Se suspendió una mezcla de 4-cloro-pirimidin-2-ilamina (1,0 g, 7,8 mmoles), el producto intermedio 3 anteriormente descrito (2,6 g, 7,8 mmoles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (90 mg, 0,40 mmoles), Xantphos (0,50 g, 0,86 mmoles) y *tert*-butóxido de potasio (2,2 g, 20 mmoles) en dioxano (30 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 25 % de MeOH/DCM) proporcionando el producto intermedio 4 del título (0,15 g, 5 %) como un sólido marrón. EM (ESI+): m/z 382 (M+H) $^+$.

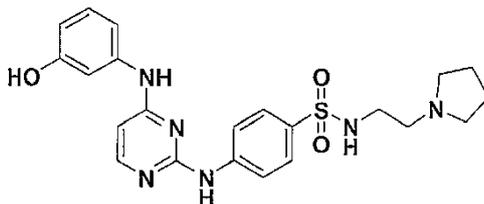
EJEMPLO 7. 4-[4-(3-Metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida (Compuesto IV)



IV

Se suspendió una mezcla del producto intermedio 4 anteriormente descrito (0,10 g, 0,26 mmoles) y 3-metoxifenilamina (0,05 ml, 0,45 mmoles) en ácido acético (6 ml) y se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó a $\text{pH} \sim 7$. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título IV (55 mg de sal de TFA, 36 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): 1,80-1,90 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,24 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,91 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 9,59 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 10,38 (s a, 1H); EM (ESI+): m/z 469 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 8. 4-[4-(3-Hidroxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida (Compuesto V)



V

35

A una disolución del compuesto **IV** anteriormente descrito (30 mg, 0,05 mmoles) en DCM (6 ml) a temperatura ambiente se añadió BBr_3 (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se inactivó con disolución saturada de NaHCO_3 hasta $\text{pH} \sim 7$ y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título **V** (13 mg de sal de TFA, 46 %) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): 1,80-1,90 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 2H), 6,39 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,90 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 9,48 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 10,41 (s a, 1H); EM (ESI+): m/z 455 (M+H) $^+$.

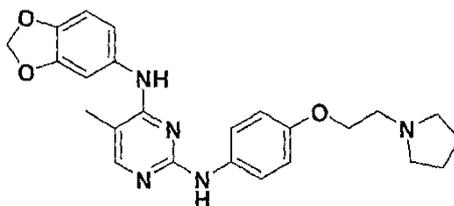
EJEMPLO 9. Benzo[1,3]dioxol-5-il-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-amina (Producto intermedio 5)



5

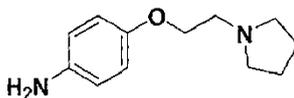
Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,30 g, 2,1 mmoles), 5-bromo-benzo[1,3]dioxol (0,45 g, 2,2 mmoles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30 mg, 0,13 mmoles), Xantphos (0,15 g, 0,26 mmoles) y *tert*-butóxido de potasio (0,45 g, 4,0 mmoles) en dioxano (15 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (20 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano a 50 % de EtOAc/hexano) proporcionando el producto intermedio **5** del título (0,10 g, 18 %) como un sólido blanco. EM (ESI+): m/z 264 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 10. *N*⁴-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-*N*²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto VI)



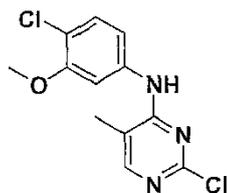
VI

Para sintetizar el compuesto **VI** se usaron el producto intermedio **5** descrito anteriormente y el producto intermedio **6**. El producto intermedio **6**, 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina, cuya fórmula se muestra a continuación, se sintetizó en dos etapas, primero por alquilación de 4-nitrofenol usando 2-cloroetilpirrolidina, seguido de reducción dando el derivado de anilina.



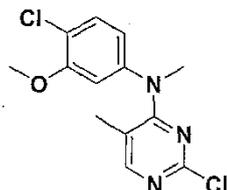
6

Se usaron técnicas de síntesis comúnmente conocidas para sintetizar el producto intermedio **6**. Se suspendió una mezcla del producto intermedio **5** anteriormente descrito (90 mg, 0,34 mmoles), el producto intermedio **6** (95 mg, 0,46 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 0,02 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,05 mmoles) y carbonato de cesio (0,30 g, 0,9 mmoles) en dioxano (10 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (20 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto **VI** del título (40 mg de sal de TFA, 21 %) como un sólido marrón, RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): 1,85-1,95 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 4,26 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,90-7,00 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 9,60 (s a, 1H), 9,89 (s a, 1H), 10,32 (s a, 1H); EM (ESI+): m/z 434 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 11. (4-Cloro-3-metoxi-fenil)-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-amina (Producto intermedio 7)

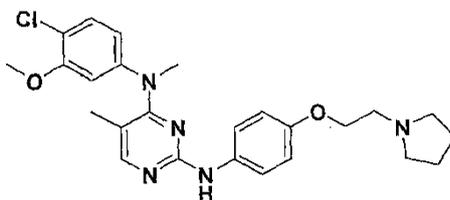
7

Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,50 g, 3,5 mmoles), 4-bromo-1-cloro-2-metoxi-benceno (0,65 ml, 4,8 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,17 g, 0,19 mmoles), Xantphos (0,22 g, 0,38 mmoles) y carbonato de cesio (2,3 g, 7,1 mmoles) en dioxano (20 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano a 40 % de EtOAc/hexano) proporcionando el producto intermedio 7 del título (0,55 g, 55 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,18 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,35 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H); EM (ESI⁺): *m/z* 284 (M+H)⁺.

EJEMPLO 12. (4-Cloro-3-metoxi-fenil)-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-metil-amina (Producto intermedio 8)

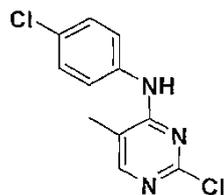
8

Se agitó una suspensión del producto intermedio 7 (0,50 g, 1,8 mmoles) e hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,15 g, 3,8 mmoles) en THF (10 ml) bajo atmósfera de argón a 0 °C durante 5 min. Se inyectó con jeringa yoduro de metilo (0,15 ml, 2,4 mmoles) a la misma temperatura a la mezcla anterior. La disolución resultante se agitó de 0 °C hasta temperatura ambiente durante 15 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 17 h adicionales. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y entonces se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano a 20 % de EtOAc/hexano) proporcionando el producto intermedio 8 del título (0,20 g, 38 %) como un sólido blanco. EM (ESI⁺): *m/z* 298 (M+H)⁺.

EJEMPLO 13. N²-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N⁴-(4-cloro-3-metoxifenil)-N⁴,5-dimetilpirimidin-2,4-diamina (Compuesto VII)

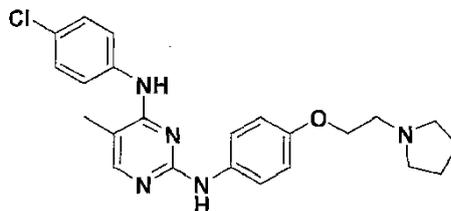
VII

Se suspendió una mezcla del producto intermedio 8 (0,15 g, 0,49 mmoles) y el producto intermedio 6 (0,15 g, 0,73 mmoles), cada uno de los productos intermedios se describe anteriormente, en ácido acético (8 ml) y se calentó a 100 °C durante 17 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (15 ml) y se neutralizó a pH~7 con 7 M de disolución de NaOH. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC proporcionando el compuesto VII del título (0,14 g de sal de TFA, 49 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,85-1,95 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,27 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 9,85 (s a, 1H), 10,04 (s a, 1H), 10,32 (s a, 1H); EM (ESI⁺): *m/z* 468 (M+H)⁺.

EJEMPLO 14. (2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-(4-cloro-fenil)-amina (Producto intermedio 9)

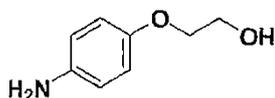
9

Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,30 g, 2,1 mmoles), 1-bromo-4-cloro-benceno (0,60 g, 3,1 mmoles), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,10 mmoles), Xantphos (0,12 g, 0,20 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmoles) en dioxano (20 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (20 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano a 30 % de EtOAc/hexano) proporcionando el producto intermedio 9 del título (0,15 g, 28 %) como un sólido amarillo pálido. EM (ESI⁺): *m/z* 254 (M+H)⁺.

EJEMPLO 15. N⁴-(4-Cloro-fenil)-5-metil-N²-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto VIII)

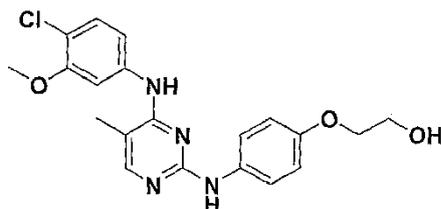
VIII

Se suspendió una mezcla de los productos intermedios 9 (0,15 g, 0,60 mmoles) y 6 (0,20 g, 0,97 mmoles) anteriormente descritos en ácido acético (8 ml) y se calentó a 100 °C durante 6 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (15 ml) y se neutralizó a pH~7 con 7 M de disolución de NaOH. El sólido marrón resultante se filtró y se purificó adicionalmente por HPLC proporcionando el compuesto del título VIII (38 mg de sal de TFA, 12 %) como un aceite marrón. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,80-1,95 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,28 (t, *J*= 5,0 Hz, 2H), 6,95 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H), 7,42 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 9,48 (s a, 1H), 9,84 (s a, 1H), 10,10 (s a, 1H); EM (ESI⁺): *m/z* 424 (M+H)⁺.

EJEMPLO 16. 2-(4-Amino-fenoxi)-etanol (Producto intermedio 10)

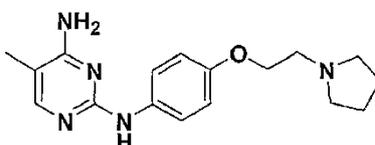
10

Una disolución de 2-(4-nitro-fenoxi)-etanol (2,1 g, 12 mmoles) en MeOH (30 ml) se lavó con argón y entonces se cargó con Pd/C (10 % en peso). La mezcla se evacuó bajo vacío doméstico y entonces se recargó con hidrógeno del globo de hidrógeno. El ciclo se repitió otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción heterogénea se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con MeOH y se concentró a vacío dando el producto intermedio del título 10 (1,8 g, 99 %) como un sólido marrón. EM (ESI⁺): *m/z* 154 (M+H)⁺.

EJEMPLO 17. 2-[4-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-fenoxi]-etanol (Compuesto IX)

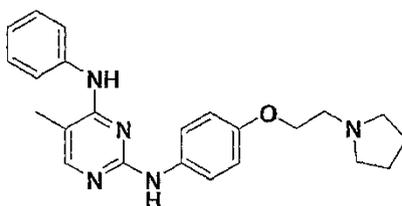
IX

Se tapó una suspensión de los productos intermedios 7 (50 mg, 0,17 mmoles), 10 (40 mg, 0,26 mmoles) anteriormente descritos, Pd₂(dba)₂ (8 mg, 0,01 mmol), Xantphos (10 mg, 0,02 mmoles) y carbonato de cesio (0,13 g, 0,40 mmoles) en dioxano (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano a EtOAc) proporcionando el compuesto del título IX (14 mg, 21 %) como un sólido marrón claro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,10 (s, 3H), 3,69 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,92 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,83 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,80 (s, 1H); EM (ESI⁺): m/z 401 (M+H)⁺.

EJEMPLO 18. 5-Metil-N²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Producto intermedio 11)

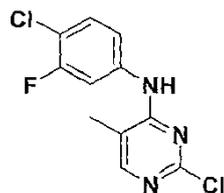
11

Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,13 g, 0,87 mmoles) y el producto intermedio 6 anteriormente descrito (0,30 g, 1,5 mmoles) en ácido acético (8 ml) y se calentó a 100 °C durante 2 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (15 ml) y se neutralizó a pH~7 con 7 M de disolución de NaOH. El sólido resultante se filtró (30 mg) y se lavó con éter. El filtrado se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró proporcionando sólido adicional (0,2 g), que se combinó con el primer lote y proporcionó el producto intermedio 11 del título (0,23 g, 85 %) como un sólido marrón claro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,70 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 2,74 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,30 (s, 2H), 6,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H); EM (ESI⁺): m/z 314 (M+H)⁺.

EJEMPLO 19. 5-Metil-N⁴-fenil-N²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto X)

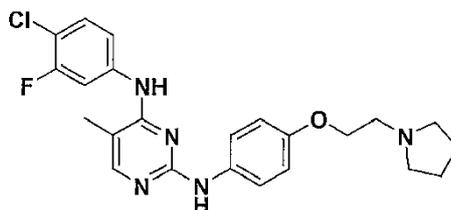
X

Se tapó una suspensión del producto intermedio 11 anteriormente descrito (25 mg, 0,08 mmoles), bromobenceno (0,05 ml, 0,50 mmoles), Pd₂(dba)₂ (5 mg, 0,006 mmoles), Xantphos (10 mg, 0,02 mmoles) y carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmoles) en dioxano (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 30 % de MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título X (10 mg, 32 %) como un sólido marrón claro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,72 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,48-2,58 (m, 4H), 2,75-2,82 (m, 2H), 4,00 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,76 (s, 1H); EM (ESI⁺): m/z 390 (M+H)⁺.

EJEMPLO 20. (4-Cloro-3-fluoro-fenil)-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-amina (Producto intermedio 12)

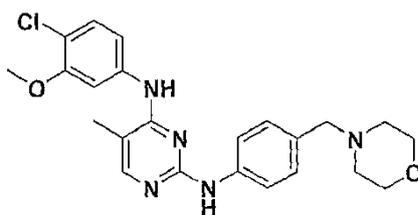
12

Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,50 g, 3,5 mmoles), 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (1,0 g, 4,8 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,16 g, 0,17 mmoles), Xantphos (0,20 g, 0,34 mmoles) y carbonato de cesio (2,3 g, 7,0 mmoles) en dioxano (25 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano a 40 % de EtOAc/hexano) proporcionando el producto intermedio 12 del título (0,75 g, 80 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI⁺): *m/z* 272 (M+H)⁺.

EJEMPLO 21. N⁴-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-5-metil-N²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XI)

XI

Se suspendió una mezcla de los productos intermedios 12 (0,20 g, 0,74 mmoles) y 6 (0,20 g, 0,97 mmoles) anteriormente descritos en ácido acético (8 ml) y se calentó a 100 °C durante 6 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (15 ml) y se neutralizó a pH~7 con 7 M de disolución de NaOH. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 30 % de MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título XI (90 mg, 28 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,71 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,77 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,01 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 6,82 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,44 (t, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,55 (dd, *J*=8,9 Hz, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,07 (dd, *J*=12,5 Hz, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,90 (s, 1H); EM (ESI⁺): *m/z* 442 (M+H)⁺.

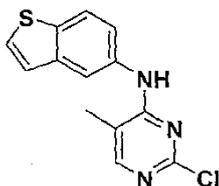
EJEMPLO 22. N⁴-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N²-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XII)

XII

Se tapó una suspensión del producto intermedio 7 anteriormente descrito (50 mg, 0,17 mmoles), 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina (50 mg, 0,26 mmoles), Pd₂(dba)₂ (8 mg, 0,009 mmoles), Xantphos (10 mg, 0,02 mmoles) y carbonato de cesio (0,13 g, 0,40 mmoles) en dioxano (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título XII (40 mg de sal de TFA, 43 %) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,16 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,01 (t, *J*=6,0

Hz, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 9,10 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H); EM (ESI+): m/z 440 (M+H)⁺.

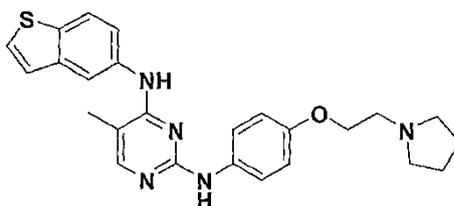
EJEMPLO 23. Benzo[b]tiofen-5-il-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-amina (Producto intermedio 13)



13

5 Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,30 g, 2,1 mmoles), 5-bromo-benzo[b]tiofeno (0,6 g, 2,8 mmoles), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,10 mmoles), Xantphos (0,12 g, 0,20 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmoles) en dioxano (25 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano a 30 % de EtOAc/hexano) proporcionando el producto intermedio 13 del título (0,23 g, 40 %) como un sólido blanco. EM (ESI+): m/z 276 (M+H)⁺.

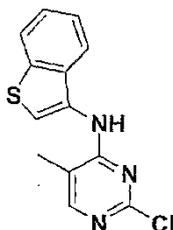
EJEMPLO 24. N⁴-Benzo[b]tiofen-5-il-5-metil-N²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XIII)



XIII

15 Se suspendió una mezcla de los productos intermedios 13 (0,23 g, 0,83 mmoles) y 6 (0,35 g, 1,7 mmoles) anteriormente descritos en ácido acético (8 ml) y se calentó a 100 °C durante 1 d. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (15 ml) y se neutralizó a pH~7 con 7 M de disolución de NaOH. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 15 % de MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título XIII (0,13 g, 35 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,75 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,50-2,62 (m, 4H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,99 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,61 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,76 (s, 1H); EM (ESI+): m/z 446 (M+H)⁺.

EJEMPLO 25. Benzo[b]tiofen-3-il-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-amina (Producto intermedio 14)

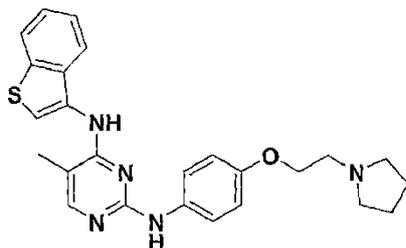


14

30 Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,30 g, 2,1 mmoles), 3-bromo-benzo[b]tiofeno (0,6 g, 2,8 mmoles), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,10 mmoles), Xantphos (0,12 g, 0,20 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmoles) en dioxano (25 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El

residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano a 30 % de EtOAc/hexano) proporcionando el producto intermedio 14 del título (65 mg, 11 %) como un sólido amarillo. EM (ESI+): m/z 276 (M+H)⁺.

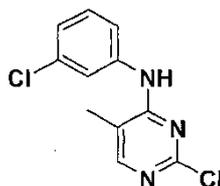
5 **EJEMPLO 26. N¹-Benzo[b]tiofen-3-il-5-metil-N²-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XIV)**



XIV

10 Se suspendió una mezcla de los productos intermedios 14 (50 mg, 0,18 mmoles) y 6 (0,10 g, 0,48 mmoles) anteriormente descritos en ácido acético (8 ml) y se calentó a 100 °C durante 15 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (10 ml) y se neutralizó a pH~7 con 7 M de disolución de NaOH. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 15 % de MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título XIV (10 mg, 13 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,70-1,80 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,65-2,80 (m, 4H), 2,85-3,00 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,79-7,83 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,90-8,03 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,78 (s, 1H); EM (ESI+): m/z 446 (M+H)⁺.

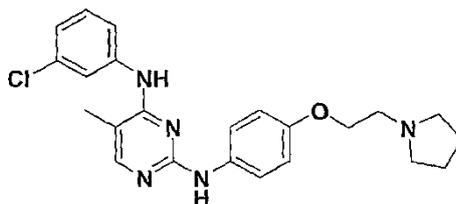
15 **EJEMPLO 27. (2-Cloro-5-metil-pyrimidin-4-il)-(3-cloro-fenil)-amina (Producto intermedio 15)**



15

20 Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,30 g, 2,1 mmoles), 1-bromo-3-cloro-benceno (0,60 g, 3,1 mmoles), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,10 mmoles), Xantphos (0,12 g, 0,20 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmoles) en dioxano (20 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (20 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano a 40 % de EtOAc/hexano) proporcionando el producto intermedio 15 del título (0,30 g, 56 %) como un sólido amarillo pálido. EM (ESI+): m/z 254 (M+H)⁺.

25 **EJEMPLO 28. N¹-(3-Cloro-fenil)-5-metil-N²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XV)**

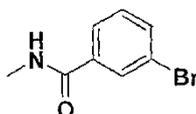


XV

30 Una mezcla de los productos intermedios 15 (0,15 g, 0,59 mmoles) y 6 (0,25 g, 1,2 mmoles) anteriormente descritos se suspendió en ácido acético (8 ml) y se calentó a 100 °C durante 21 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (15 ml) y se

neutralizó a pH~7 con 7 M de disolución de NaOH. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 10 % de MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título **XV** (60 mg, 24 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,72 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 4H), 2,78-2,83 (m, 2H), 4,01 (t, *J*= 5,9 Hz, 2H), 6,81 (d, *J*= 9,1 Hz, 2H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,32 (t, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,85 (t, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*= 0,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,86 (s, 1H); EM (ESI+): *m/z* 424 (M+H)⁺.

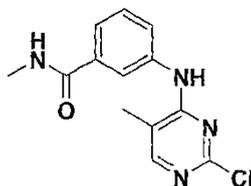
EJEMPLO 29. 3-Bromo-*N*-metil-benzamida (Producto intermedio 16)



16

Se agitó vigorosamente una disolución de cloruro de 3-bromo-benzoílo (2,93 g, 13,3 mmoles, 1 eq) en 30 ml de THF y se trató con metilamina 2,0 M en THF (15 ml, 29,4 mmoles, 2,2 eq). Se observó un precipitado blanco y la reacción se dejó con agitación durante 20 minutos. Entonces, la reacción se vertió sobre acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera (1 x 150 ml). Se cortó la fase orgánica de la fase acuosa y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó proporcionando el producto intermedio 16 del título como un polvo blanco (2,29 g, rendimiento del 82 %).

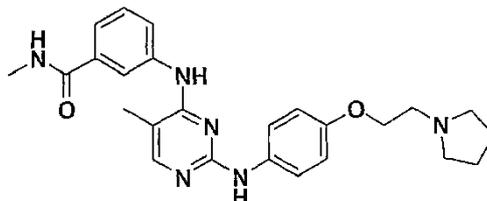
EJEMPLO 30. 3-(2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-*N*-metil-benzamida (Producto intermedio 17)



17

En una matraz redondo de 50 ml seco se combinaron 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,3 g, 2,09 mmoles, 1 equiv), 3-bromo-*N*-metil-benzamida (0,489 g, 2,29 mmoles, 1,1 equiv), carbonato de cesio (2,04 g, 6,27 mmoles, 3 equiv), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,242 g, 0,418 mmoles, 0,2 equiv) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,191 g, 0,209 mmoles, 0,1 equiv). Los reactantes se diluyeron con dioxano (20 ml), se lavaron con argón y se equiparon con condensador de reflujo. La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Entonces, la reacción se transfirió dentro de un tubo de centrifuga, se centrifugó, se decantó y se evaporó. Los sólidos amarillos resultantes se diluyeron con DCM y se adsorbieron sobre gel de sílice. La cromatografía (gradiente de 50 % de acetato de etilo en hexanos hasta 100 % de acetato de etilo) proporcionó el producto intermedio 17 del título como un polvo amarillo pálido (0,25 g, rendimiento del 43 %). EM (ESI+): 277,01 (M+H), r.t. = 1,92 min.

EJEMPLO 31. Sal de TFA de *N*-metil-3-{5-metil-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzamida (Compuesto XVI)

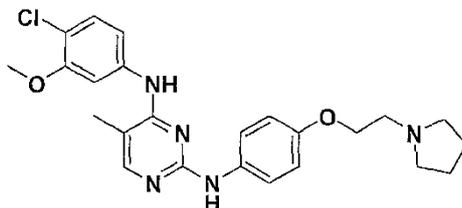


XVI

Se combinaron el producto intermedio 17 anteriormente descrito (0,068 g, 0,246 mmoles, 1 eq), 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,061 g, 0,296 mmoles, 1,2 eq), carbonato de cesio (0,241 g, 0,74 mmoles, 3 equiv), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,029 g, 0,05 mmoles, 0,2 equiv) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,023 g, 0,025 mmoles, 0,1 equiv) en un recipiente de microondas de 15 ml. Entonces, los reactantes se diluyeron con 7 ml de dioxano y se irradiaron con microondas durante 15 minutos a 160 °C. Entonces, el recipiente de reacción se

centrifugó, se decantó y se evaporó a sequedad. La purificación por HPLC proporcionó la sal de TFA del producto del título XVI (0,084 g, 76 %). EM (ESI+): 447,20 (M+H), r.t. = 1,53 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,87-1,91 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,6 Hz, 3H), 3,11-3,15 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 5H), 4,23 (t, J=5,0 Hz, 3H), 6,84 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,34 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,47 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,46-8,47 (m, 1H), 9,80 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H) 10,41 (s a, 1H).

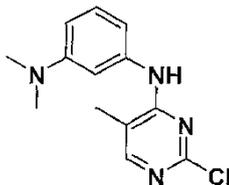
EJEMPLO 32. Sal de TFA de N⁴-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XVII)



XVII

Se combinaron el producto intermedio 7 anteriormente descrito (0,083 g, 0,293 mmoles, 1 eq), 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,073 g, 0,352 mmoles, 1,2 eq), carbonato de cesio (0,287 g, 0,879 mmoles, 3 equiv), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,034 g, 0,059 mmoles, 0,2 equiv) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,027 g, 0,029 mmoles, 0,1 equiv) en un recipiente de microondas de 15 ml. Entonces, los reactantes se diluyeron con 7 ml de dioxano y se irradiaron con microondas durante 15 minutos a 160 °C. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó, se decantó y se evaporó a sequedad. La purificación por HPLC proporcionó la sal de TFA del producto del título XVII (0,1 g, 75 %). EM (ESI+): 454,13 (M+H), r.t. = 1,82 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,87-1,90 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,11-3,14(m,2H), 3,58-3,61 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 4,26 (t, J=5,0 Hz, 3H), 6,91 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,34-7,4 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 9,63 (s a, 1H), 9,96 (s a, 1H) 10,40 (s a, 1H).

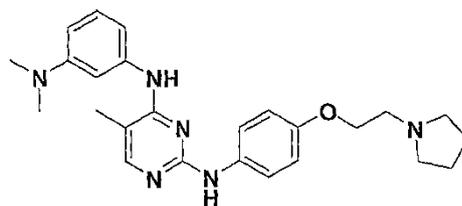
EJEMPLO 33. N-(2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-benceno-1,3-diamina (Producto intermedio 18)



18

Se combinaron 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,343 g, 2,38 mmoles, 1 equiv), (3-bromo-fenil)-dimetil-amina (0,524 g, 2,62 mmoles, 1,1 equiv), carbonato de cesio (2,3 g, 7,15 mmoles, 3 equiv), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,276 g, 0,476 mmoles, 0,2 equiv) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,218 g, 0,238 mmoles, 0,1 equiv) en un recipiente de microondas de 30 ml. Entonces, los reactantes se diluyeron con 12 ml de dioxano y se irradiaron con microondas durante 25 minutos a 160 °C. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó, se decantó y se evaporó a sequedad. Los sólidos resultantes se diluyeron con DCM y se adsorbieron sobre gel de sílice. La cromatografía (gradiente de 0 % de metanol en DCM hasta 25 % de metanol en DCM) proporcionó el producto intermedio 18 del título como un sólido naranja (0,184 g, rendimiento del 29 %). EM (ESI+): 263,02 (M+H), r.t. = 1,72 min.

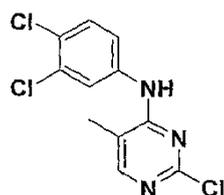
EJEMPLO 34. Sal de TFA de N⁴-(3-dimetilamino-fenil)-5-metil-N²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XVIII)



XVIII

Se combinaron el producto intermedio **18** anteriormente descrito (0,092 g, 0,35 mmoles, 1 eq), 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,087 g, 0,42 mmoles, 1,2 eq), carbonato de cesio (0,343 g, 1,05 mmoles, 3 equiv), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,041 g, 0,0702 mmoles, 0,2 equiv) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,032 g, 0,035 mmoles, 0,1 equiv) en un recipiente de microondas de 15 ml. Entonces, los reactivos se diluyeron con 7 ml de dioxano y se irradiaron con microondas durante 15 minutos a 160 °C. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó, se decantó y se evaporó a sequedad. La purificación por HPLC proporcionó la sal de TFA del compuesto del título **XVIII** (0,035 g, 23 %). EM (ESI+): 433,21 (M+H), r.t. = 1,52 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,87-1,90 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 3,12-3,15 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 4,25 (t, J=5,0 Hz, 3H), 6,34 (dd, J=8,4 Hz, J=2,3 Hz, 1H), 6,82-6,90 (m, 4H), 7,20 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J=9,1 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 9,63 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H) 10,39 (s a, 1H).

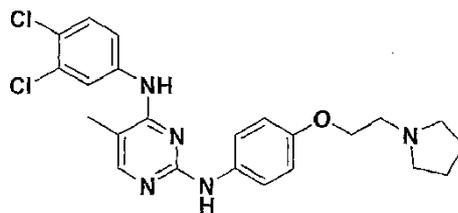
EJEMPLO 35. (2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-(3,4-dicloro-fenil)-amina (Producto intermedio 19)



19

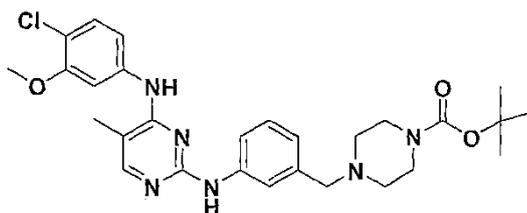
Se combinaron 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,408 g, 2,83 mmoles, 1 equiv), 4-bromo-1,2-dicloro-benceno (0,704 g, 3,12 mmoles, 1,1 equiv), carbonato de cesio (2,8 g, 8,49 mmoles, 3 equiv), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,328 g, 0,57 mmoles, 0,2 equiv) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,26 g, 0,283 mmoles, 0,1 equiv) en un recipiente de microondas de 30 ml. Entonces, los reactivos se diluyeron con 12 ml de dioxano y se irradiaron con microondas durante 25 minutos a 160 °C. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó, se decantó y se evaporó a sequedad. Los sólidos resultantes se diluyeron con DCM y se adsorbieron sobre gel de sílice. La cromatografía (gradiente de 15 % de acetato de etilo en hexanos hasta 80 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto intermedio **19** del título como un polvo amarillo pálido (0,366 g, rendimiento del 45 %). EM (ESI+): 287,97 (M+H), r.t. = 3,12 min.

EJEMPLO 36. Sal de TFA de N⁴-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-N²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XIX)



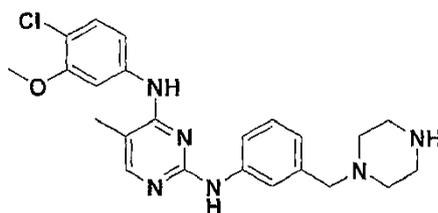
XIX

Se combinaron el producto intermedio **19** anteriormente descrito (0,09 g, 0,313 mmoles, 1 eq), 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,078 g, 0,376 mmoles, 1,2 eq), carbonato de cesio (0,307 g, 0,941 mmoles, 3 equiv), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,036 g, 0,063 mmoles, 0,2 equiv) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,029 g, 0,0314 mmoles, 0,1 equiv) en un recipiente de microondas de 15 ml. Entonces, los reactivos se diluyeron con 7 ml de dioxano y se irradiaron con microondas durante 15 minutos a 160 °C. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó, se decantó y se evaporó a sequedad. La purificación por HPLC proporcionó la sal de TFA del compuesto del título **XIX** (0,056 g, 39 %). EM (ESI+): 458,1 (M+H), r.t. = 1,93 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,87-1,91 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,12-3,15 (m, 3H), 3,57-3,60 (m, 4H), 4,26 (t, J=5,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J=9 Hz, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,97 (d, J=15,35 Hz, 2H), 9,46 (s a, 1H), 9,89 (s a, 1H) 10,17 (s a, 1H).

EJEMPLO 37. Éster terc-butílico del ácido 4-{3-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-bencil}-piperazin-1-carboxílico (Producto intermedio 20)

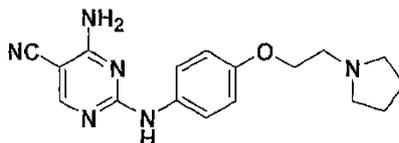
20

Se combinaron (4-cloro-3-metoxi-fenil)-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-amina (0,092 g, 0,325 mmoles, 1 eq), éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-bencil)-piperazin-1-carboxílico (0,114 g, 0,39 mmoles, 1,2 eq), carbonato de cesio (0,318 g, 0,975 mmoles, 3 equiv), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,038 g, 0,065 mmoles, 0,2 equiv) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,03 g, 0,0325 mmoles, 0,1 equiv) en un recipiente de microondas de 15 ml. Entonces, los reactantes se diluyeron con 7 ml de dioxano y se irradiaron con microondas durante 15 minutos a 160 °C. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó, se decantó y se evaporó a sequedad. La purificación por HPLC proporcionó la sal de TFA del producto intermedio 20 del título (0,075 g, 43 %). EM (ESI+): 539,32 (M+H), r.t. = 2,09 min.

EJEMPLO 38. Sal de TFA de *N*⁴-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-*N*²-(3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XX)

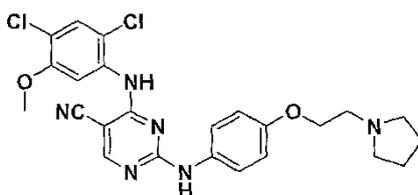
XX

Se trató una disolución con agitación del producto intermedio 20 anteriormente descrito (0,075 g, 0,14 mmoles, 1 eq) en DCM (6 ml) con TFA (2 ml). Después de 2 h, los disolventes de reacción se evaporaron y el residuo resultante se trituró con éter proporcionando el compuesto del título XX como sólidos higroscópicos blancos, sal de TFA (0,05 g, 82 %). EM (ESI+): 439,13 (M+H), r.t. = 1,67 min. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 2,89 (s a, 4H), 3,2 (s a, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,82 (s a, 3H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,28 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,3Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,87 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H) 10,57 (s a, 1H).

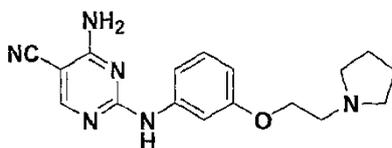
EJEMPLO 39. 2-(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-4-aminopirimidin-5-carbonitrilo (Producto intermedio 21)

21

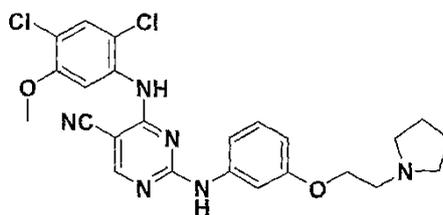
A una disolución de 2,4-diaminopirimidin-5-carbonitrilo (135 mg, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 1-(2-(4-bromofenoxi)etil)pirrolidina (270 mg, 1,0 mmol), Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 174 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 100 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó hasta 5 ml y se añadió hexano (50 ml), el sólido se recogió por filtración. El producto en bruto se purificó por HPLC y proporcionó el producto intermedio 21 del título (32 mg, 10 %).

EJEMPLO 40. 4-(2,4-Dicloro-5-metoxifenilamino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto XXI)**XXI**

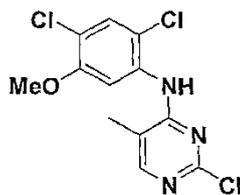
5 A una disolución del producto intermedio **21** anteriormente descrito (32 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió 1-bromo-2,4-dicloro-5-metoxibenceno (28 mg, 0,11 mmoles), Cs₂CO₃ (97 mg, 0,3mmol), Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0,0074 mmoles), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 13 mg, 0,022 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 50 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂/ CH₂Cl₂, entonces CH₂Cl₂ : MeOH : NH₃.H₂O = 100 : 10 : 1) y proporcionó el compuesto del título **XXI** (35 mg, 67 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,88-1,90 (m, 2H); 2,00-2,03 (m, 2H); 3,07-3,11 (m, 2H); 3,54-3,56 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 4,25 (a, 2H); 6,68 (a, 2H); 7,32 (a, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 9,73 (a, 1H); 9,94 (a, 1H); 10,60 (a, 1H). EM (EI): 499,0.

EJEMPLO 41. 2-(3-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-4-aminopirimidin-5-carbonitrilo (Producto intermedio 22)**22**

15 A una disolución de 2,4-diaminopirimidin-5-carbonitrilo (145 mg, 1,07 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 1-(2-(3-bromofenoxi)etil)pirrolidina (290 mg, 1,07 mmoles), Cs₂CO₃ (1,43 g, 4,4 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 174 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 100 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó hasta 5 ml y se añadió hexano (50 ml), el sólido se recogió por filtración. El producto en bruto se purificó por HPLC y proporcionó el producto intermedio **22** del título (55 mg, 16 %).

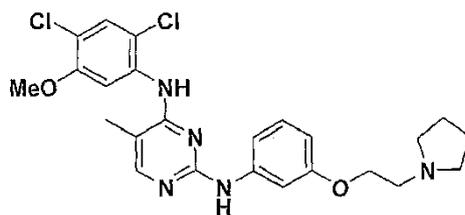
EJEMPLO 42. 4-(2,4-Dicloro-5-metoxifenilamino)-2-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto XXII)**XXII**

25 A una disolución del producto intermedio **22** anteriormente descrito (50 mg, 0,15 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió 1-bromo-2,4-dicloro-5-metoxibenceno (44 mg, 0,17 mmoles), Cs₂CO₃ (200 mg, 0,62 mmoles), Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0,015 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 27 mg, 0,05 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 50 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC y proporcionó el compuesto del título **XXII** (6 mg, 8 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,87-1,89 (m, 2H); 1,90-2,03 (m, 2H); 3,04-3,08 (m, 2H); 3,52-3,56 (m, 4H); 3,80 (s, 3H); 4,23 (a, 2H); 6,62 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 6,97 (a, 1H); 7,14 (a, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 9,70 (a, 1H); 9,95 (a, 1H); 10,83 (a, 1H). EM (EI): 499,0.

EJEMPLO 43. 2-Cloro-N-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-5-metilpirimidin-4-amina (Producto intermedio 23)

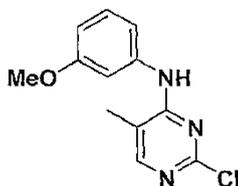
23

A una disolución de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (44,8 mg, 0,31 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 1-bromo-2,4-dicloro-5-metoxibenceno (96 mg, 0,37 mmoles), Cs₂CO₃ (408 mg, 1,25 mmoles), Pd₂(dba)₃ (37 mg, 0,04 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 70 mg, 0,12 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 100 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación.

EJEMPLO 44. N²-(3-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N⁴-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina (Compuesto XXIII)

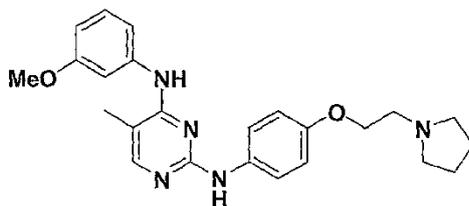
XXIII

A una disolución del producto intermedio 23 anteriormente descrito en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió 3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencenammina (77,3 mg, 0,38 mmoles), Cs₂CO₃ (488 mg, 1,25 mmoles), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 53 mg, 0,09 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 50 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC y proporcionó el compuesto del título XXIII (25 mg, 15 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,87-1,89 (m, 2H); 1,90-2,03 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,04-3,08 (m, 2H); 3,52-3,56 (m, 4H); 3,80 (s, 3H); 4,24 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 6,71 (d, J = 7,65 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,02 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 10,09 (a, 1H); 10,66 (a, 1H); 10,82 (a, 1H). EM (EI): 488,2.

EJEMPLO 45. 2-Cloro-N-(3-metoxifenil)-5-metilpirimidin-4-amina (Producto intermedio 24)

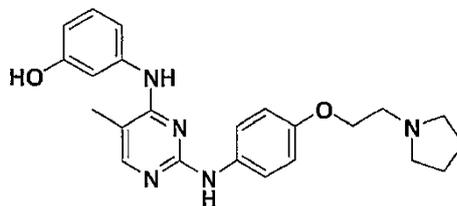
24

A una disolución de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (320 mg, 2,23 mmoles) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió 1-bromo-3-metoxibenceno (458,5 mg, 2,45 mmoles), Cs₂CO₃ (2,9 g, 8,9 mmoles), Pd₂(dba)₃ (201 mg, 0,22 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 382 mg, 0,66 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 100 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó hasta 5 ml y se añadió hexano (100 ml), el sólido se recogió por filtración. El producto en bruto, el producto intermedio 24 del título (500 mg, 90 %), se usó para la siguiente reacción sin más purificación.

EJEMPLO 46. N²-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N⁴-(3-metoxifenil)-5-metil-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XXIV)

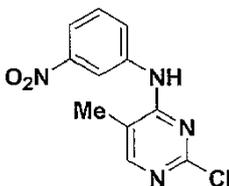
XXIV

5 A una disolución del producto intermedio **24** anteriormente descrito (240 mg, 0,96 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencenammina (200 mg, 0,96 mmoles), Cs₂CO₃ (1,3 mg, 4,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (82 mg, 0,09 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 156 mg, 0,27 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 50 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC y proporcionó el compuesto del título **XXIV** (85 mg, 20 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 1,89-1,91 (m, 2H); 1,98-2,05 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,07-3,12 (m, 2H); 3,52-3,56 (m, 4H); 3,73 (s, 3H); 4,33 (t, J = 4,5 Hz, 2H); 6,83-6,85 (m, 1H); 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,89 (s, 1H); 9,75 (s, 1H); 10,51 (s, 1H); 10,96 (a, 1H). EM (EI): 420,2.

EJEMPLO 47. 3-(2-(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-fenol (Compuesto XXV)

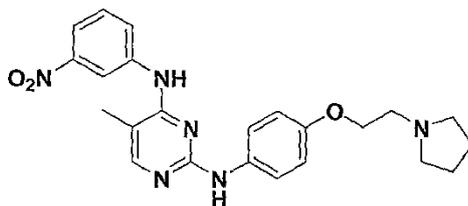
XXV

15 A una disolución del compuesto **XXIV** anteriormente descrito (50 mg, 0,1 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) se añadió BBr₃ 1,0 M en CH₂Cl₂ (0,3 ml, 0,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió NaHCO₃ saturado (20 ml) y la fase orgánica se separó. La acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se secó la disolución orgánica combinada (Na₂SO₄). El producto se purificó por HPLC y proporcionó el compuesto del título **XXV** (17 mg, 35 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 1,89 (a, 2H); 2,00 (a, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,09 (a, 2H); 3,42 (a, 4H); 4,33 (a, 2H); 6,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,88 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 9,74 (s, 1H); 10,55 (s, 1H); 11,09 (a, 1H). EM (EI): 406,2.

EJEMPLO 48. 2-Cloro-5-metil-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina (Producto intermedio 25)

25

25 A una disolución de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (232 mg, 1,61 mmoles) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió 1-bromo-3-nitrobenceno (359 mg, 1,78 mmoles), Cs₂CO₃ (2,1 g, 6,4 mmoles), Pd₂(dba)₃ (146 mg, 0,16 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 278 mg, 0,48 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 100 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó hasta 5 ml y se añadió hexano (100 ml), el sólido se recogió por filtración. El producto en bruto, el producto intermedio del título 25, se usó para la siguiente reacción sin más purificación.

EJEMPLO 49. N^2 -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metil- N^4 -(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XXVI)

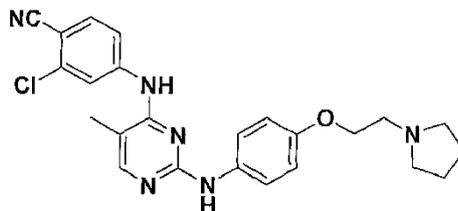
XXVI

5 A una disolución del producto intermedio **25** anteriormente descrito en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzenamina (367 mg, 1,78 mmoles), Cs_2CO_3 (2,1 g, 6,4 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (146 mg, 0,16 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 218 mg, 0,48 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 50 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC y proporcionó el compuesto del título **XXVI** (51 mg, 7 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): 1,89-1,92 (m, 2H); 1,98-2,05 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 3,10-3,12 (m, 2H); 3,52-3,57 (m, 4H); 4,33 (t, J = 4,8 Hz, 2H); 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,67 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,56 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz, 1H); 8,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 8,45 (s, 1H); 10,14 (s, 1H); 10,60 (s, 1H); 11,17 (a, 1H). EM (EI): 435,2.

EJEMPLO 50. 4-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-ilaminol)-2-clorobenzonitrilo (Producto intermedio 26)

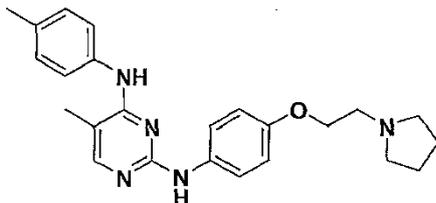
26

15 A una disolución de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (144 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (217 mg, 1,0 mmol), Cs_2CO_3 (1,3 g, 4,0 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 mg, 0,1 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 173 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 100 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó hasta 5 ml y se añadió hexano (100 ml), el sólido se recogió por filtración. El producto en bruto, el producto intermedio 26 del título, se usó para la siguiente reacción sin más purificación.

EJEMPLO 51. 4-(2-(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-clorobenzonitrilo (Compuesto XXVII)

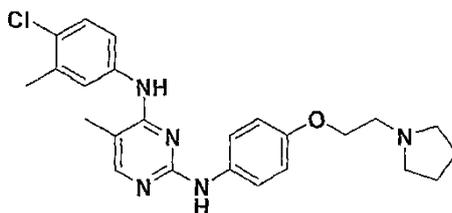
XXVII

25 A una disolución del producto intermedio **26** anteriormente descrito (140 mg, 0,5 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzenamina (113 mg, 0,55 mmoles), Cs_2CO_3 (660 mg, 2,0 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg, 0,05 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 87 mg, 0,15 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 50 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC y proporcionó el compuesto del título **XXVII** (11,5 mg, 5 %) como un sólido amarillo. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): 1,89-1,92 (m, 2H); 1,98-2,05 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 3,08-3,13 (m, 2H); 3,56-3,59 (m, 4H); 4,36 (t, J = 4,9 Hz, 2H); 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,87 (a, 1H); 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 9,82 (a, 1H); 10,37 (a, 1H); 10,90 (a, 1H). EM (EI): 449,1.

EJEMPLO 52. *N*²-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metil-*N*⁴-p-tolilpirimidin-2,4-diamina (Compuesto XXVIII)

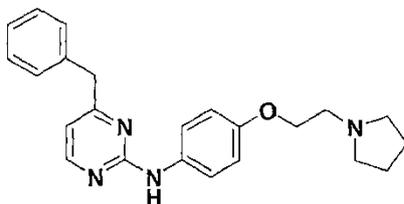
XXVIII

5 A una disolución del producto intermedio **11** anteriormente descrito (50 mg, 0,16 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 1-bromo-4-metilbenceno (28 mg, 0,16 mmoles), Cs₂CO₃ (210 mg, 0,64 mmoles), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,01 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 18 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC y proporcionó el compuesto del título **XXVIII** (15,7 mg, 6 %) como un sólido amarillo, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 1,85-1,89 (m, 2H); 1,96-2,01 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 3,04-3,08 (m, 2H); 3,51-3,55 (m, 4H); 4,32 (a, 2H); 6,89 (a, 2H); 7,18 (a, 2H); 7,31 (a, 2H); 7,41 (a, 2H); 7,84 (s, 1H); 9,71 (s, 1H); 10,46 (s, 1H); 11,13 (a, 1H). EM (EI): 404,2.

EJEMPLO 53. *N*²-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-*N*⁴-(4-cloro-3-metilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina (Compuesto XXIX)

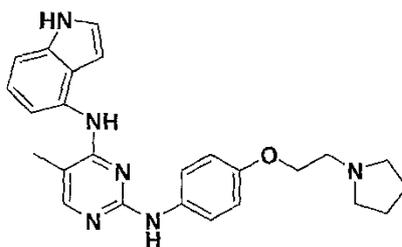
XXIX

15 A una disolución del producto intermedio **11** anteriormente descrito (80 mg, 0,25 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 4-bromo-1-cloro-2-metilbenceno (63 mg, 0,30 mmoles), Cs₂CO₃ (326 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 36 mg, 0,06 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC y proporcionó el compuesto del título **XXIX** (17,5 mg, 15 %) como un sólido amarillo, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 1,85-1,89 (m, 2H); 1,96-2,01 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 3,04-3,08 (m, 2H); 3,51-3,55 (m, 4H); 4,32 (a, 2H); 6,91 (a, 2H); 7,04 (a, 1H); 7,31 (a, 1H); 7,41 (a, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,89 (a, 1H); 9,75 (s, 1H); 10,54 (s, 1H); 11,13 (a, 1H). EM (EI): 438,1.

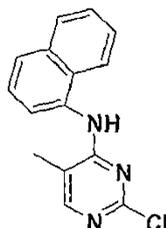
EJEMPLO 54. *N*-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-4-bencil-5-metilpirimidin-2-amina (Compuesto XXX)

XXX

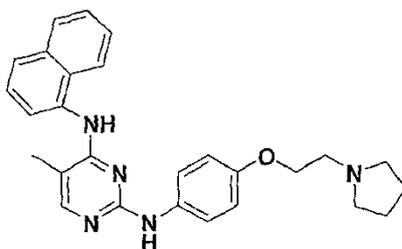
25 A una disolución de 4-bencil-2-cloropirimidina (286 mg, 1,4 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzenamina (288 mg, 1,4 mmoles), Cs₂CO₃ (1,82 g, 5,6 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 173 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC y proporcionó el compuesto del título **XXX** (42 mg, 10 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 1,89 (a, 2H); 2,00 (a, 2H); 3,09 (a, 2H); 3,54 (a, 4H); 4,31 (a, 2H); 6,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,24 (m, 1H); 7,32 (m, 4H); 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 9,66 (s, 1H); 10,92 (a, 1H). EM (EI): 375,2.

EJEMPLO 55. 4-((1*H*-indol-4-il)metil-*N*-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metilpirimidin-2-amina (Compuesto XXXI)**XXXI**

5 A una disolución del producto intermedio 11 anteriormente descrito (460 mg, 1,46 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se
añadió 4-bromo-1*H*-indol (288 mg, 1,46 mmoles), Cs₂CO₃ (1,95 g, 6,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (128 mg, 0,14 mmoles) y
4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 243 mg, 0,42 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante la
noche bajo Ar. El sólido se separó por filtración. El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por
HPLC y proporcionó el compuesto del título **XXXI** (66 mg, 10 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-
d⁶): 1,87 (a, 2H); 1,98-2,05 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 3,15 (a, 2H); 3,52 (a, 2H); 4,24 (a, 2H); 6,33 (s, 1H);
10 6,60 (a, 2H); 6,82 (a, 1H); 6,92 (a, 1H); 7,02 (a, 2H); 7,16 (a, 1H); 7,26 (a, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,88 (m, 1H); 10,11 (s,
1H); 11,40 (s, 1H). EM (EI): 429,1.

EJEMPLO 56. 2-Cloro-5-metil-*N*-(naftalen-1-il)pirimidin-4-amina (Producto intermedio 27)**27**

15 A una disolución de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (144 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió 1-
bromonaftaleno (227 mg, 1,1 mmoles), Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (91 mg, 0,1 mmol) y 4,5-
bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 183 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h
bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 100 ml). La disolución orgánica se
separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó hasta 5 ml y se añadió hexano (100 ml), el sólido se recogió por
20 filtración. El producto en bruto, el producto intermedio 27 del título, se usó para la siguiente reacción sin más
purificación.

EJEMPLO 57. *N*-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metil-4-(naftalen-1-il)pirimidin-2-amina (Compuesto XXXII)**XXXII**

25 A una disolución del producto intermedio 27 anteriormente descrito (235 mg, 0,87 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se
añadió 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencenamina (183 mg, 0,87 mmoles), Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (46 mg,
0,05 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 87 mg, 0,15 mmoles). La mezcla se calentó a
reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 50 ml). La
disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó
por HPLC y proporcionó el compuesto del título **XXXII** (89 mg, 21 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz,
DMSO-d⁶): 1,88-1,90 (m, 2H); 1,97-2,03 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 3,03-3,08 (m, 2H); 3,50-3,53 (m, 4H); 4,21 (t, J = 4,9

Hz, 2H); 6,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,57-7,61 (m, 1H); 7,63 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 10,37 (s, 1H); 10,43 (s, 1H); 10,93 (a, 1H). EM (EI): 440,1.

EJEMPLO 58. 1-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)isoquinolina (Producto intermedio 28)



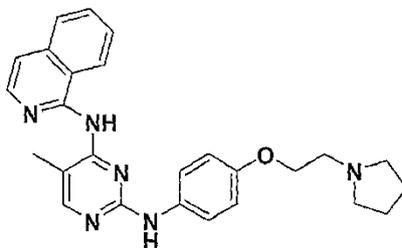
5

28

A una disolución de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (144 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió 1-cloroisoquinolina (164 mg, 1,0 mmol), Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (91 mg, 0,1 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 183 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 100 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó hasta 5 ml y se añadió hexano (100 ml), el sólido se recogió por filtración. El producto en bruto, el producto intermedio **28** del título, se usó para la siguiente reacción sin más purificación.

10

EJEMPLO 59. N-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-4-(isoquinolin-1-il)-5-metilpirimidin-2-amina (Compuesto XXXIII)



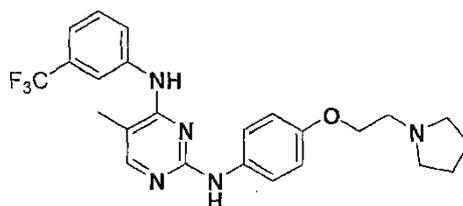
15

XXXIII

A una disolución del producto intermedio **28** anteriormente descrito (90 mg, 0,33 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzenamina (76 mg, 0,37 mmoles), Cs₂CO₃ (391 mg, 1,2 mmoles), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 52 mg, 0,09 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h bajo Ar. El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (1 x 50 ml). La disolución orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC y proporcionó el compuesto del título **XXXIII** (21 mg, 15 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,64-1,70 (m, 6H); 2,23 (s, 3H); 2,78 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 4,04 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 6,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,45 (a, 1H); 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,58-7,62 (m, 1H); 7,70-7,78 (m, 2H); 8,04 (s, 1H); 8,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 9,06 (s, 1H); 9,19 (s, 1H). EM (EI): 441,2.

20

EJEMPLO 60. N²-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N⁴-(3-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina (Compuesto XXXIV)



25

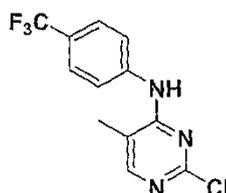
XXXIV

Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamina (143 mg, 1,0 mmol), 1-bromo-3-(trifluorometil)benzeno (225 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,0 mg, 0,01 mmol), Xantphos (12 mg, 0,02 mmoles) y carbonato de cesio (650 mg, 2,0 mmoles) en dioxano (15 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante

30

15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo tras la purificación usando HPLC dio *N*⁴-(3-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina como un sólido blanquecino (192 mg, 67 %). EM (ESI+): *m/z* 288 (M+H)⁺. Se disolvió una mezcla de *N*⁴-(3-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina (28,7 mg, 0,1 mmol) y 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencenammina (22 mg, 0,12 mmoles) en ácido acético (5 ml) y se calentó bajo microondas a 150 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título **XXXIV** como un sólido marrón (16 mg, 35 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,65-1,71 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,9-7,97 (m, 2H), 8,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,41(s, 1H), 8,85 (s, 1H), *m/z* 458 (M+H)⁺.

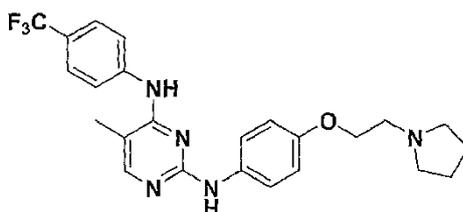
EJEMPLO 61. 2-Cloro-*N*-(4-trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina (Producto intermedio 29)



29

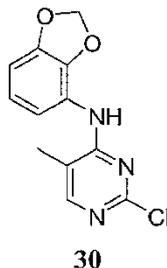
Se tapó una suspensión de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (159 µl, 1,2 mmoles), 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (150 mg, 1,0 mmol), *tert*-butóxido de potasio (224 mg, 2,0 mmoles), Xantphos (120 mg, 0,2 mmoles), y acetato de paladio (26 mg, 0,1 mmol) en un tubo de reacción de microondas y se irradió a 160 °C durante 15 min. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, los sólidos se filtraron usando DCM para aclarar, y la disolución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano a EtOAc) proporcionando el producto intermedio 29 del título (128,7 mg, 43 %) como un sólido blanco. EM (ESI+): *m/z* 288 (M+H)⁺.

EJEMPLO 62. *N*²-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-*N*⁴-(4-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina (Compuesto XXXV)

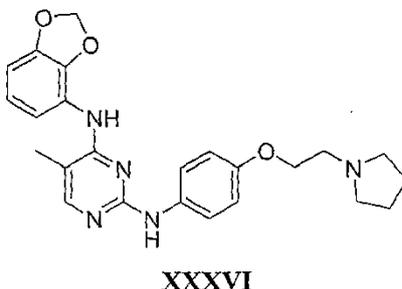


XXXV

Se suspendió una mezcla de los productos intermedios **29** (128 mg, 0,5 mmoles) y **6** (212 mg, 1,0 mmol) anteriormente descritos en ácido acético (5 ml) y se calentó a 75 °C durante 18 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se basificó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y se extrajo con DCM (2x50 ml). La fase orgánica se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa en C18 (agua a CH₃CN, 0,1 % de TFA). Las fracciones acuosas se neutralizaron con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron a vacío y el residuo se recogió en DCM. Se añadió HCl en dioxano junto con éter y el sólido resultante se filtró proporcionando la sal de clorhidrato del compuesto del título **XXXV** (166 mg, 70 %) como un sólido gris. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,80-1,95 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 6H), 4,33 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 9,92 (s a, 1H), 10,44 (s a, 1H), 10,85 (s a, 1H); EM (ESI+): *m/z* 458,5 (M+H)⁺.

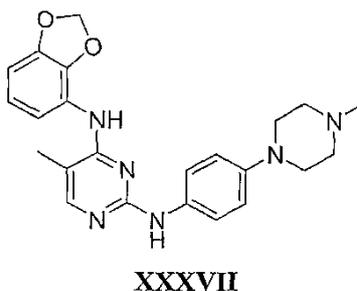
EJEMPLO 63. Benzo[1,3]dioxol-4-il-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-amina (Producto intermedio 30)

Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (1,4 g, 9,7 mmoles), 4-bromo-benzo[1,3]dioxol (2,0 g, 10 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,80 g, 0,87 mmoles), Xantphos (1,0 g, 1,7 mmoles) y carbonato de cesio (6,3 g, 19 mmoles) en dioxano (40 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos a 50 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título (1,0 g, 39 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,13 (s, 3H), 5,99 (s, 2H), 6,80-6,90 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 264 (M+H)⁺.

EJEMPLO 64. N⁴-Benzo[1,3]dioxol-4-il-5-metil-N²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XXXVI)

Se calentó una mezcla del producto intermedio 30 (0,25 g, 0,95 mmoles) y 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,40 g, 1,9 mmoles) en ácido acético (15 ml) a 100 °C durante 20 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó a pH~7 con disolución al 10 % de NaOH. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 20 % de MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título (0,14 g, 34 %) como un sólido blanco.

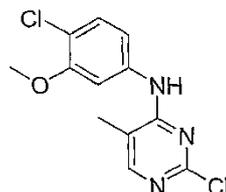
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,75 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 4H), 2,78-2,88 (m, 2H), 3,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,73 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 434 (M+H)⁺.

EJEMPLO 65. N⁴-Benzo[1,3]dioxol-4-il-5-metil-N²-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XXXVII)

Se tapó una mezcla del producto intermedio 30 (0,10 g, 0,38 mmoles) y 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (0,12 g, 0,51 mmoles) en ácido acético (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 150 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (20 ml) y la mezcla se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH hasta que precipitó un sólido. El sólido se filtró y entonces se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 15 % de MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título (22 mg, 14 %) como un sólido rojo claro.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,06 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,97 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 5,89 (s, 2H), 6,67 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,91 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,63 (s, 1H). EM (ES+): m/z 419 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 66. (4-Cloro-3-metoxi-fenil)-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-amina (Producto intermedio 31)

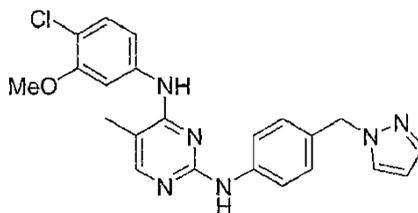


31

Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,50 g, 3,5 mmoles), 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno (0,65 ml, 4,8 mmoles), Pd $_2$ (dba) $_3$ (0,17 g, 0,19 mmoles), Xantphos (0,22 g, 0,38 mmoles) y carbonato de cesio (2,3 g, 7,1 mmoles) en dioxano (20 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos a 40 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título (0,55 g, 55 %) como un sólido amarillo.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,18 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,35 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H). EM (ES+): m/z 284 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 67. N 4 -(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N 2 -(4-pirazol-1-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XXXVIII)

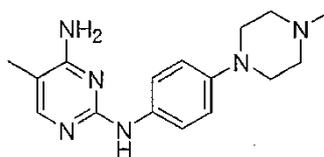


XXXVIII

Se tapó una suspensión del producto intermedio 31 (0,20 g, 0,70 mmoles), 4-pirazol-1-ilmetil-fenilamina (0,14 g, 0,81 mmoles), Pd $_2$ (dba) $_3$ (40 mg, 0,044 mmoles), Xantphos (50 mg, 0,086 mmoles) y carbonato de cesio (0,50 g, 1,5 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO $_3$ (40 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na $_2$ SO $_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (0,13 g, 44 %).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,11 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,25 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). EM (ES+): m/z 421 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 68. 5-Metil-N 2 -[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Producto intermedio 32)



32

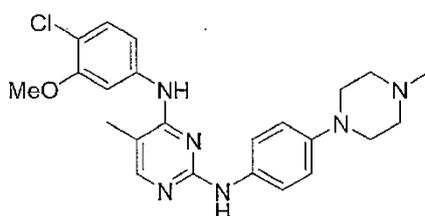
Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (1,0 g, 6,9 mmoles) y 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (1,5 ml, 7,8 mmoles) en ácido acético (15 ml) a 100 °C durante 2,5 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y

la mezcla se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración y de lavarse con agua, el compuesto del título se obtuvo como un sólido gris (1,3 g, 63 %).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,88 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,00 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 6,27 (s, 2H), 6,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H). EM (ES+): m/z 299 (M+H) $^+$.

5

EJEMPLO 69. N^4 -(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil- N^2 -[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XXXIX)



XXXIX

Se tapó una suspensión del producto intermedio 32 (0,30 g, 1,0 mmol), 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno (0,20 ml, 1,5 mmoles), Pd $_2$ (dba) $_3$ (50 mg, 0,055 mmoles), Xantphos (65 mg, 0,11 mmoles) y carbonato de cesio (0,70 g, 2,1 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 8 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO $_3$ (40 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na $_2$ SO $_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en una mezcla de EtOAc/hexanos (1/5, 30 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (0,20 g, 46 %).

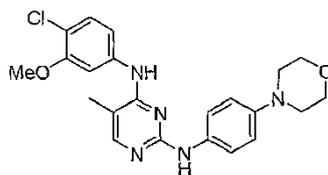
10

15

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,09 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,45 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,02 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,73 (s, 3H), 6,79 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 3H), 7,49 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). EM (ES+): m/z 439 (M+H) $^+$.

20

EJEMPLO 70. N^4 -(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil- N^2 -(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XL)



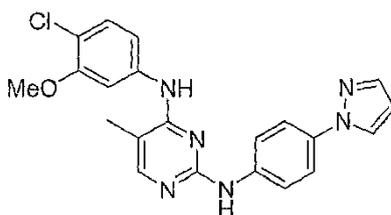
XL

Se tapó una mezcla del producto intermedio 31 (0,10 g, 0,35 mmoles) y 4-morfolin-4-il-fenilamina (80 mg, 0,45 mmoles) en ácido acético (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (20 ml) y la mezcla se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH hasta que precipitó un sólido. El sólido se filtró y entonces se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 10 % de MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título (55 mg, 37 %) como un sólido marrón claro.

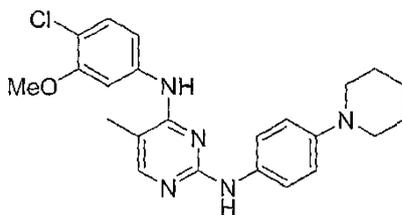
25

30

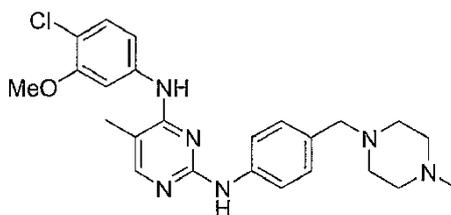
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,10 (s, 3H), 3,00 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,71-3,76 (m, 7H), 6,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). EM (ES+): m/z 426 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 71. *N*⁴-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-*N*²-(4-pirazol-1-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XL1)**XL1**

- 5 Se tapó una mezcla del producto intermedio **31** (90 mg, 0,32 mmoles) y 4-pirazol-1-il-fenilamina (70 mg, 0,44 mmoles) en ácido acético (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (20 ml) y la mezcla se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH hasta que precipitó un sólido. El sólido se filtró y entonces se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se concentraron proporcionando el compuesto del título (40 mg de sal de TFA, 24 %) como un sólido blanco.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,54 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 10,05 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 407 (M+H)⁺.

EJEMPLO 72. *N*⁴-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-*N*²-(4-piperidin-1-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (XLII)**XLII**

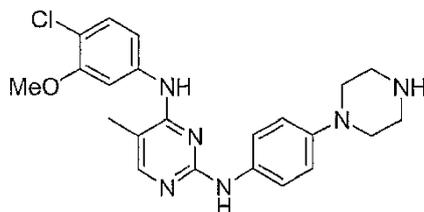
- 15 Se tapó una mezcla del producto intermedio **31** (0,11 g, 0,39 mmoles) y 4-piperidin-1-il-fenilamina (90 mg, 0,51 mmoles) en ácido acético (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (20 ml) y la mezcla se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH hasta que precipitó un sólido. El sólido se filtró y entonces se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos a 70 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título (10 mg, 6 %) como un sólido marrón claro.
- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,48-1,53 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 3,00 (t, *J* = 5,4 Hz, 4H), 3,73 (s, 3H), 6,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 424 (M+H)⁺.

EJEMPLO 73. *N*⁴-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-*N*²-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (XLIII)**XLIII**

- 25 Se tapó una suspensión del producto intermedio **31** (50 mg, 0,18 mmoles), 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (50 mg, 0,24 mmoles), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,011 mmoles), Xantphos (13 mg, 0,022 mmoles) y carbonato de cesio (0,12 g, 0,37 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 10 % de MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título (35 mg, 44 %) como un sólido blanquecino.
- 30

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,11 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,20-2,45 (m, 8H), 3,35 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,98 (s, 1H). EM (ES+): m/z 453 (M+H) $^+$.

5 **EJEMPLO 74. N^4 -(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil- N^2 -(4-piperazin-1-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XLIV)**

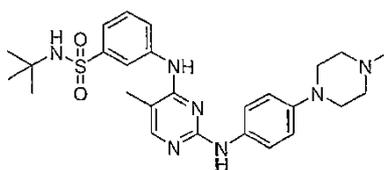


XLIV

Se tapó una mezcla del producto intermedio **31** (0,20 g, 0,70 mmoles) y éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico (0,22 g, 0,79 mmoles) en ácido acético (4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 150 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC y las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (40 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (0,10 g, 33 %).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,10 (s, 3H), 3,16 (s, 8H), 3,73 (s, 3H), 6,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,81 (s, 1H). EM (ES+): m/z 425 (M+H) $^+$.

20 **EJEMPLO 75. N -*tert*-Butil-3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto XLV)**

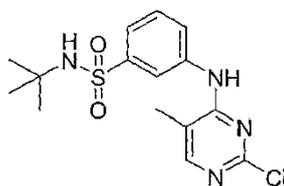


XLV

Se tapó una suspensión del producto intermedio **32** (0,30 g, 1,0 mmol), 3-bromo-*N*-*tert*-butil-bencenosulfonamida (0,35 g, 1,2 mmoles), Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0,066 mmoles), Xantphos (70 mg, 0,12 mmoles) y carbonato de cesio (0,70 g, 2,1 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 8 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (40 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en una mezcla de EtOAc/hexanos (1/7, 40 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (0,30 g, 59 %).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,02 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 6,81 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,45-7,52 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,70 (s, 1H). EM (ES+): m/z 510 (M+H) $^+$.

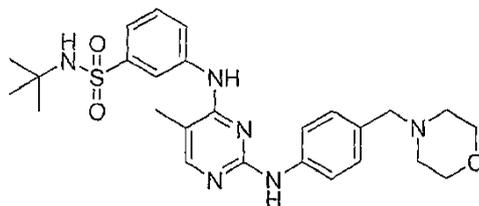
35 **EJEMPLO 76. N -*tert*-Butil-3-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida (Producto intermedio 33)**



33

Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,4 g, 2,8 mmoles), 3-bromo-*N*-*tert*-butil-bencenosulfonamida (1,0 g, 3,4 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,17 g, 0,19 mmoles), Xantphos (0,2 g, 3,5 mmoles) y carbonato de cesio (2,0 g, 6,1 mmoles) en dioxano (25 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título (1,2 g, 98 %) se obtuvo como un sólido marrón claro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ES+): *m/z* 355 (M+H)⁺.

EJEMPLO 77. *N*-*tert*-Butil-3-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto XLVI)

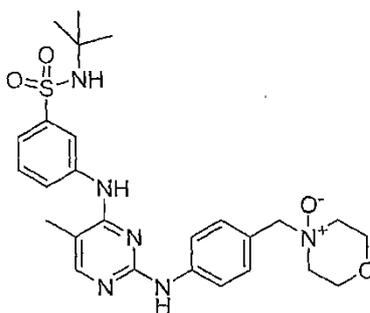


XLVI

Se suspendió una mezcla del producto intermedio **33** (0,50 g, 1,4 mmoles), 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina (0,35 g, 1,8 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,10 g, 0,11 mmoles), Xantphos (0,12 g, 0,21 mmoles) y carbonato de cesio (1,0 g, 3,1 mmoles) en dioxano (25 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC y las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (0,23 g, 31 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,28-2,34 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,55 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,57 (s, 13H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,95 (s, 1H). EM (ES+): *m/z* 511 (M+H)⁺.

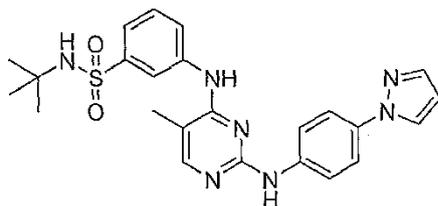
EJEMPLO 78. *N*-*tert*-Butil-3-[5-metil-2-[4-(4-oxi-morfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto XLVII)



XLVII

Se agitó una disolución del compuesto XLVI anteriormente descrito (30 mg, 0,06 mmoles) y ácido 3-cloroperbenzoico (77 %, 14 mg, 0,06 mmoles) en cloroformo (30 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por rotavapor y la mezcla resultante se purificó por gel de sílice con 20 % de CH₃OH/CHCl₃ como eluyente proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (15 mg, 48 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,71 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,13 (s, 1H). EM (ES+): *m/z* 527 (M+H)⁺.

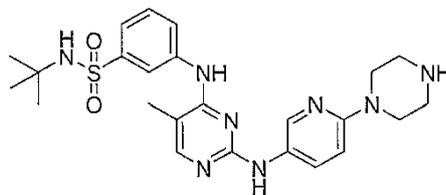
EJEMPLO 79. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto XLVIII)**XLVIII**

5 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles) y 4-pirazol-1-il-fenilamina (50 mg, 0,31 mmoles) en ácido acético (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 130 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH hasta que precipitó un sólido. El sólido marrón se filtró y entonces se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las

10 fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (15 mg, 11 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 6,49 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,17 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 478 (M+H)⁺.

15

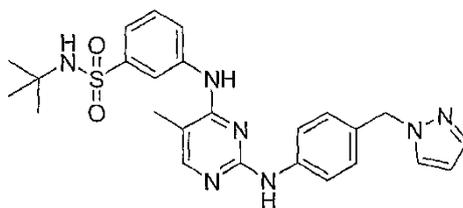
EJEMPLO 80. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-(6-piperazin-1-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto XLIX)**XLIX**

20 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (90 mg, 0,32 mmoles) en ácido acético (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 130 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió 30 % de TFA/DCM (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (10 mg, 7 %).

25

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 2,83 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 3,28-3,33 (m, 4H), 6,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 497 (M+H)⁺.

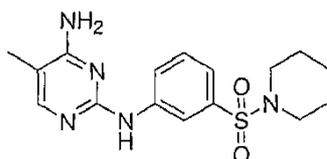
30

EJEMPLO 81. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-pirazol-1-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto L)**L**

Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles) y 4-pirazol-1-ilmetil-fenilamina (50 mg, 0,29 mmoles) en ácido acético (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 130 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC y las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (12 mg, 9 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,24 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,27-7,50 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,01 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 492 (M+H)⁺.

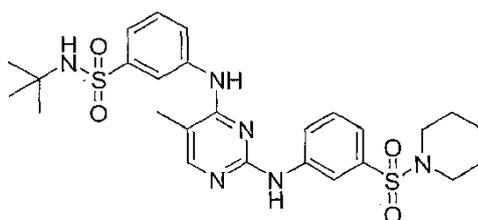
EJEMPLO 82. 5-Metil-N²-[3-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Producto intermedio 34)



34

Se tapó una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,25 g, 1,74 mmoles) y 3-(piperidin-1-sulfonil)-fenilamina (0,50 g, 2,1 mmoles) en ácido acético (4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 130 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (20 ml) y el pH se ajustó a ~9 con disolución al 10 % de NaOH. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y la fase orgánica se separó. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto (~0,6 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ES⁺): *m/z* 348 (M+H)⁺.

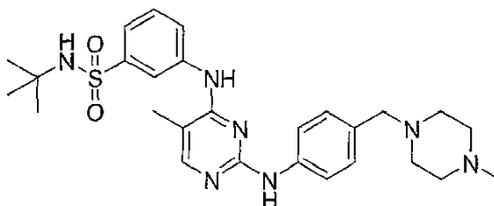
EJEMPLO 83. N-terc-Butil-3-{5-metil-2-[3-(piperidin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto LI)



LI

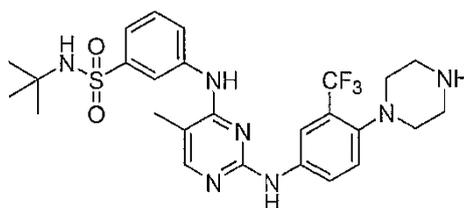
Se tapó una suspensión del producto intermedio **34** (0,10 g, 0,29 mmoles), 3-bromo-N-terc-butil-bencenosulfonamida (84 mg, 0,29 mmoles), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmoles), Xantphos (20 mg, 0,035 mmoles) y carbonato de cesio (0,18 g, 0,55 mmoles) en dioxano/DMF (3/1,4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (20 mg, 12 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,88 (t, *J* = 5,3 Hz, 4H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59-7,60 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 559 (M+H)⁺.

EJEMPLO 84. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto LII)**LII**

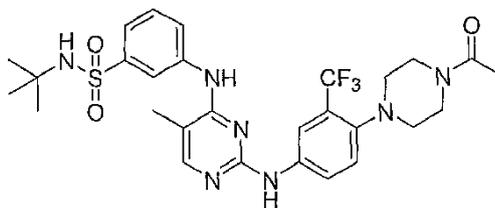
5 Se tapó una suspensión del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (65 mg, 0,32 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y carbonato de cesio (0,18 g, 0,55 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 170 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (53 mg, 36 %).

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,20-2,45 (m, 4H), 3,25-3,40 (m, 6H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 524 (M+H)⁺.

EJEMPLO 85. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto LIII)**LIII**

20 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (0,1 g, 0,29 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y carbonato de cesio (0,18 g, 0,55 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 170 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió 50 % de TFA/DCM (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (42 mg, 26 %).

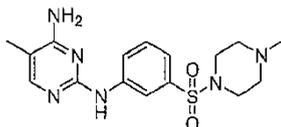
25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,70-2,75 (m, 4H), 2,80-2,85 (m, 4H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,90-8,00 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,22 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 564 (M+H)⁺.

EJEMPLO 86. 3-{2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-*N*-terc-butil-bencenosulfonamida (Compuesto LIV)

LIV

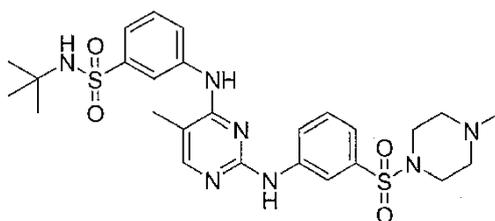
5 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 1-[4-(4-amino-2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (0,1 g, 0,35 mmoles), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmoles), Xantphos (20 mg, 0,035 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM y el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (64 mg, 38 %).

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,04 (3, H), 2,14 (s, 3H), 2,73 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,50-3,60 (m, 4H), 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,90-8,00 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,26 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 606 (M+H)⁺.

EJEMPLO 87. 5-Metil-*N*²-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Producto intermedio 35)

35

20 Se tapó una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,25 g, 1,74 mmoles) y 3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamina (0,50 g, 2,0 mmoles) en ácido acético (4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 130 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (20 ml) y el pH se ajustó a ~9 con disolución al 10 % de NaOH. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y la fase orgánica se separó. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto (~0,42 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ES⁺): *m/z* 363 (M+H)⁺.

EJEMPLO 88. *N*-terc-Butil-3-{5-metil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto LV)

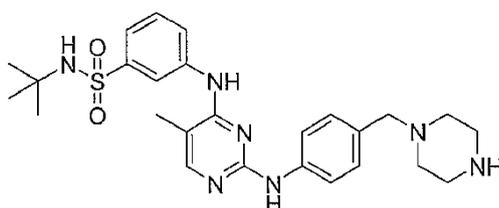
LV

30 Se tapó una suspensión del producto intermedio **35** (0,10 g, 0,28 mmoles), 3-bromo-*N*-terc-butil-bencenosulfonamida (80 mg, 0,27 mmoles), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmoles), Xantphos (20 mg, 0,035 mmoles) y carbonato de cesio (0,18 g, 0,55 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se

añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (10 mg, 6 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,33-2,40 (m, 4H), 2,85-2,94 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,00-8,03 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,18-8,23 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,38 (s, 1H). EM (ES+): *m/z* 574 (M+H)⁺.

EJEMPLO 89. N-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-piperazin-1-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto LVI)

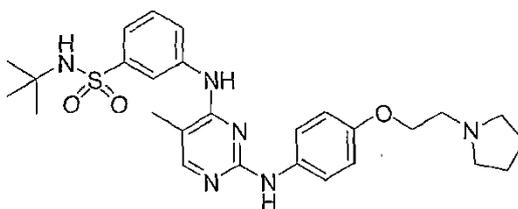


LVI

Se tapó una mezcla del producto intermedio 33 (0,10 g, 0,28 mmoles), éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-bencil)-piperazin-1-carboxílico (0,1 g, 0,34 mmoles), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmoles), Xantphos (20 mg, 0,035 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 170 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM (6 ml) y se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se trituró en hexanos/EtOAc (10/1, 55 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (32 mg, 22 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 4H), 2,85 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,38 (s, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,96 (s, 1H). EM (ES+): *m/z* 510 (M+H)⁺.

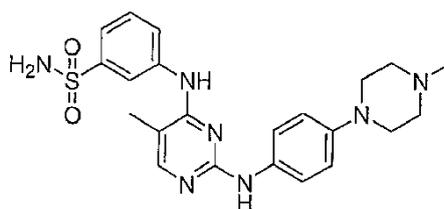
EJEMPLO 90. N-terc-Butil-3-[5-metil-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto LVII)



LVII

Se tapó una mezcla del producto intermedio 33 (0,10 g, 0,28 mmoles) y 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,10 g, 0,49 mmoles) en ácido acético (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 150 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC y las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (40 mg, 27 %).

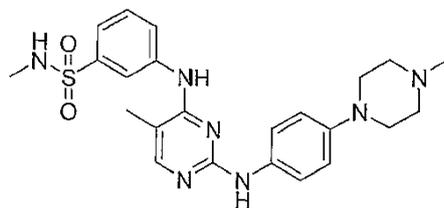
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 1,65-1,70 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,46-7,53 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10-8,15 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). EM (ES+): *m/z* 525 (M+H)⁺.

EJEMPLO 91. 3-{5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto LVIII)

LVIII

5 Se tapó una suspensión del producto intermedio **32** (0,10 g, 0,33 mmoles), 3-bromo-bencenosulfonamida (0,10 g, 0,42 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y carbonato de cesio (0,25 g, 0,77 mmoles) en dioxano (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido gris (10 mg, 7 %).

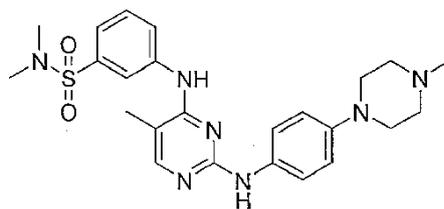
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,10 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,45-7,50 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,13-8,18 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,70 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 454 (M+H)⁺.

EJEMPLO 92. N-Metil-3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto LIX)

LIX

20 Se tapó una suspensión del producto intermedio **32** (0,10 g, 0,33 mmoles), 3-bromo-N-metil-bencenosulfonamida (0,11 g, 0,44 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y carbonato de cesio (0,25 g, 0,77 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en una mezcla de DCM/Et₂O (1/5, 30 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (65 mg, 42 %).

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,44 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,45-2,50 (m, 4H), 3,03 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,94 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 468 (M+H)⁺.

EJEMPLO 93. N,N-Dimetil-3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto LX)

LX

30 Se tapó una suspensión del producto intermedio **32** (0,13 g, 0,43 mmoles), 3-bromo-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (0,14 g, 0,53 mmoles), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio

(0,33 g, 1,0 mmol) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en una mezcla de EtOAc/hexanos (1/5, 30 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (60 mg, 29 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,44 (d, J= 5,0 Hz, 3H), 2,45-2,50 (m, 4H), 2,63 (s, 6H), 3,03 (t, J= 4,9 Hz, 4H), 6,81 (d, J= 9,1 Hz, 2H), 7,36 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 9,1 Hz, 2H), 7,54 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,84 (t, J= 1,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,46 (d a, J= 7,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). EM (ES+): m/z 482 (M+H)⁺.

EJEMPLO 94. N-Isopropil-3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto LXI)

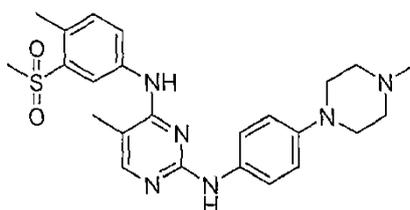


LXI

Se tapó una suspensión del producto intermedio 32 (0,10 g, 0,33 mmoles), 3-bromo-N-isopropil-bencenosulfonamida (0,11 g, 0,39 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y carbonato de cesio (0,25 g, 0,77 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en una mezcla de EtOAc/hexanos (1/10, 33 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (47 mg, 29 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,98 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 4H), 3,03 (t, J= 4,8 Hz, 4H), 3,20-3,27 (m, 1H), 6,80 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,59 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (d a, J= 7,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). EM (ES+): m/z 496 (M+H)⁺.

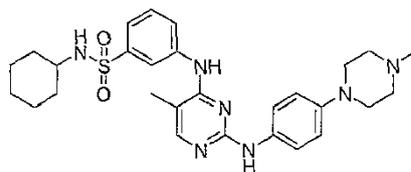
EJEMPLO 95. N^A-(3-Metanosulfonil-4-metil-fenil)-5-metil-N²-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXII)



LXII

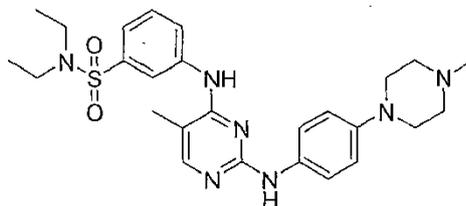
Se tapó una suspensión del producto intermedio 32 (0,10 g, 0,33 mmoles), 4-bromo-2-metanosulfonil-1-metil-benceno (0,10 g, 0,40 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y carbonato de cesio (0,25 g, 0,77 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en una mezcla de EtOAc/hexanos (1/5, 30 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (41 mg, 27 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (t, J= 4,7 Hz, 4H), 2,61 (s, 3H), 3,03 (t, J= 4,9 Hz, 4H), 3,20 (s, 3H), 6,80 (d, J= 9,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,05 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d a, J= 7,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). EM (ES+): m/z 467 (M+H)⁺.

EJEMPLO 96. N-Ciclohexil-3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto LXIII)**LXIII**

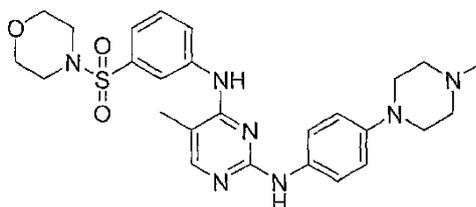
5 Se tapó una suspensión del producto intermedio 32 (0,10 g, 0,33 mmoles), 3-bromo-*N*-ciclohexil-
 bencenosulfonamida (0,13 g, 0,41 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y
 10 carbonato de cesio (0,25 g, 0,77 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se
 irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa
 y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por
 HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas
 combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
 15 secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en una mezcla de
 EtOAc/hexanos (1/10, 33 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino
 (45 mg, 25 %).

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,07-1,17 (m, 6H), 1,53-1,63 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (t, *J* = 4,7 Hz,
 4H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,02 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 6,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,43-7,53 (m, 4H), 7,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H),
 7,89 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (d a, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 536 (M+H)⁺.

EJEMPLO 97. N,N-Dietil-3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto LXIV)**LXIV**

20 Se tapó una suspensión del producto intermedio 32 (0,10 g, 0,33 mmoles), 3-bromo-*N,N*-dietil-bencenosulfonamida
 (0,12 g, 0,41 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y carbonato de cesio
 (0,25 g, 0,77 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas
 a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante
 se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones
 25 se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se
 extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre
 Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en una mezcla de EtOAc/hexanos (1/10,
 33 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (45 mg, 27 %).

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,03 (t, *J* =
 4,8 Hz, 4H), 3,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 6,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,50
 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,39 (d a, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). EM
 (ES⁺): *m/z* 510 (M+H)⁺.

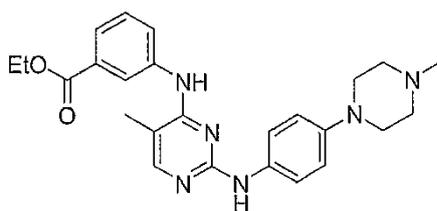
EJEMPLO 98. 5-Metil-*N*'-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-*N*'-[3-(morfolina-4-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXV)**LXV**

35

Se tapó una suspensión del producto intermedio **32** (0,10 g, 0,33 mmoles), 4-(3-bromo-bencenosulfonyl)-morfolina (0,12 g, 0,39 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y carbonato de cesio (0,25 g, 0,77 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en una mezcla de EtOAc/hexanos (1/10, 33 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido rojo claro (90 mg, 52 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (t, J= 4,8 Hz, 4H), 2,89 (t, J= 4,6 Hz, 4H), 3,03 (t, J= 4,8 Hz, 4H), 3,64 (t, J= 4,7 Hz, 4H), 6,81 (d, J= 9,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,56 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,84 (t, J= 1,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,47 (d a, J= 8,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 524 (M+H)⁺.

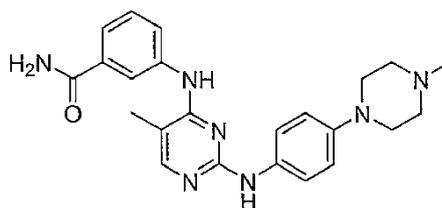
EJEMPLO 99. Éster etílico del ácido 3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzoico (Producto intermedio 36)



36

Se tapó una suspensión del producto intermedio **32** (0,10 g, 0,33 mmoles), éster etílico del ácido 3-bromo-benzoico (0,07 ml, 0,44 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y carbonato de cesio (0,25 g, 0,77 mmoles) en dioxano (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 10 % de MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título (0,10 g, 68 %). EM (ES⁺): m/z 447 (M+H)⁺.

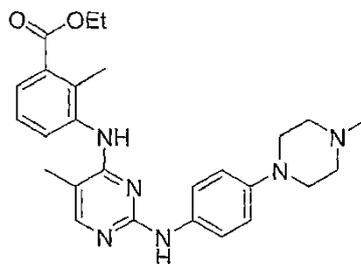
EJEMPLO 100. 3-{5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzamida (Compuesto LXVI)



LXVI

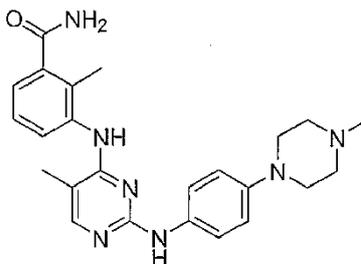
Se tapó una mezcla del producto intermedio **36** (0,10 g, 0,22 mmoles) en NH₄OH concentrado en un tubo de reacción y se calentó a 50 °C durante 3 d. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en una mezcla de EtOAc/hexanos (1/10, 33 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (10 mg, 11 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,10 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 4H), 6,75 (d, J= 9,1 Hz, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,45 (d, J= 9,1 Hz, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,90 (s a, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 418 (M+H)⁺.

EJEMPLO 101. Éster etílico del ácido 2-metil-3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzoico (Compuesto LXVII)**LXVII**

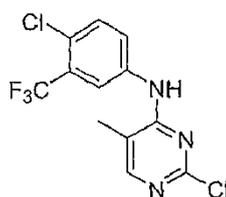
5 Se tapó una suspensión del producto intermedio **32** (0,10 g, 0,33 mmoles), éster etílico del ácido 3-bromo-2-metil-benzoico (0,10 ml, 0,41 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y carbonato de cesio (0,25 g, 0,77 mmoles) en dioxano (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 30 % de MeOH y 1 % TEA en DCM) proporcionando el compuesto del título
10 (0,14 g, 92 %) como un aceite marrón claro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,40-2,45 (m, 4H), 2,94 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,58 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 461 (M+H)⁺.

EJEMPLO 102. 2-Metil-3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzamida (Compuesto LXVIII)**LXVIII**

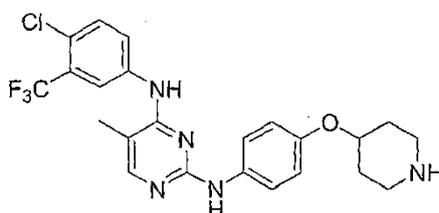
A una mezcla del compuesto **LXVII** anteriormente descrito (0,10 g, 0,22 mmoles) y formamida (0,05 ml, 1,3 mmoles) en DMF (5 ml) a 100 °C se añadió NaOMe (0,10 g, 0,46 mmoles) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la
20 misma temperatura durante 2 h y entonces a temperatura ambiente durante 15 h adicionales. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄
25 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en una mezcla de EtOAc/hexanos (1/5, 30 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (20 mg, 21 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,40-2,45 (m, 4H), 2,97 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 6,69 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 432 (M+H)⁺.

EJEMPLO 103. (2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-amina (Producto intermedio 37)**37**

5 Se tapó una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,30 g, 2,1 mmoles), 4-bromo-1-cloro-2-trifluorometil-benceno (0,40 ml, 2,7 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,10 g, 0,11 mmoles), Xantphos (0,13 g, 0,22 mmoles) y carbonato de cesio (1,5 g, 4,6 mmoles) en dioxano/DMF (6/1, 7 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos a 50 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título (0,65 g, 96 %) como un sólido blanco. EM (ES+): *m/z* 322 (M+H)⁺.

EJEMPLO 104. N⁴-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-N²-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXIX)

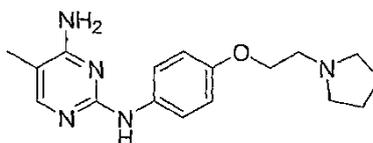


LXIX

10 Se tapó una mezcla del producto intermedio **37** (0,10 g, 0,31 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (0,12 g, 0,41 mmoles) en ácido acético (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 150 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH hasta que precipitó un sólido. El sólido resultante se filtró y se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 20 %).

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,69-1,77 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,21 (d a, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,93 (s, 1H). EM (ES+): *m/z* 478 (M+H)⁺.

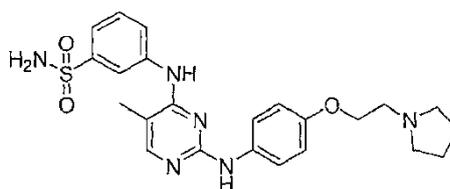
EJEMPLO 105. 5-Metil-N²-[4-(2-pirrolidin-2-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Producto intermedio 38)



38

25 Se tapó una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,50 g, 3,5 mmoles) y 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (1,1 g, 5,3 mmoles) en ácido acético (8 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 150 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (30 ml) y se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH hasta pH ~10. La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido gris (0,80 g, 73 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ES+): *m/z* 314 (M+H)⁺.

EJEMPLO 106. 3-{5-Metil-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto LXX)



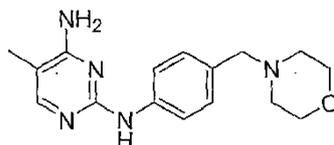
LXX

35 Se tapó una mezcla del producto intermedio **38** (0,10 g, 0,32 mmoles), 3-bromo-bencenosulfonamida (0,10 g, 0,42 mmoles), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (25 mg, 0,043 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 170 °C

5 durante 25 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró y el sólido filtrado se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido se trituró en una mezcla de EtOAc/hexanos (1/10, 33 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (11 mg, 7 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,72 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,49-2,52 (m, 4H), 2,75-2,80 (m, 2H), 4,00 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,80 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,52 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10-8,15 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). EM (ES+): m/z 469 (M+H)⁺.

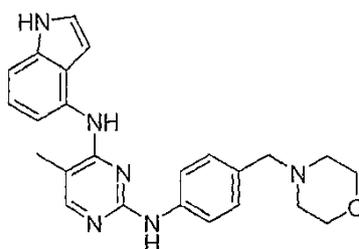
10 **EJEMPLO 107. 5-Metil-N²-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Producto intermedio 39)**



39

15 Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,40 g, 2,8 mmoles) y 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina (0,60 g, 3,1 mmoles) en ácido acético (15 ml) a 70 °C durante 17 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (30 ml) y se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH hasta pH ~10. La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró proporcionando el compuesto del título como un jarabe marrón (0,70 g, 83 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ES+): m/z 300 (M+H)⁺

EJEMPLO 108 N⁴-(1H-Indol-4-il)-5-metil-N²-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXI)



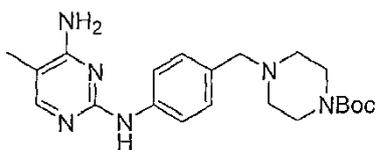
LXXI

20 Se suspendió una mezcla del producto intermedio 39 (0,40 g, 1,3 mmoles), 4-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol (0,50 g, 1,4 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,10 g, 0,11 mmoles), Xantphos (0,12 g, 0,21 mmoles) y carbonato de cesio (0,90 g, 2,8 mmoles) en dioxano (20 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos a EtOAc) proporcionando el precursor protegido de TIPS como aceite amarillo.

25 Al precursor protegido de TIPS anterior (50 mg, 0,088 mmoles) en THF (5 ml) se añadió TBAF (0,5 ml, 1 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y entonces se vertió en agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y entonces se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (6 mg, rendimiento global del 1 %).

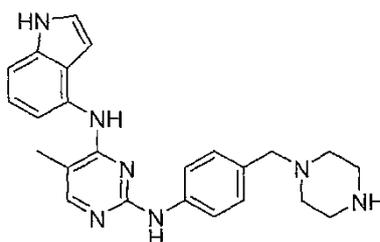
35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 2,25-2,30 (m, 4H), 3,29 (s, 2H), 3,54 (t, J= 4,5 Hz, 4H), 6,40 (t, J= 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,09 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J= 2,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,10 (s, 1H). EM (ES+): m/z 415 (M+H)⁺.

40

EJEMPLO 109. Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-amino-5-metil-pirimidin-2-ilamino)-bencil]-piperazin-1-carboxílico (Producto intermedio 40)

40

Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,35 g, 2,4 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-bencil)-piperazin-1-carboxílico (0,80 g, 2,8 mmoles) en ácido acético (20 ml) a 70 °C durante 1 d. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (30 ml) y se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH hasta pH ~10. La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ES+): *m/z* 399 (M+H)⁺.

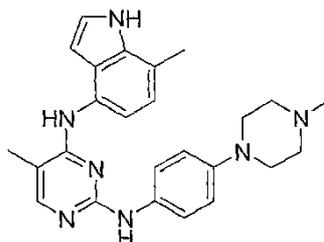
EJEMPLO 110. N¹-(1H-Indol-4-il)-5-metil-N²-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXII)

LXXII

Se suspendió una mezcla del producto intermedio 40 (0,78 g, 2,0 mmoles), 4-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol (0,70 g, 2,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,15 g, 0,16 mmoles), Xantphos (0,19 g, 0,32 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmoles) en dioxano (20 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el sólido filtrado se con DCM (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos a 30 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el precursor protegido de TIPS.

Al precursor protegido de TIPS anterior (0,10 g, 0,15 mmoles) en DCM (8 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y entonces se concentró. El residuo se purificó por HPLC y las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido se trituró en una mezcla de EtOAc/hexanos (1/5, 30 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (25 mg, rendimiento global del 3 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 4H), 2,73 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,28 (s, 2H), 6,41 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,10 (s, 1H). EM (ES+): *m/z* 414 (M+H)⁺.

EJEMPLO 111. 5-Metil-N¹-(7-metil-1H-indol-4-il)-N²-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXIII)

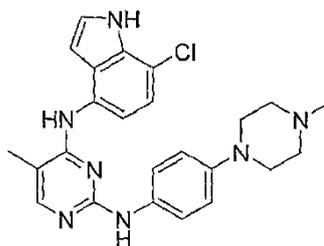
LXXIII

Se suspendió una mezcla del producto intermedio 32 (674 mg, 2,25 mmoles), 4-bromo-7-metil-1H-indol (522 mg, 2,48 mmoles), Pd₂(dba)₃ (182 mg, 0,2 mmoles), Xantphos (360 mg, 0,6 mmoles) y carbonato de cesio (2,6 g, 8

mnoles) en dioxano (50 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (136 mg de sal de HCl, 13 %) como un sólido blanco.

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,45-3,48 (m, 2H), 3,64-3,66 (m, 2H), 6,33-6,34 (m, 1H), 6,63 (a, 2H), 6,92-6,97 (m, 4H), 7,35 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 11,08 (s a, 1H), 11,34 (s, 1H), 12,12 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 428 (M+H)⁺.

EJEMPLO 112. N⁴-(7-Cloro-1*H*-indol-4-il)-5-metil-N²-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXIV)

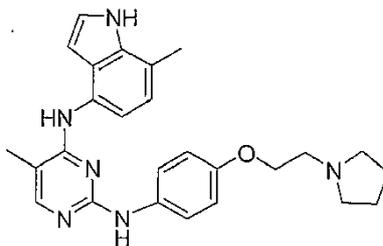


LXXIV

10 Se suspendió una mezcla del producto intermedio 32 (298 mg, 1,0 mmol), 4-bromo-7-cloro-1*H*-indol (231 mg, 1,04 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (50 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (251 mg de sal de HCl, 51 %) como un sólido blanco.

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 3,01-3,05 (m, 2H), 3,08-3,13 (m, 2H), 3,46-3,48 (m, 2H), 3,65-3,67 (m, 2H), 6,46-6,47 (m, 1H), 6,64 (s a, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,00 (s a, 1H), 11,70 (s, 1H), 12,23 (s a, H). EM (ES⁺): *m/z* 448 (M+H)⁺.

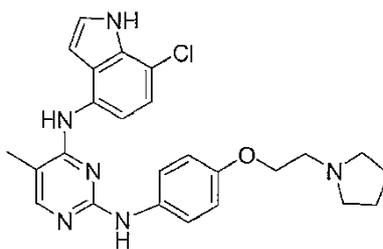
20 **EJEMPLO 113. N²-(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metil-N⁴-(7-metil-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXV)**



LXXV

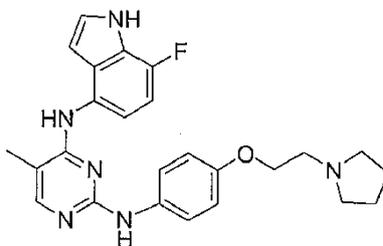
25 Se suspendió una mezcla del producto intermedio 38 (410 mg, 1,3 mmoles), 4-bromo-7-metil-1*H*-indol (275 mg, 1,3 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (50 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (92 mg de sal de HCl, 15 %) como un sólido blanco.

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,88-1,90 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 4H), 4,26 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 6,33-6,34 (m, 1H), 6,61 (d a, 2H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 10,91 (s a, 1H), 11,34 (s, 1H), 12,15 (s a, H). EM (ES⁺): *m/z* 443 (M+H)⁺.

EJEMPLO 114. N^2 -(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metil- N^4 -(7-cloro-1H-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXVI)**LXXVI**

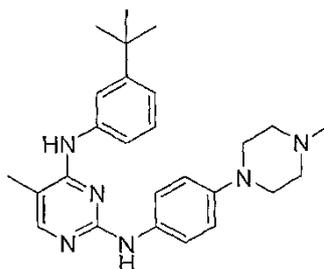
5 Se suspendió una mezcla del producto intermedio 38 (270 mg, 0,86 mmoles), 4-bromo-7-cloro-1H-indol (198 mg, 0,86 mmoles), Pd₂(dba)₃ (72 mg, 0,08 mmoles), Xantphos (140 mg, 0,24 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (50 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (33 mg de sal de HCl, 8 %) como un sólido blanco.

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,88-1,90 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 4H), 4,27 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 6,46-6,47 (m, 1H), 6,63 (d a, 2H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,94 (s a, 1H), 11,70 (s, 1H), 12,33 (s a, H). EM (ES⁺): m/z 463 (M+H)⁺.

EJEMPLO 115. N^2 -(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metil- N^4 -(7-fluoro-1H-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXVII)**LXXVII**

15 Se suspendió una mezcla del producto intermedio 38 (413 mg, 1,3 mmoles), 4-bromo-7-fluoro-1H-indol (310 mg, 1,45 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (50 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (10 mg de sal de HCl, 1,5 %) como un sólido marrón.

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,88-1,90 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 4H), 4,26 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 6,42-6,43 (m, 1H), 6,63 (d a, 2H), 6,95-7,04 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,90 (s a, 1H), 11,85 (s, 1H), 12,33 (s a, H). EM (ES⁺): m/z 447 (M+H)⁺.

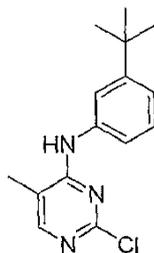
EJEMPLO 116. N^4 -(3-terc-Butilfenil)-5-metil- N^2 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXVIII)**LXXVIII**

25 Se suspendió una mezcla del producto intermedio 32 (298 mg, 1,0 mmol), 1-terc-butyl-3-bromobenceno (256 mg, 1,2 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en

dioxano (50 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (27 mg de sal de HCl, 6 %) como un sólido blanco.

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,25 (s, 9H), 2,16 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 3,04-3,16 (m, 4H), 3,47-3,49 (m, 2H), 3,65-3,67 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,01 (s a, 1H), 12,34 (s a, H). EM (ES⁺): *m/z* 431 (M+H)⁺.

EJEMPLO 117. N-(3-*terc*-Butilfenil)-2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (Producto intermedio 41)

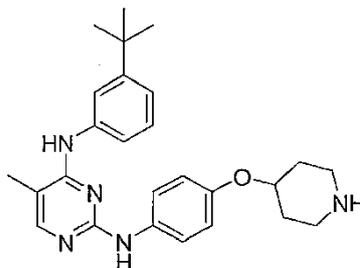


41

10 Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (670 mg, 4,7 mmoles), 1-*terc*-butil-3-bromobenceno (1,5 g, 7 mmoles), Pd₂(dba)₃ (366 mg, 0,4 mmoles), Xantphos (695 mg, 1,2 mmoles) y carbonato de cesio (6,2 g, 19 mmoles) en dioxano (150 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (10 ml) y se añadieron hexanos (100 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con hexanos proporcionando el compuesto del título en bruto (1,2 g, 99 %) como un sólido amarillo.

15

EJEMPLO 118. N⁴-(3-*terc*-Butilfenil)-5-metil-N²-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXIX)



LXXIX

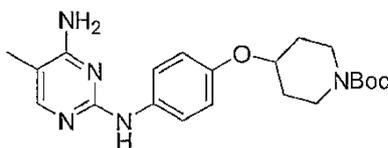
20 Se suspendió una mezcla del producto intermedio 41 (740 mg, 2,68 mmoles) y 4-(4-aminofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,71 mmoles) en ácido acético (10 ml) y se calentó a 100 °C durante 4 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó a pH~7. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (276 mg de sal de HCl, 35 %) como un sólido amarillo.

25

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,22 (s, 9H), 1,77-1,81 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,00-3,04 (m, 2H), 3,18 (s a, 2H), 4,56-4,57 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,26-7,31 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,99 (s a, 1H), 9,67 (s, 1H), 10,31 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 432 (M+H)⁺.

EJEMPLO 119. 4-(4-(4-Amino-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Producto intermedio 42)

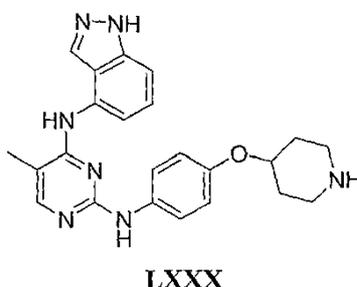
30



42

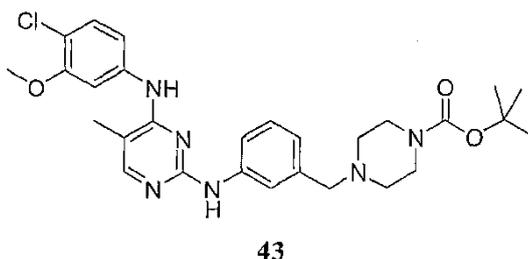
- 5 Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (540 mg, 3,7 mmoles), 4-(4-aminofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,1 g, 3,7 mmoles) en ácido acético (20 ml) y se calentó a 70 °C durante 1 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó a pH~7. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (1,4 g, 95 %) como un sólido amarillo.

EJEMPLO 120. N⁴-(1*H*-Indazol-4-il)-5-metil-N²-(4-(Piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXX)



- 10 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **42** (480 mg, 1,2 mmoles), 4-bromo-1*H*-indazol (236 mg, 1,2 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (50 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (4 mg de sal de HCl, 1,2 %) como un sólido amarillo.
- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,75-1,80 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,05-3,09 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 2H), 4,52 (s a, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 9,00 (s a, 1H), 9,04 (s a, 1H), 10,20 (s, 1H), 10,33 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 416 (M+H)⁺.

20 **EJEMPLO 121. Éster *tert*-butílico del ácido 4-{3-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-bencil}-piperazin-1-carboxílico (Producto intermedio 43)**



- 25 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **31** (0,092 g, 0,33 mmoles), éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-amino-bencil)-piperazin-1-carboxílico (0,11 g, 0,39 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,03 g, 0,033 mmoles), Xantphos (0,038 g, 0,065 mmoles) y carbonato de cesio (0,32 g, 0,98 mmoles) en dioxano (5 ml) y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se centrifugó. La reacción se decantó y la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (0,075 g, 43 %) como un sólido marrón.

EJEMPLO 122. N⁴-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N²-(3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXXI)

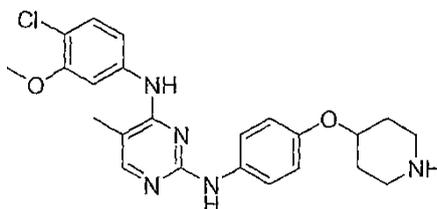


30

Se trató una disolución del producto intermedio **43** (0,075 g, 0,14 mmoles) en DCM (8 ml) con TFA (2 ml). Después de 2 h de agitación, los disolventes se eliminaron y el residuo resultante se trituroó con dietil éter produciendo polvo higroscópico blanco (0,05 g, 82 %).

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 2,89 (s a, 4H), 3,2 (s a, 4H), 3,68 (s, 4H), 3,82 (s a, 3H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, 8,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,8 (s a, 2H), 9,78 (s a, 1H), 10,57 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 439 (M+H)⁺.

EJEMPLO 123. N⁴-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N²-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXXII)

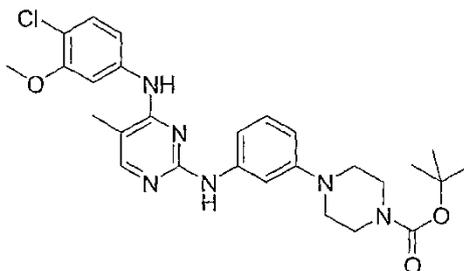


LXXXII

10 Se irradió con microondas una mezcla del producto intermedio **31** (0,66 g, 2,3 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (0,88 mg, 3,0 mmoles) en ácido acético (15 ml) a 160 °C durante 15 min. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y la mezcla se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH hasta que precipitó un sólido. La filtración, seguida de cromatografía en columna, dio el compuesto del título como sólidos beis (0,51 g, 50 %).

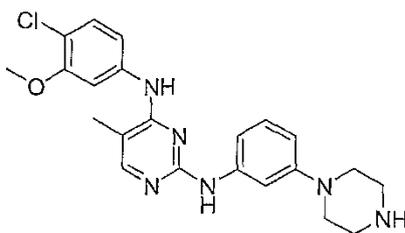
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,37-1,44 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,91-2,95 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,32 (s a, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,09 (s a, 1H), 4,21-4,26 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 440 (M+H)⁺.

20 **EJEMPLO 124. Éster terc-butílico del ácido 4-[3-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-fenil]-piperazin-1-carboxílico (Producto intermedio 44)**



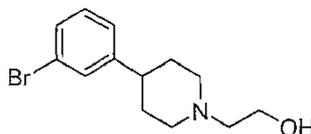
44

25 Se calentó una mezcla del producto intermedio **31** (0,13 g, 0,46 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico (0,19 mg, 0,68 mmoles) en ácido acético (8 ml) a 80 °C durante 15 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y la mezcla se neutralizó con disolución al 10 % de NaOH. Éste se extrajo luego con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se evaporó dando un residuo aceitoso. La cromatografía en columna dio el compuesto del título como sólidos blancos (0,12 g, 48 %).

EJEMPLO 125. *N*⁴-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-*N*²-(3-piperazin-1-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXXIII)

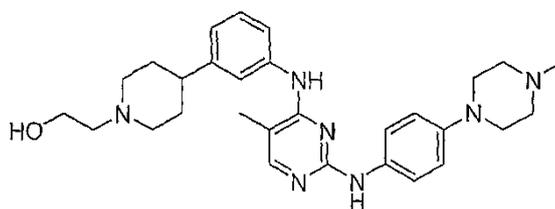
LXXXIII

- 5 Se trató una disolución del producto intermedio **44** (0,11 g, 0,21 mmoles) en DCM (8 ml) con TFA (1 ml). Después de 3 h de agitación, los disolventes se eliminaron y el residuo resultante se recogió en acetato de etilo y se lavó con disolución al 10 % de bicarbonato sódico. Entonces, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó dando un polvo blanco. Éste se diluyó con DCM (5 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (0,5 ml). Los disolventes se eliminaron inmediatamente dando la sal de HCl del compuesto del título como sólidos blancos (0,06 g, 67 %).
- 10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,18 (s, 3H), 3,12 (s a, 4H), 3,22 (s a, 4H), 3,65 (s, 3H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,14 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 9,33 (s a, 2H), 9,88 (s, 1H), 10,62 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 425 (M+H)⁺.

EJEMPLO 126. 2-[4-(3-Bromo-fenil)-piperidin-1-il]-etanol (Producto intermedio 45)

45

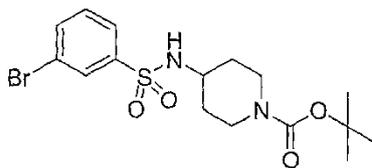
- 15 Se diluyeron 4-(3-bromo-fenil)-piperidina (1,2 g, 4,8 mmoles) y 2-bromoetanol (0,72 ml, 10 mmoles) con DMF (20 ml) y se trataron con carbonato de potasio (2,7 g, 20 mmoles). Éstos se agitaron a temperatura ambiente durante 18, entonces se vertieron sobre agua y se extrajeron con acetato de etilo. Entonces, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó dando un aceite transparente (0,6 g, 44 %).

EJEMPLO 127. 2-[4-(3-{5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-piperidin-1-il]-etanol(Compuesto LXXXIV)

LXXXIV

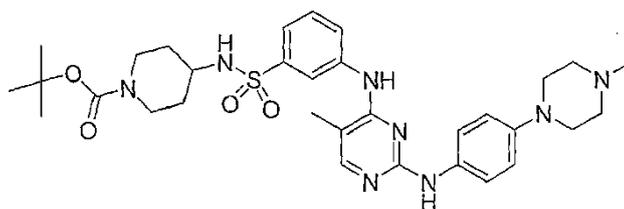
- 25 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (0,11 g, 0,38 mmoles), el producto intermedio **45** (0,21 g, 0,75 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,034 g, 0,037 mmoles), Xantphos (0,043 g, 0,075 mmoles) y carbonato de cesio (0,37 g, 1,1 mmoles) en dioxano (10 ml) y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se centrifugó. La reacción se decantó y la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (0,075 g, 43 %) como un sólido púrpura (0,02 g, 11 %).

- 30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,60-1,67 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,39-2,45 (m, 7H), 2,95 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,00 (t, *J* = 4,66 Hz, 4H), 3,50 (t, *J* = 6,44 Hz, 2H), 6,76 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,66 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 502 (M+H)⁺.

EJEMPLO 128. Éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-bencenosulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico (Producto intermedio 46)

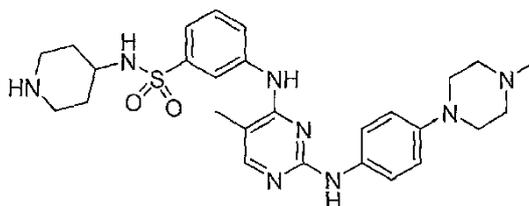
46

5 Se combinaron cloruro de 3-bromo-bencenosulfonilo (2,2 g, 8,7 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (2 g, 10 mmoles) y se diluyó con DCM (50 ml) y TEA (3,6 ml, 26 mmoles). Después de 16 h, la reacción se vertió en un embudo de decantación y se lavó con agua. Entonces, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó dando un aceite transparente que solidificó dejándolo estar (3,6 g, 98 %).

EJEMPLO 129. Éster terc-butílico del ácido 4-(3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico (Producto intermedio 47)

47

15 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (0,15 g, 0,518 mmoles), el producto intermedio **46** (0,28 g, 0,67 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,024 g, 0,026 mmoles), Xantphos (0,03 g, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,34 g, 1 mmoles) en dioxano (10 ml) y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se centrifugó. La reacción se decantó sobre hielo. El precipitado resultante se secó y se llevó directamente a la etapa de desprotección (0,2 g).

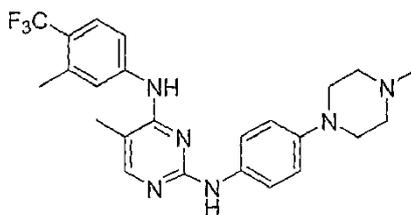
EJEMPLO 130. 3-{5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida (Compuesto LXXXV)

LXXXV

20 Se diluyó el producto intermedio **47** (0,2 g, 0,32 mmoles) con DCM (10 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 3 h, los disolventes de reacción se eliminaron y el residuo resultante se purificó por HPLC (0,01 g, 6 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30-1,35 (m, 2H), 1,56-1,58 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,43-2,45 (m, 4H), 2,84-2,87 (m, 2H), 3,02 (t, J= 4,6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45-7,51 (m, 4H), 7,78 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,20 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 537 (M+H)⁺.

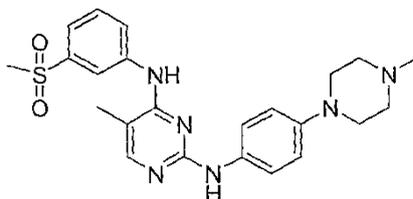
25

EJEMPLO 131. Clorhidrato de N^4 -(4-(trifluorometil)-3-metilfenil)-5-metil- N^2 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXXVI)

LXXXVI

5 Se desgasificó una suspensión del producto intermedio **32** (0,12 g, 0,40 mmoles), 1-bromo-3-(trifluorometil)-2-metilbenceno (0,14 g, 0,59 mmoles), Pd₂(dba)₃ (37 mg, 0,04 mmoles), Xantphos (47 mg, 0,08 mmoles) y carbonato de cesio (0,39 g, 1,20 mmoles) en dioxano (20 ml) con argón durante 2 min, entonces se sometió a reflujo en un tubo cerrado durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por rotavapor y la mezcla resultante se purificó por gel de sílice con 10 % de CH₃OH/CHCl₃ como eluyente proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. El blanco se disolvió en CHCl₃ (30 ml) y se valoró con HCl 2 M en dioxano a pH 1. El disolvente se eliminó por rotavapor y el sólido se recrystalizó en acetona (25 mg, 13 %).

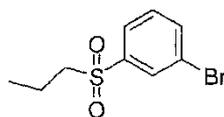
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,20 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 3,00-3,20 (m, 4H), 3,45 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 11,28 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 457 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 132. 5-Metil- N^2 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)- N^4 -(3-(metilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXXVII)

LXXXVII

20 Se desgasificó una suspensión del producto intermedio **32** (0,13 g, 0,44 mmoles), 1-bromo-3-(metilsulfonil)benceno (0,24 g, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0,04 mmoles), Xantphos (50 mg, 0,08 mmoles) y carbonato de cesio (0,43 g, 1,32 mmoles) en dioxano (50 ml) con argón durante 2 min, entonces se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por rotavapor y la mezcla resultante se purificó por gel de sílice con 30 % de CH₃OH/CHCl₃ como eluyente proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (35 mg, 15 %).

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,46 (s a, 4H), 3,03 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 3,19 (s, 3H), 6,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 453 (M+H)⁺.

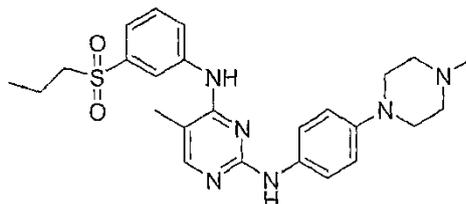
EJEMPLO 133. 1-Bromo-3-(propilsulfonil)benceno (Producto intermedio 48)

48

30 A una disolución de 3-bromobenzenotiol (0,50 g, 2,6 mmoles) en dioxano (50 ml) se añadió 1-yodopropano (1,1 g, 6,5 mmoles) y carbonato de cesio (2,2 g, 6,8 mmoles), se agitó a reflujo hasta que reaccionó todo el 3-bromobenzenotiol. La reacción se inactivó con disolución saturada de NaHCO₃ (25 ml) y la mezcla se extrajo con CHCl₃ (60 ml). El producto en el CHCl₃ se sometió a reflujo con mCPBA (2,9 g, 13 mmoles) hasta que reaccionó todo el material de partida. La fase orgánica se lavó con NaOH 2 M para eliminar el exceso de mCPBA, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó con columna de gel de sílice con 1:1 hexanos/CHCl₃ como eluyente dando aceite incoloro (0,30 g, 43 % en 2 etapas).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,52-1,60 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 7,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,04 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H).

EJEMPLO 134. Clorhidrato de 5-metil-N²-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N⁴-(3-(propilsulfonil)fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto LXXXVIII)

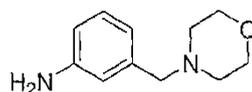


LXXXVIII

Se desgasificó una suspensión del producto intermedio **32** (0,25 g, 0,84 mmoles), el producto intermedio **48** (0,26 g, 1 mmoles), Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,01 mmol), Xantphos (16 mg, 0,03 mmoles) y carbonato de cesio (0,82 g, 2,52 mmoles) en dioxano (50 ml) con argón durante 2 min, entonces se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por rotavapor y la mezcla resultante se purificó por gel de sílice con 10 % de CH₃OH/CHCl₃ como eluyente proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. El blanco se disolvió en CHCl₃ (30 ml) y se valoró con HCl 2 M en dioxano a pH 1. El disolvente se eliminó por rotavapor y el sólido se recrystalizó en metanol (65 mg, 15 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,50-1,60 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,13 (m, 4H), 3,27 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,48 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,75 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 10,99 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 481 (M+H)⁺.

EJEMPLO 135. 3-(Morfolinometil)benzenamina (Producto intermedio 49)



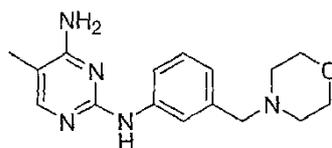
49

Se añadió cloruro de cinc (0,1 g, 0,73 mmoles) a la disolución de 3-nitrobenzaldehído (5,9 g, 39,02 mmoles), morfolina (3,4 g, 39,02 mmoles), cianoborohidruro de sodio (2,7 g, 43 mmoles) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente. La disolución se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse, la reacción se inactivó con agua (2 ml) y el metanol se eliminó por rotavapor. El producto en bruto se disolvió en NaOH 2 M (50 ml) y se extrajo con CHCl₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío.

El producto en bruto anterior en metanol (200 ml) se redujo por Ni Raney e hidracina a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó por CCF en acetato de etilo. Después de reaccionar todo el material de partida, el metanol se eliminó por rotavapor. El bruto se purificó por gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando un sólido blanco (1,5 g, 50 % en 2 etapas).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,31 (s, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,56 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,97 (s, 2H), 6,40-6,45 (m, 2H), 6,53 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H).

EJEMPLO 136 5-Metil-N²-(3-(morfolinometil)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Producto intermedio 50)

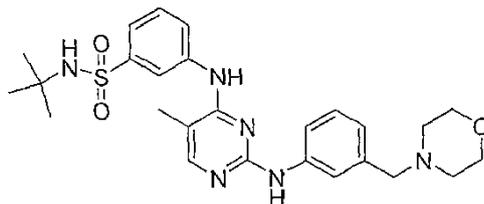


50

Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (0,17 g, 1,17 mmoles) y el producto intermedio **49** (0,25 g, 1,30 mmoles) en ácido acético (10 ml) y se calentó a 100 °C durante 2 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó a pH ~8. La disolución resultante se extrajo con CHCl₃ (100 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice con 10 % de CH₃OH/EtOAc como eluyente proporcionando el compuesto del título como un aceite (0,15 g, 43 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,91 (s, 3H), 2,35 (s, 4H); 3,17 (s, 2H), 3,57(t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 6,37 (s, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).

EJEMPLO 137. Clorhidrato de *N*-*tert*-butil-3-[5-metil-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto LXXXIX)

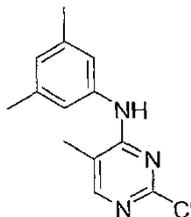


LXXXIX

Se desgasificó una suspensión del producto intermedio 50 (1,0 g, 3,42 mmoles), 3-bromo-*N*-*tert*-butil-bencenosulfonamida (1,28 g, 4,28 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,03 mmoles), Xantphos (40 mg, 0,07 mmoles) y carbonato de cesio (3,34 g, 10,24 mmoles) en dioxano (50 ml) con argón durante 2 min, entonces se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por rotavapor y la mezcla resultante se purificó por gel de sílice con 10 % de CH₃OH/CHCl₃ como eluyente proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. El blanco se disolvió en dioxano caliente (150 ml) y se valoró con HCl 2 M en dioxano a pH 1. El disolvente se eliminó por rotavapor y el sólido se recrystalizó en metanol (0,15 g, 8 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,08 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,7-4,0 (m, 4H), 4,23 (s, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 9,96 (s a, 1H), 10,61 (s a, 1H), 11,31 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 511 (M+H)⁺.

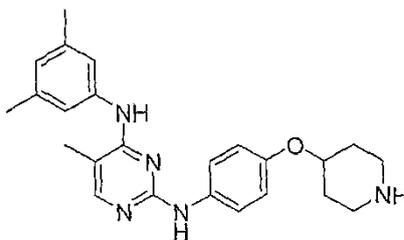
EJEMPLO 138. 2-Cloro-5-metil-*N*-(3,5-dimetilfenil)pirimidin-4-amina (Producto intermedio 51)



51

Se irradió una mezcla de 1-bromo-3,5-dimetilbenceno (104 µl, 0,77 mmoles), 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (104 mg, 0,72 mmoles), Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,07 mmoles), Xantphos (83 mg, 0,14 mmoles) y *tert*-butóxido de potasio (159 mg, 1,42 mmoles) en dioxano (8 ml) con microondas a 160 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró aclarando con DCM y metanol. El filtrado se concentró y se purificó usando cromatografía ultrarrápida en gradiente (0-100 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (89 mg, 50 %). EM (ES⁺): *m/z* 248 (M+H)⁺.

EJEMPLO 139. 5-Metil-*N*⁴-(3,5-dimetilfenil)-*N*²-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XC)

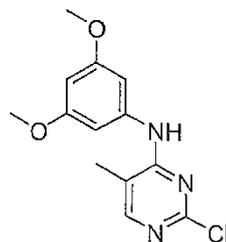


XC

Se agitó una mezcla del producto intermedio 51 (89 mg, 0,36 mmoles) y éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (139 mg, 0,47 mmoles) en ácido acético a temperatura ambiente durante 16 h, entonces se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se purificó por HPLC preparativa. El producto se basificó con NaHCO₃ (ac) (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La base libre se recogió en MeOH (5 ml) y HCl conc (5 gotas) y después de 2 min se concentró a vacío en presencia de DCM y hexanos proporcionando la sal de HCl del compuesto del título como un sólido blanquecino (63 mg, 40 %).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,72-1,83 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,14 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 2,24 (s, 6H), 3,04-3,15 (m, 2H), 3,21-3,31 (m, 2H), 4,57-4,60 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,37 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 9,36 (s a, 1H), 10,10 (s a, 1H). EM (ES+): m/z 404 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 140. 2-Cloro-*N*-(3,5-dimetoxifenil)-5-metilpirimidin-4-amina (Producto intermedio 52)

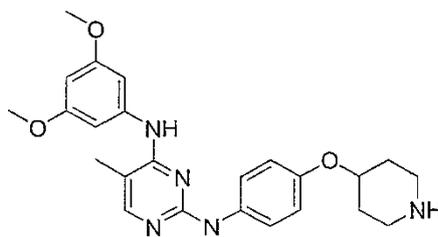


52

Se irradió una mezcla de 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (436 mg, 2,01 mmoles), 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (287 mg, 2,00 mmoles), Pd(OAc) $_2$ (44 mg, 0,20 mmoles), Xantphos (237 mg, 0,41 mmoles) y *tert*-butóxido de potasio (448 mg, 3,99 mmoles) en dioxano (15 ml) y DMF (5 ml) con microondas a 160 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró aclarando con DCM y metanol. El filtrado se concentró y se purificó usando cromatografía ultrarrápida en gradiente (0-100 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (182 mg, 33 %).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,17 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 6,27 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). EM (ES+): m/z 280 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 141. *N*'-(3,5-Dimetoxifenil)-5-metil-*N*'-(4-(piperidin-4-iloxi)nhenil)nyrimidina-2,4-diamina (Compuesto XCI)

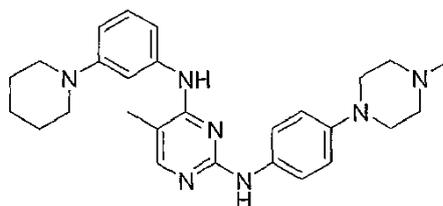


XCI

Se calentó una mezcla del producto intermedio 52 (100 mg, 0,36 mmoles) y éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (106 mg, 0,36 mmoles) en ácido acético a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa proporcionando la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color tostado (75 mg, 39 %).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,74-1,83 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 4,57-4,60 (m, 1H), 6,39 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 9,49 (s a, 1H), 10,24 (s a, 1H). EM (ES+): m/z 436 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 142. 5-Metil-*N*'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-*N*'-(3-(piperidin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XCII)



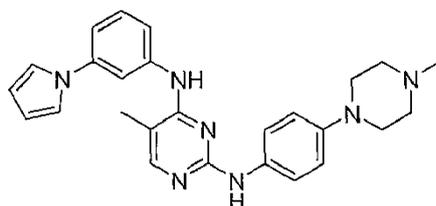
XCII

Se irradió una mezcla de 1-(3-bromofenil)piperidina (91 mg, 0,38 mmoles), el producto intermedio 32 (99 mg, 0,33 mmoles), Pd $_2$ (dba) $_3$ (15 mg, 0,02 mmoles), Xantphos (24 mg, 0,04 mmoles) y carbonato de cesio (219 mg, 0,67 mmoles) en dioxano (4 ml) con microondas a 160 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío, se recogió en metanol y se filtró aclarando con DCM y metanol. El filtrado se

concentró y se purificó por HPLC preparativa proporcionando la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanquecino (14 mg, 8 %).

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,47-1,53 (m, 2H), 1,56-1,61 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (t, *J*=4,9 Hz, 4H), 3,01 (t, *J*=4,9 Hz, 4H), 3,08 (t, *J*=5,4 Hz, 4H), 6,63 (dd, *J*= 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,12 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,27 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 458 (M+H)⁺.

EJEMPLO 143. *N*⁴-(3-(1*H*-Pirrol-1-il)fenil)-5-metil-*N*²-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XCIII)

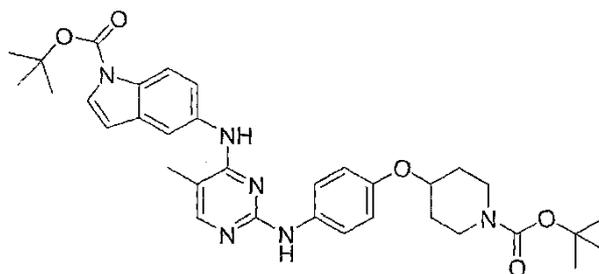


XCIII

10 Se irradió una mezcla de 1-(3-bromofenil)-1*H*-pirrol (86 mg, 0,39 mmoles), el producto intermedio 32 (99 mg, 0,33 mmoles), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0,02 mmoles), Xantphos (26 mg, 0,05 mmoles) y carbonato de cesio (215 mg, 0,66 mmoles) en dioxano (4 ml) con microondas a 160 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío, se recogió en metanol y se filtró aclarando con DCM y metanol. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa proporcionando la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanquecino (32 mg, 18 %).

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,11 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,42 (t, *J*=4,9 Hz, 4H), 2,95 (t, *J*=4,9 Hz, 4H), 6,24 (t, *J*=2,2 Hz, 2H), 6,58 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J*= 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (t, *J*=2,2 Hz, 2H), 7,37 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,86 (t, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 440 (M+H)⁺.

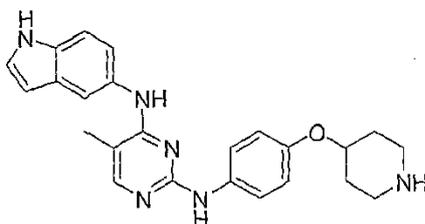
20 **EJEMPLO 144. Éster *tert*-butílico del ácido 5-{2-[4-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-indol-1-carboxílico (Producto intermedio 53)**



53

25 Se irradió una mezcla de 5-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (161 mg, 0,54 mmoles), el producto intermedio 42 (202 mg, 0,50 mmoles), Pd₂(dba)₃ (29 mg, 0,03 mmoles), Xantphos (36 mg, 0,07 mmoles) y carbonato de cesio (321 mg, 0,98 mmoles) en dioxano (5 ml) con microondas a 160 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró aclarando con DCM. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gradiente (0-20 % de MeOH en DCM) proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón claro (290 mg, 94 %). EM (ES⁺): *m/z* 615 (M+H)⁺.

EJEMPLO 145. *N*⁴-(1*H*-Indol-5-il)-5-metil-*N*²-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XCIV)



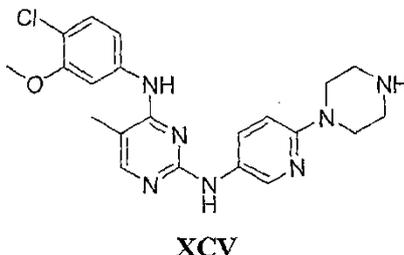
XCIV

30

A una disolución de cloruro de acetilo (670 μ l, 9,42 mmoles) en metanol (22 ml) se añadió el producto intermedio **53** (290 mg, 0,47 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa proporcionando la sal de TFA del compuesto del título como un sólido marrón (6 mg, 2 %).

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,70-1,78 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,75 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 11,18 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 415 (M+H)⁺.

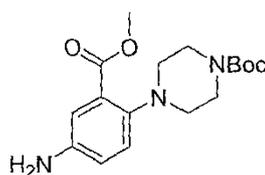
10 **EJEMPLO 146. N4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N2-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto XCV)**



- 15 Se tapó una mezcla del producto intermedio **31** (0,10 g, 0,35 mmoles), éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (0,10 g, 0,36 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmoles), Xantphos (35 mg, 0,06 mmoles) y carbonato de cesio (0,23 g, 0,71 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 170 °C durante 30 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos a EtOAc) proporcionando el precursor protegido con Boc. A una disolución del precursor en DCM (5 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el sólido resultante se trituró en una mezcla de hexanos/EtOAc (10/1, 55 ml). Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (20 mg, 13 %).

- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3H), 2,81 (t, $J=5,0$ Hz, 4H), 3,29-3,31 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 6,70 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J=9,1, 2,6$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,31 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 426 (M+H)⁺.

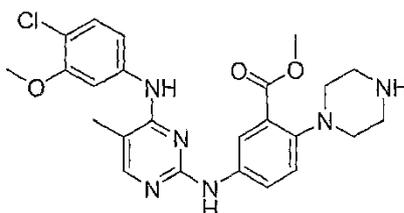
25 **EJEMPLO 147. Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-2-metoxicarbonil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (Producto intermedio 54)**



54

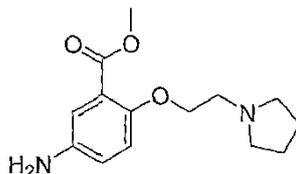
- 30 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-4-nitro-fenil)-piperazin-1-carboxílico (1,0 g, 2,7 mmoles) en MeOH (30 ml) se añadió 10 % en peso de Pd/C (0,1 equiv en peso) bajo atmósfera de argón. La mezcla se evacuó y entonces se recargó con hidrógeno (3 ciclos) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción heterogénea se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con MeOH y se concentró a vacío. El compuesto de amino en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ES⁺): m/z 336 (M+H)⁺.

35

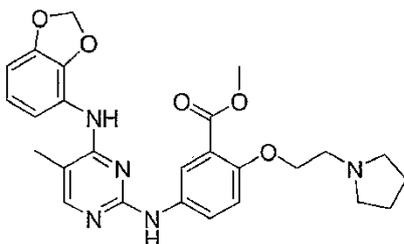
EJEMPLO 148. Éster metílico del ácido 5-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-2-piperazin-1-il-benzoico (Compuesto XCVI)**XCVI**

5 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **31** (0,10 g, 0,35 mmoles), el producto intermedio **54** (0,14 g, 0,42 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmoles), Xantphos (35 mg, 0,06 mmoles) y carbonato de cesio (0,23 g, 0,71 mmoles) en dioxano (15 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos al 60 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el precursor protegido con Boc. A una disolución del precursor en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (40 mg, 24 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,11 (s, 3H), 2,80-2,90 (m, 8H), 3,73 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 6,98 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,69 (dd, J= 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 483 (M+H)⁺.

EJEMPLO 149. Éster metílico del ácido 5-amino-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico (Producto intermedio 55)

20 Se calentó una suspensión de éster metílico del ácido 5-amino-2-hidroxi-benzoico (1,0 g, 6,0 mmoles), clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina (1,2 g, 7,1 mmoles) y carbonato de cesio (5,0 g, 15 mmoles) en DMF (40 ml) a 60 °C durante 17 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a 30 % de MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título (0,2 g, 13 %) como un sólido marrón claro. EM (ES⁺): m/z 265 (M+H)⁺.

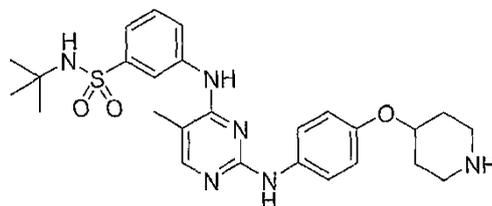
EJEMPLO 150. Éster metílico del ácido 5-[4-(benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico (Compuesto XCVII)**XCVII**

30 Se tapó una mezcla del producto intermedio **30** (0,15 g, 0,57 mmoles), el producto intermedio **55** (0,20 g, 0,75 mmoles), Pd₂(dba)₃ (50 mg, 0,055 mmoles), Xantphos (60 mg, 0,10 mmoles) y carbonato de cesio (0,30 g, 0,92 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se

extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (30 mg, 11 %).

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,72 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,50-2,62 (m, 4H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,02 (t, *J*= 5,8 Hz, 2H), 5,88 (s, 2H), 6,78-6,88 (m, 3H), 6,92 (dd, *J*=8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,89 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 492 (M+H)⁺.

EJEMPLO 151. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto XCVIII)

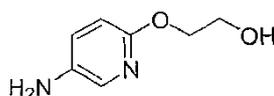


XCVIII

10 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,15 g, 0,42 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (0,15 g, 0,51 mmoles) en ácido acético (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 150 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en agua (20 ml) y el pH se ajustó con disolución al 10 % de NaOH hasta que precipitó un sólido. El sólido se filtró y entonces se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron, se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (20 mg, 9 %).

- 15
20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,89-2,95 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 4,40-4,45 (m, 1H), 6,84 (d, *J*= 9,1 Hz, 2H), 7,45-7,60 (m, 6H), 7,90 (s, 1H), 8,10-8,15 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,81 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 511 (M+H)⁺.

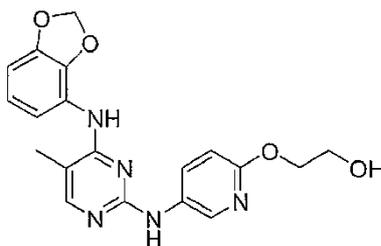
EJEMPLO 152. 2-(5-Amino-piridin-2-iloxi)-etanol (Producto intermedio 56)



56

- 25 A una disolución de 2-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-etanol (1,0 g, 5,4 mmoles) en MeOH (30 ml) se añadió 10 % en peso de Pd/C (0,1 equiv en peso) bajo atmósfera de argón. La mezcla se evacuó y entonces se recargó con hidrógeno (3 ciclos) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción heterogénea se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con MeOH y se concentró a vacío. El compuesto de amino en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ES⁺): *m/z* 155 (M+H)⁺.

- 30 **EJEMPLO 153. 2-[5-[4-(Benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-iloxi]-etanol (Compuesto XCIX)**



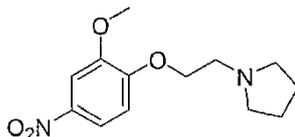
XCIX

35 Se tapó una mezcla del producto intermedio **30** (0,10 g, 0,38 mmoles), el producto intermedio **56** (0,10 g, 0,65 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmoles), Xantphos (35 mg, 0,06 mmoles) y carbonato de cesio (0,26 g, 0,80 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El

sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (50 mg, 35 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,06 (s, 3H), 3,66 (q, *J*= 5,4 Hz, 2H), 4,15 (t, *J*= 5,2 Hz, 2H), 4,77 (t, *J*= 5,5 Hz, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,52 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,96 (dd, *J*= 8,9, 2,7 Hz, 1H), 8,22 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,84 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 382 (M+H)⁺.

10 **EJEMPLO 154. 1-[2-(2-Metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina (Producto intermedio 57)**

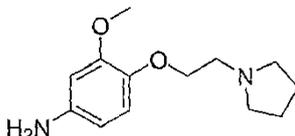


57

Se calentó una suspensión de 2-metoxi-4-nitro-fenolato de potasio (2,0 g, 9,7 mmoles), clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina (2,0 g, 12 mmoles) y carbonato de cesio (7,0, 22 mmoles) en DMF (35 ml) a 80 °C durante 16 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

EM (ES⁺): *m/z* 267 (M+H)⁺.

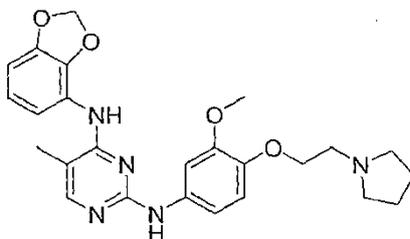
15 **EJEMPLO 155. 3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (Producto intermedio 58)**



58

20 A una disolución del producto intermedio 57 (1,7 g, 6,4 mmoles) en MeOH (30 ml) se añadió 10 % en peso de Pd/C (0,1 equiv en peso) bajo atmósfera de argón. La mezcla se evacuó y entonces se recargó con hidrógeno (3 ciclos) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción heterogénea se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con MeOH y se concentró a vacío. El compuesto de amino en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ES⁺): *m/z* 237 (M+H)⁺.

25 **EJEMPLO 156. N⁴-Benzo[1,3]dioxol-4-il-N²-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-metil-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto C)**



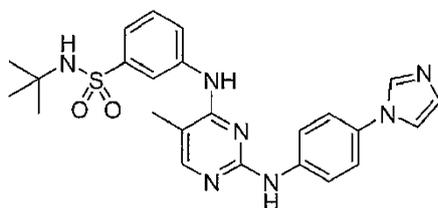
C

Se tapó una mezcla del producto intermedio 30 (0,10 g, 0,38 mmoles), el producto intermedio 58 (0,11 g, 0,46 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmoles), Xantphos (35 mg, 0,06 mmoles) y carbonato de cesio (0,25 g, 0,77 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se

añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (50 mg, 28 %).

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,72 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,50-2,62 (m, 4H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,94 (t, *J*=6,1 Hz, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,67 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J*=7,8, 1,1 Hz, 1H), 6,83 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*=8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J*=8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,23(d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,69 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 464 (M+H)⁺.

EJEMPLO 157. *N*-terc-Butil-3-[2-(4-imidazol-1-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CI)

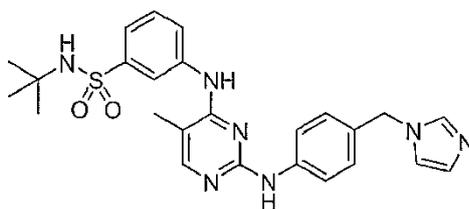


CI

10 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,40 g, 1,1 mmoles), 4-imidazol-1-il-fenilamina (0,20 g, 1,3 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,10 g, 0,11 mmoles), Xantphos (0,12 g, 0,21 mmoles) y carbonato de cesio (0,80 g, 2,5 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 8 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 30 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (40 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (0,15 g, 28 %).

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,43 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,79 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,08-8,13 (m, 3H), 8,64 (s, 1H), 9,19 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 478 (M+H)⁺.

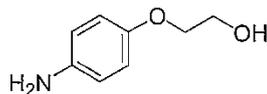
EJEMPLO 158. *N*-terc-Butil-3-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CII)



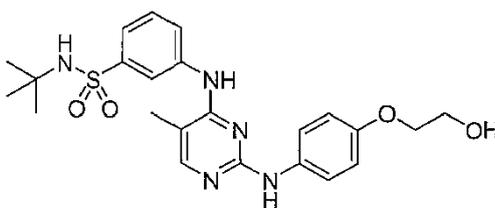
CII

25 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 4-imidazol-1-ilmetil-fenilamina (60 mg, 0,35 mmoles), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (40 mg, 29 %).

35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,12 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,46 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,02 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 492 (M+H)⁺.

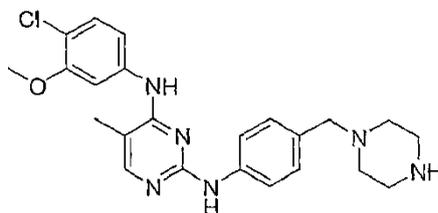
EJEMPLO 159. 2-(4-Amino-fenoxi)-etanol (Producto intermedio 59)**59**

Se lavó una disolución de 2-(4-nitro-fenoxi)-etanol (2,1 g, 12 mmoles) en MeOH (30 ml) con argón y entonces se cargó con 10 % en peso de Pd/C (0,1 equiv en peso). La mezcla se evacuó bajo vacío doméstico y entonces se recargó con hidrógeno del globo de hidrógeno. El ciclo se repitió otra vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción heterogénea se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con MeOH y se concentró a vacío dando el compuesto del título (1,8 g, 99 %) como un sólido marrón. EM (ES+): m/z 154 (M+H)⁺.

EJEMPLO 160. N-terc-Butil-3-{2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CIII)**CIII**

Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), el producto intermedio **59** (55 mg, 0,36 mmoles), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (15 mg, 11 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 3,69 (q, J=5,2 Hz, 2H), 3,91 (t, J=5,1 Hz, 2H), 4,82 (t, J=5,5 Hz, 2H), 6,80 (d, J=9,1 Hz, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,52 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,08-8,15 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). EM (ES+): m/z 472 (M+H)⁺.

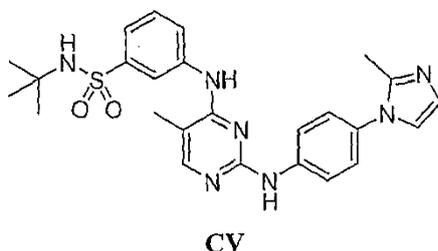
EJEMPLO 161. N⁴-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N²-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CIV)**CIV**

Se tapó una mezcla del producto intermedio **31** (0,10 g, 0,35 mmoles), éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-bencil)-piperazin-1-carboxílico (0,12 g, 0,41 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmoles), Xantphos (35 mg, 0,06 mmoles) y carbonato de cesio (0,23 g, 0,71 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos al 60 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el precursor protegido con Boc. A una disolución del precursor en DCM (5 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos

hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (13 mg, 9 %).

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,11 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 4H), 2,83 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,99 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 439 (M+H)⁺.

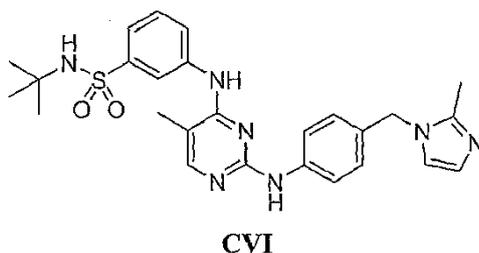
EJEMPLO 162. *N*-terc-Butil-3-{5-metil-2-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CV)



10 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (60 mg, 0,35 mmoles), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (30 mg, 22 %).

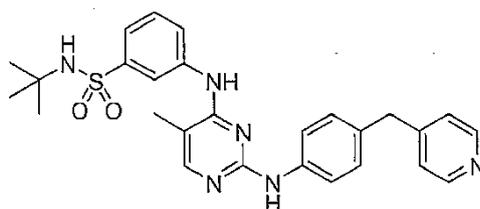
20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 6,87 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,07-8,10 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,26 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 492 (M+H)⁺.

EJEMPLO 163. *N*-terc-Butil-3-{5-metil-2-[4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CVI)



25 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-fenilamina (65 mg, 0,35 mmoles), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (30 mg, 21 %).

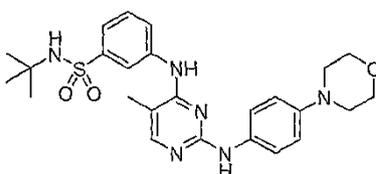
35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,02 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 506 (M+H)⁺.

EJEMPLO 164. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-piridin-4-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CVII)

CVII

5 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 4-piridin-4-ilmetil-fenilamina (65 mg, 0,35 mmoles), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (45 mg, 32 %).

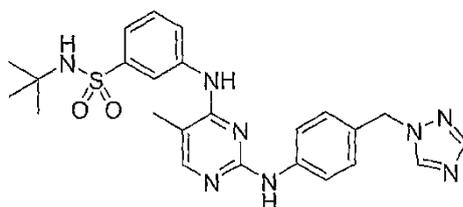
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 503 (M+H)⁺.

EJEMPLO 165. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CVIII)

CVIII

20 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 4-morfolin-4-il-fenilamina (60 mg, 0,34 mmoles), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano/DMF (3/1, 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido gris (45 mg, 32 %).

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 3,00 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,73 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 6,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,45-7,52 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,73 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 497 (M+H)⁺.

EJEMPLO 166. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CIX)

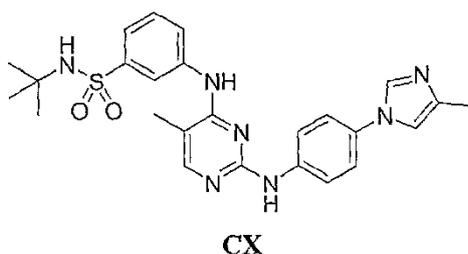
CIX

35

Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenilamina (60 mg, 0,34 mmoles), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano (4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (37 mg, 27 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,17 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 7,14 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 493 (M+H)⁺.

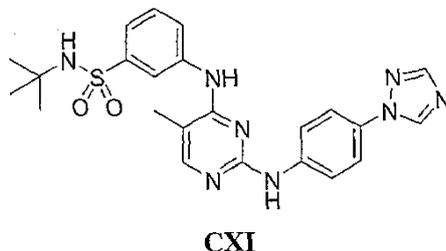
EJEMPLO 167. N-terc-Butil-3-[5-metil-2-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilaminol-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CX)



Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (60 mg, 0,35 mmoles), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (20 mg, 15 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,09-8,13 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 492 (M+H)⁺.

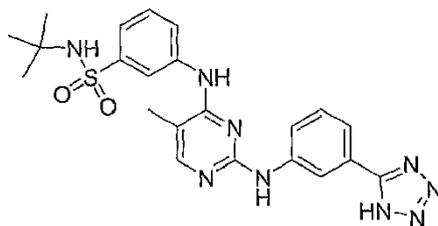
EJEMPLO 168. N-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CXI)



Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 4-[1,2,4]triazol-1-ilfenilamina (55 mg, 0,34 mmoles), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (40 mg, 29 %).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,63 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,10-8,15 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,27 (s, 1H). EM (ES+): m/z 479 (M+H) $^+$.

5 **EJEMPLO 169. *N*-terc-Butil-3-{5-metil-2-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto CXII)**



CXII

10 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenilamina (55 mg, 0,34 mmoles), Pd $_2$ (dba) $_3$ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO $_3$ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na $_2$ SO $_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (15 mg, 11 %).

15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1,13 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 7,26 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J=7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,79 (dd, $J=8,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,27 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,08 (s, 1H). EM (ES+): m/z 480 (M+H) $^+$.

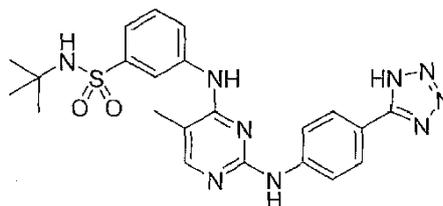
20 **EJEMPLO 170. 4-(1*H*-Tetrazol-5-il)-fenilamina (Producto intermedio 60)**



60

25 A una disolución de 5-(4-nitro-fenil)-1*H*-tetrazol (1,0 g, 5,2 mmoles) en MeOH (30 ml) se añadió 10 % en peso de Pd/C (0,1 equiv en peso) bajo atmósfera de argón. La mezcla se evacuó, se recargó con hidrógeno (3 ciclos) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción heterogénea se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con MeOH y se concentró a vacío. El compuesto de amino en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (ES+): m/z 162 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 171. *N*-terc-Butil-3-{5-metil-2-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto CXIII)



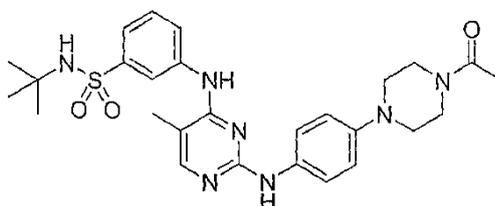
CXIII

30 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), el producto intermedio 60 (60 mg, 0,37 mmoles), Pd $_2$ (dba) $_3$ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano/DMF (3/1; 4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO $_3$ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (15 mg, 11 %).

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,13 (s, 9H), 2,16 (s, 3H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,83 (s, 4H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,34 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 480 (M+H)⁺.

EJEMPLO 172. 3-[2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-*N*-terc-butil-bencenosulfonamida (Compuesto CXIV)

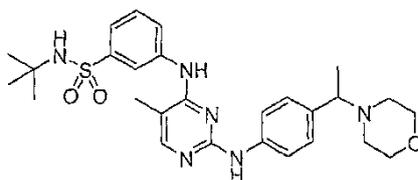


CXIV

10 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (80 mg, 0,36 mmoles), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmoles), Xantphos (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmoles) en dioxano (3 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (55 mg, 37 %).

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,04 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,97 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,57 (q, *J* = 5,4 Hz, 4H), 6,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,46-7,52 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 538 (M+H)⁺.

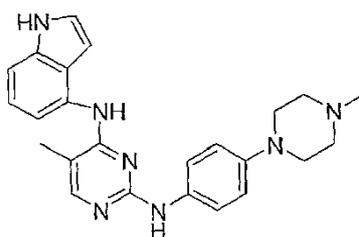
EJEMPLO 173. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-[4-(1-morfolin-4-il-etil)-fenilaminol-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CXV)



CXV

25 Se tapó una mezcla del producto intermedio **33** (0,10 g, 0,28 mmoles), 4-(1-morfolin-4-il-etil)-fenilamina (80 mg, 0,39 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmoles), Xantphos (35 mg, 0,061 mmoles) y carbonato de cesio (0,26 g, 0,80 mmoles) en dioxano (4 ml) en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se quitó la tapa y la mezcla resultante se filtró. El sólido filtrado se lavó con DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones corregidas se combinaron y se vertieron en disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y entonces se recogió en la cantidad mínima de EtOAc. Se añadieron hexanos hasta que precipitó un sólido. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (40 mg, 27 %).

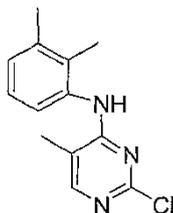
35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 1,25 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 3,24 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,54 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,92 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 525 (M+H)⁺.

EJEMPLO 174. *N*^A-(1*H*-Indol-4-il)-5-metil-*N*²-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXVI)

CXVI

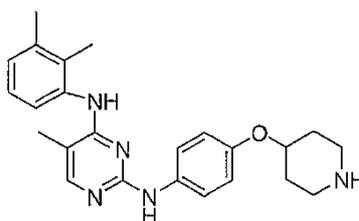
5 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (270 mg, 0,9 mmoles), 4-bromo-1*H*-indol (196 mg, 0,9 mmoles), Pd₂(dba)₃ (91 mg, 0,09 mmoles), Xantphos (157 mg, 0,27 mmoles) y carbonato de cesio (1,2 g, 3,6 mmoles) en dioxano (100 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (55 mg de sal de HCl, 14 %) como un sólido blanco.

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,22 (s, 3H), 2,79 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 2,98-3,03 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 2H), 3,46-3,48 (m, 2H), 3,64-3,66 (m, 2H), 6,35-6,36 (m, 1H), 6,63 (d a, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,00 (s a, 1H), 11,38 (s, 1H), 12,16 (s a, H). EM (ES⁺): *m/z* 414 (M+H)⁺.

EJEMPLO 175. 2-Cloro-5-metil-*N*-(2,3-dimetilfenil)pirimidin-4-amina (Producto intermedio 61)

61

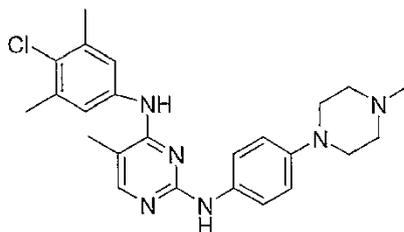
15 Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (143,6 mg, 1 mmoles), 1-bromo-2,3-dimetilbenceno (222 mg, 1,2 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (174 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (150 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (10 ml) y se añadieron hexanos (100 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con hexanos proporcionando el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo.

EJEMPLO 176. 5-Metil-*N*^A-(2,3-dimetilfenil)-*N*²-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXVII)

CXVII

25 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **61** (1,0 mmoles) y 4-(4-aminofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (292,4 mg, 1,0 mmol) en ácido acético (10 ml) y se calentó a 100 °C durante 4 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó a pH~7. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (105 mg de sal de HCl, 24 %) como un sólido amarillo.

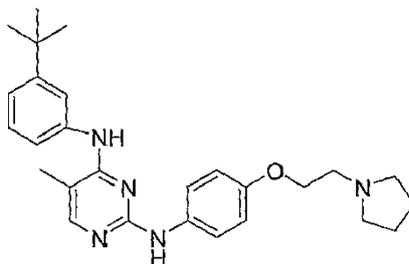
30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,76-1,83 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,02-3,05 (m, 2H), 3,18 (s a, 2H), 4,53-4,56 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,11-7,14 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 9,06 (s a, 1H), 9,13 (s a, 1H), 9,92 (s, 1H), 10,43 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 404 (M+H)⁺.

EJEMPLO 177. N^4 -(4-Cloro-3,5-dimetilfenil)-5-metil- N^2 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXVIII)

CXVIII

5 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (240 mg, 0,8 mmoles), 5-bromo-2-cloro-1,3-dimetilbenceno (212 mg, 0,96 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (170 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (100 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (63 mg de sal de HCl, 17 %) como un sólido blanco.

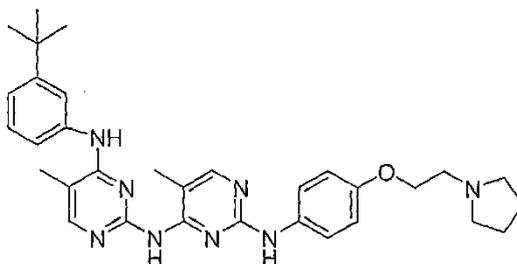
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 3,06-3,14 (m, 4H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,13 (s a, 2H). EM (ES⁺): *m/z* 437 (M+H)⁺.

EJEMPLO 178. N^2 -(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)- N^4 -(3-terc-butilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXIX)

CXIX

15 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **41** (365 mg, 1,32 mmoles) y 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencenammina (410 mg, 1,98 mmoles) en ácido acético (20 ml) y se calentó a 100 °C durante 4 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó a pH~7. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (127 mg de sal de HCl, 20 %) como un sólido blanco.

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,89-1,91 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,07-3,12 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 4H), 4,32 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,07 (a, 1H). EM (ESI⁺): *m/z* 446 (M+H)⁺.

EJEMPLO 179. N^2 -(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)- N^4 -(4-(3-terc-butilfenilamino)-5-metilpirimidin-2-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXX)

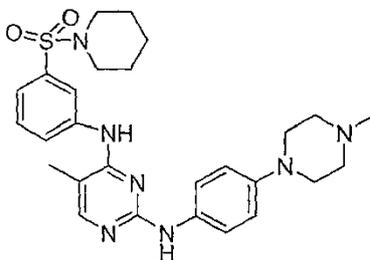
CXX

Se suspendió una mezcla del producto intermedio **41** (210 mg, 0,67 mmoles), el producto intermedio **38** (185 mg, 0,67 mmoles), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,06 mmoles), Xantphos (104 mg, 0,18 mmoles) y carbonato de cesio (782 g, 2,4

mmoles) en dioxano (50 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (94 mg de sal de HCl, 24 %) como un sólido amarillo.

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,29 (s, 9H), 1,84-1,88 (m, 2H), 1,94-2,01 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 4H), 4,29 (t, *J*= 4,9 Hz, 2H), 6,97 (d, *J*= 9,1 Hz, 2H), 7,27 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 7,34 (t, *J*= 7,9 Hz, 2H), 7,57 (t, *J*= 1,9 Hz, 2H), 7,65 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,21 (s a, 1H), 10,68 (s a, 1H), 10,93 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 553 (M+H)⁺.

EJEMPLO 180. 5-Metil-N²-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N⁴-[3-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXXI)

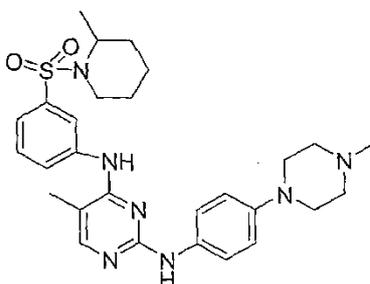


10 CXXI

Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (150 mg, 0,5 mmoles), 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-piperidina (152 mg, 0,5 mmoles), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,05 mmoles), Xantphos (87 mg, 0,15 mmoles) y carbonato de cesio (652 mg, 2 mmoles) en dioxano (20 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (84 mg de sal de HCl, 37 %) como un sólido blanco.

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30-1,34 (m, 2H), 1,50-1,55 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,81 (d, *J*= 4,5 Hz, 3H), 2,88 (t, *J*= 5,3 Hz, 4H), 3,04-3,16 (m, 4H), 3,47-3,51 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 6,33-6,34 (m, 1H), 6,95 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 7,25 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,83 (t, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,05 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,88 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 522 (M+H)⁺.

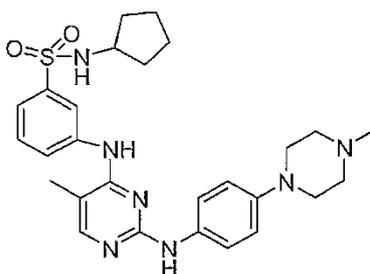
20 **EJEMPLO 181. 5-Metil-N²-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N⁴-[3-(2-metil-piperidin-1-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXXII)**



CXXII

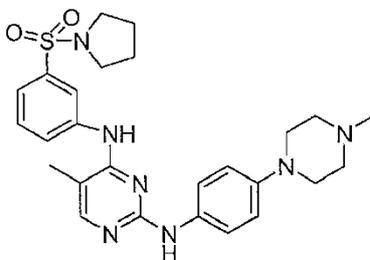
25 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (161 mg, 0,54 mmoles), 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-metil-piperidina (172 mg, 0,54 mmoles), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,05 mmoles), Xantphos (87 mg, 0,15 mmoles) y carbonato de cesio (652 mg, 2 mmoles) en dioxano (20 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (10 mg de sal de HCl, 3 %) como un sólido blanco.

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,98 (d, *J*= 6,9 Hz, 3H), 1,15-1,21 (m, 1H), 1,36-1,40 (m, 3H), 1,47-1,53 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,80 (d, *J*= 4,5 Hz, 3H), 2,94-2,99 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 4H), 3,47-3,49 (m, 2H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,73-3,76 (m, 2H), 4,08-4,10 (m, 1H), 6,93 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H), 7,25 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H), 7,58 (t, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*= 7,1 Hz, 2H), 7,96 (a, 1H), 9,95 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,00 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 536 (M+H)⁺.

EJEMPLO 182. N-Ciclopentil-3-[5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CXXIII)**CXXIII**

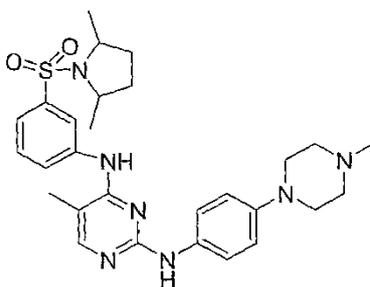
5 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (229 mg, 0,78 mmoles), 3-bromo-N-ciclopentil-bencenosulfonamida (280 mg, 0,92 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (100 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (130 mg de sal de HCl, 25 %) como un sólido blanco.

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,27-1,36 (m, 4H), 1,36-1,58 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,80 (d, J= 4,6 Hz, 3H), 3,05-3,15 (m, 4H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,47-3,49 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 2H), 6,94 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 7,59 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 7,92 (a, 2H), 7,93 (a, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,98 (s a, 1H). EM (ES⁺): m/z 522 (M+H)⁺.

EJEMPLO 183. 5-Metil-N²-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N⁴-[3-(pirrolidin-1-sulfonil)fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXXIV)**CXXIV**

15 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (298 mg, 1,0 mmol), 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-pirrolidina (360 mg, 1,24 mmoles), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (100 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (200 mg de sal de HCl, 37 %) como un sólido blanco.

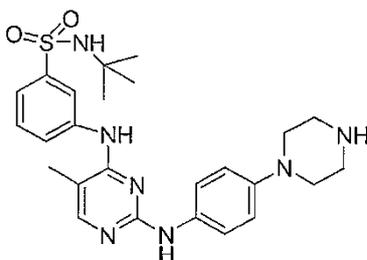
20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,61-1,65 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,80 (a, 3H), 3,06-3,16 (m, 10H), 3,74-3,77 (a, 2H), 6,94 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,60 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,91 (t, J= 1,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,05 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 9,95 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,07 (s a, 1H). EM (ES⁺): m/z 508 (M+H)⁺.

EJEMPLO 184. N⁴-[3-(2,5-Dimetil-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-N²-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXXV)**CXXV**

Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (298 mg, 1,0 mmol), 1-(3-bromo-bencenosulfonyl)-2,5-dimetil-pirrolidina (318 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (100 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (100 mg de sal de HCl, 17 %) como un sólido blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,45-1,48 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,80 (d, J= 4,6 Hz, 3H), 3,06-3,15 (m, 4H), 3,47-3,50 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 2H), 6,94 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,59 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,93 (a, 2H), 8,02 (a, 1H), 9,97 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,07 (s a, 1H). EM (ES⁺): m/z 536 (M+H)⁺.

10 EJEMPLO 185. N-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CXXVI)

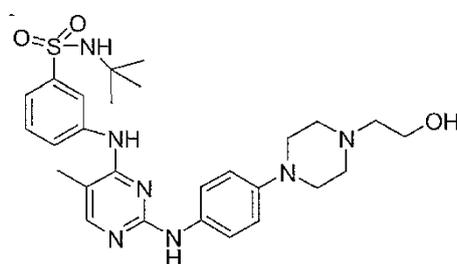


CXXVI

Se suspendió una mezcla del producto intermedio **33** (355 mg, 1,0 mmol), 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (278 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (100 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente antes de añadir 10 % de NaOH. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (62 mg, 12 %) como un sólido blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 3,20 (a, 4H), 3,33 (a, 4H), 6,94 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,57 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,87 (a, 1H), 7,92 (a, 1H), 7,96 (a, 1H), 9,30 (a, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,46 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 496 (M+H)⁺.

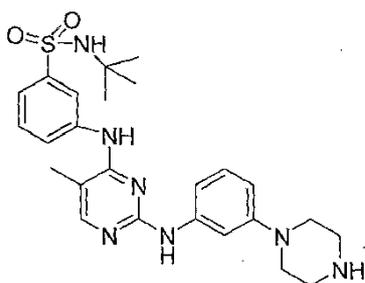
25 EJEMPLO 186. N-terc-Butil-3-(2-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino]-[5-metil-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CXXVII)



CXXVII

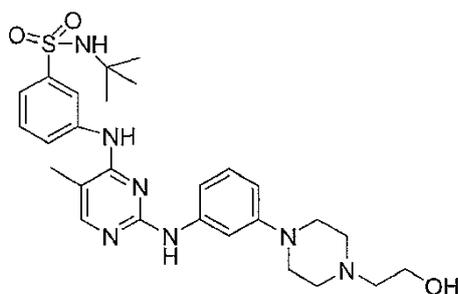
Se disolvió el compuesto **CXXVI** anteriormente descrito (31 mg, 0,06 mmoles) en DMF (10 ml), seguido de añadir 2-bromoetanol (16 mg, 0,13 mmoles) y diisopropiletilamina (33 mg, 0,25 mmoles). La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml). La disolución se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron hasta 2 ml de disolución, seguido de añadir Et₂O (20 ml). El sólido se recogió por centrifugación y se transfirió a su sal de HCl (10,7 mg, 30 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (s, 9H), 2,17 (s, 3H), 3,12-3,23 (m, 4H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,69-3,74 (m, 2H), 3,83 (a, 2H), 4,13 (a, 2H), 6,94 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,57 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,87 (a, 1H), 7,93 (a, 1H), 7,95 (a, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 10,75 (a, 1H). EM (ES⁺): m/z 540 (M+H)⁺.

EJEMPLO 187. *N-terc*-Butil-3-[5-metil-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CXXVIII)**CXXVIII**

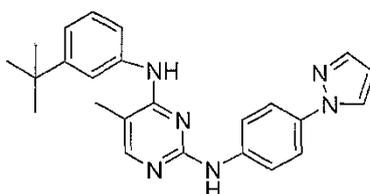
5 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **33** (240 mg, 0,67 mmoles), 4-(3-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (166 mg, 0,6 mmoles), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,06 mmoles), Xantphos (104 mg, 0,18 mmoles) y carbonato de cesio (782 mg, 2,4 mmoles) en dioxano (100 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente antes de añadir 10 % de NaOH. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (18 mg, 6 %) como un sólido blanco.

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 3,17 (a, 4H), 3,27-3,29 (m, 4H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (a, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (a, 3H), 9,19 (a, 2H), 9,93 (s, 1H), 10,48 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 496 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 188. *N-terc*-Butil-3-(2-[3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino]-[5-metil-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CXXIX)**CXXIX**

20 Se disolvió el compuesto **CXXVI** anteriormente descrito (12 mg, 0,024 mmoles) en DMF (10 ml), seguido de añadir 2-bromoetanol (6,1 mg, 0,048 mmoles) y diisopropiletamina (12 mg, 0,092 mmoles). La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml). La disolución se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron hasta 2 ml de disolución, seguido de añadir Et₂O (20 ml). El sólido se recogió por centrifugación y se transfirió a su sal de HCl (7 mg, 51 %).

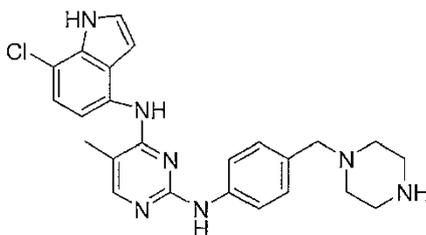
25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 3,12-3,22 (m, 4H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,69-3,74 (m, 2H), 3,81 (a, 2H), 4,12 (a, 2H), 6,80 (a, 1H), 6,88 (a, 1H), 6,96 (a, 1H), 7,16 (a, 1H), 7,57 (a, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (a, 3H), 9,94 (s, 1H), 10,49 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 540 (M+H)⁺.

EJEMPLO 189. *N*²-(4-(1*H*-Pirazol-1-il)fenil)-*N*⁴-(3-*terc*-butilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXXX)**CXXX**

Se suspendió una mezcla del producto intermedio **41** (580 mg, 2,1 mmoles) y 4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenammina (335 mg, 2,1 mmoles) en ácido acético (10 ml) y se calentó a 100 °C durante 4 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó a pH~7. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (31 mg, 4 %) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,24 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 6,53 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 9,81 (s a, 1H), 10,67 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 399 (M+H)⁺.

10 **EJEMPLO 190. N⁴-(7-Cloro-1*H*-indol-4-il)-5-metil-N²-(4-piperazin-1-il)metil)fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXXXI)**

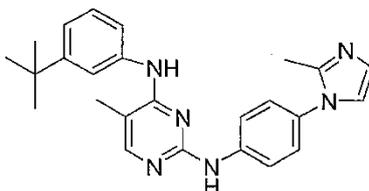


CXXXI

Se suspendió una mezcla del producto intermedio **40** (150 mg, 0,37 mmoles), 4-bromo-7-cloro-1*H*-indol (87 mg, 0,37 mmoles), Pd₂(dba)₃ (38 mg, 0,04 mmoles), Xantphos (76 mg, 0,12 mmoles) y carbonato de cesio (521 mg, 1,6 mmoles) en dioxano (50 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente antes de añadir 10 % de NaOH. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (26 mg, 15 %) como un sólido blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 3H), 3,30 (a, 4H), 3,50 (a, 4H), 4,42 (a, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,70 (a, 4H), 8,03 (s, 1H), 9,87 (a, 1H), 9,95 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 11,64 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 448 (M+H)⁺.

25 **EJEMPLO 191. N⁴-(3-terc-Butilfenil)-5-metil-N²-(4-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXXXII)**

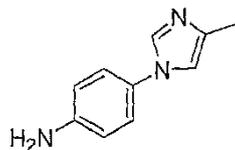


CXXXII

Se suspendió una mezcla del producto intermedio **41** (180 mg, 0,65 mmoles) y 4-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)bencenammina (113 mg, 0,65 mmoles), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,06 mmoles), Xantphos (104 mg, 0,18 mmoles) y carbonato de cesio (782 mg, 2,4 mmoles) en dioxano (100 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (78 mg de sal de HCl, 27 %) como un sólido blanco.

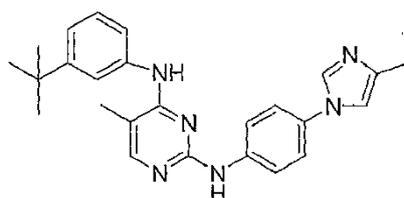
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 11,26 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 413 (M+H)⁺.

35

EJEMPLO 192. 4-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)benzenamina (Producto intermedio 62)

62

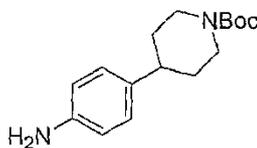
A una disolución de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,7 g, 12 mmoles) en DMF (100 ml) se añadió 4-metil-1H-imidazol (0,82 g, 10 mmoles) y K_2CO_3 (11 g, 80 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml x 2). La fase orgánica se secó y se concentró. El sólido se disolvió en MeOH y se burbujeó con Ar durante 2 min antes de añadir 10 % de Pd-C. La hidrogenación se acabó en 4 h. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título (1,5 g, 87 %) como un sólido marrón.

EJEMPLO 193. N^4 -(3-*terc*-Butilfenil)-5-metil- N^2 -(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXXXIII)

CXXXIII

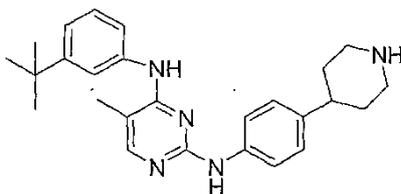
Se suspendió una mezcla del producto intermedio 41 (318 mg, 1,15 mmoles) y el producto intermedio 62 (200 mg, 1,15 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (100 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (66 mg de sal de HCl, 20 %) como un sólido blanco.

RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,26 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 9,53 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 9,72 (s a, 1H), 10,81 (s a, 1H). EM (ES $^+$): m/z 413 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 194. 4-(4-Aminofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Producto intermedio 63)

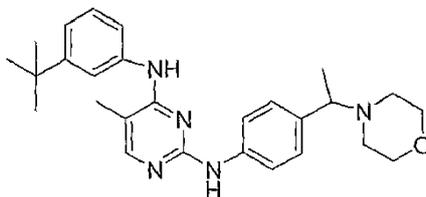
63

A una disolución de 4-(4-nitrofenil)piperidina (412 mg, 2 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió carbonato de di-*terc*-butilo (480 mg, 2,2 mmoles) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (50 mg, 0,4 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla se añadió a $NaHCO_3$ saturado (100 ml). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). La disolución orgánica combinada se secó y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se burbujeó con Ar durante 2 min antes de añadir 10 % de Pd-C. La hidrogenación se acabó en 4 h. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título (460 mg, 83 %) como un sólido blanco.

EJEMPLO 195. *N*⁴-(3-*terc*-Butilfenil)-5-metil-*N*²-(4-(piperidin-4-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXXXIV)

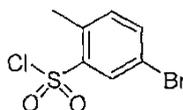
CXXXIV

- 5 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **41** (170 mg, 0,6 mmoles) y el producto intermedio **63** (170 mg, 0,6 mmoles) en ácido acético (10 ml) y se calentó a 100 °C durante 4 h. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó a pH~7. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (8 mg, 3 %) como un sólido blanco.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9H), 1,76-1,88 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,93-3,00 (m, 2H), 3,36-3,40 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,84 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,45 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 416 (M+H)⁺.

EJEMPLO 196. *N*⁴-(3-*terc*-Butilfenil)-5-metil-*N*²-(4-(1-morfolinoetil)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXXXV)

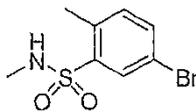
CXXXV

- 15 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **41** (276 mg, 1,0 mmol) y 4-(1-morfolinoetil)bencenamina (210 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Xantphos (180 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmoles) en dioxano (100 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (17 mg de sal de HCl, 4 %) como un sólido amarillo.
- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9H), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,79 (a, 2H), 2,92 (a, 1H), 3,61-3,64 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,94-3,99 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,52 (m, 5H), 7,97 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 11,72 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 446 (M+H)⁺.

EJEMPLO 197. Cloruro de 5-bromo-2-metil-bencenosulfonilo (Producto intermedio 64)

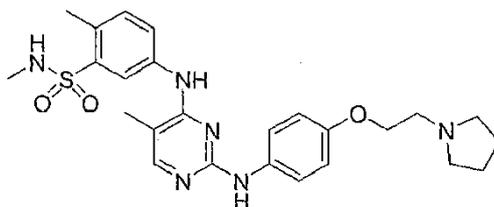
64

- 25 Se agitó vigorosamente bromuro (1,99 g, 11,61 mmoles) y se trató con ácido clorosulfónico (1,55 ml, 23,22 mmoles). Una vez se había completado la adición, el jarabe rojo resultante se calentó a 60 °C. La CCF de la reacción después de 10 min no mostró material de partida y la reacción se inactivó vertiéndola sobre hielo. El producto se extrajo lavando con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó dando un aceite amarillo (2,2 g, 70 %).
- 30

EJEMPLO 198. 5-Bromo-2,N-dimetil-bencenosulfonamida (Producto intermedio 65)

65

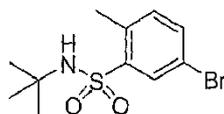
5 Se trató una suspensión con agitación del producto intermedio **64** (0,43 g, 1,58 mmoles) en DCM (5 ml) con disolución 2,0 M de metilamina en THF (2,4 ml, 4,8 mmoles). Después de 16 h, los disolventes de reacción se eliminaron y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó dando sólidos blancos (0,37 g, 89 %).

EJEMPLO 199. 2,N-Dimetil-5-{5-metil-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto CXXXVI)

CXXXVI

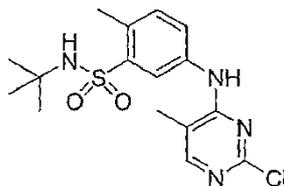
10 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **65** (0,14 g, 0,52 mmoles), el producto intermedio **38** (0,14 g, 0,43 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,040 g, 0,043 mmoles), Xantphos (0,050 g, 0,087 mmoles) y carbonato de cesio (0,43 g, 1,3 mmoles) en dioxano (10 ml), se tapó en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se centrifugó. La reacción se decantó y la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,052 g, 24 %).

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,66-1,70 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,43 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,5 (s, 4H), 2,78 (t, J = 5,7 Hz), 4,00 (t, J = 5,9 Hz), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,42 (q, J = 9,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07-8,09 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). EM (ES⁺): m/z 497 (M+H)⁺.

EJEMPLO 200. 5-Bromo-N-terc-butil-2-metil-bencenosulfonamida (Producto intermedio 66)

66

Se trató una suspensión con agitación del producto intermedio **64** (1,22 g, 4,5 mmoles) en DCM (25 ml) con *terc*-butilamina (1,4 ml, 13,6 mmoles). Después de 16 h, los disolventes de reacción se eliminaron y los sólidos resultantes se trituraron con agua. Los sólidos se secaron a vacío durante la noche (1,3 g, 94 %).

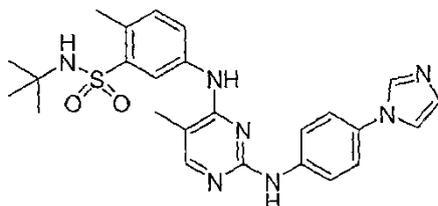
EJEMPLO 201. N-terc-Butil-5-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-bencenosulfonamida (Producto intermedio 67)

67

30 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **66** (0,90 g, 2,96 mmoles), 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,33 g, 2,28 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,21 g, 0,23 mmoles), Xantphos (0,264 g, 0,46 mmoles) y carbonato de cesio (2,2 g, 6,8 mmoles) en dioxano (15 ml), se tapó en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se centrifugó. La reacción se decantó y la

fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,12 g, 14 %).

EJEMPLO 202. *N*-terc-Butil-5-[2-(4-imidazol-1-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-bencenosulfonamida (Compuesto CXXXVII)

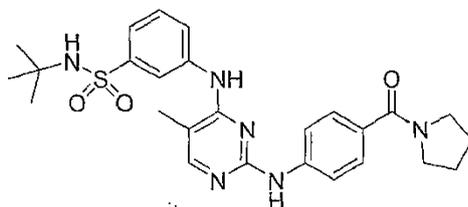


CXXXVII

Se suspendió una mezcla del producto intermedio **67** (0,113 g, 0,31 mmoles), 4-imidazol-1-il-fenilamina (0,059 g, 0,37 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,028 g, 0,03 mmoles), Xantphos (0,036 g, 0,06 mmoles) y carbonato de cesio (0,3 g, 0,92 mmoles) en dioxano (6 ml), se tapó en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. La reacción se decantó y la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,052 g, 24 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 492 (M+H)⁺.

EJEMPLO 203. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CXXXVIII)

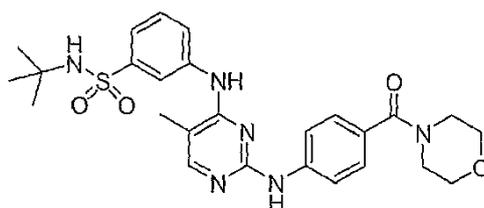


CXXXVIII

Se suspendió una mezcla del producto intermedio **33** (0,11 g, 0,32 mmoles), (4-amino-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona (0,072 g, 0,38 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,029 g, 0,032 mmoles), Xantphos (0,037 g, 0,063 mmoles) y carbonato de cesio (0,3 g, 0,95 mmoles) en dioxano (6 ml), se tapó en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. La reacción se decantó y la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,040 g, 25 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (s, 9H), 1,8 (s a, 4H), 2,14 (s, 3H), 3,44 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H), 7,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,08-8,10 (m, 2H), 8,60 (s a, 1H), 9,24 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 509 (M+H)⁺.

EJEMPLO 204. *N*-terc-Butil-3-[5-metil-2-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida (Compuesto CXXXIX)

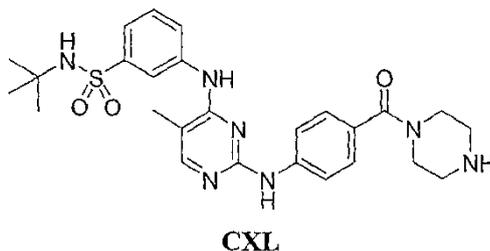


CXXXIX

Se suspendió una mezcla del producto intermedio **33** (0,13 g, 0,37 mmoles), (4-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (0,092 g, 0,45 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,034 g, 0,037 mmoles), Xantphos (0,043 g, 0,075 mmoles) y carbonato de cesio (0,37 g, 1,1 mmoles) en dioxano (6 ml), se tapó en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. La reacción se decantó y la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,065 g, 33 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 3,49 (s a, 4H), 3,59 (s a, 4H), 5,75 (s, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,06-8,08 (m, 2H), 8,65 (s a, 1H), 9,26 (s, 1H). EM (ES+): m/z 525 (M+H)⁺.

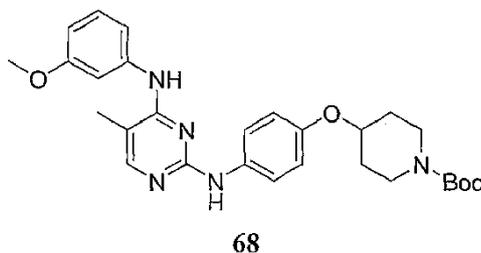
5 **EJEMPLO 205. N-terc-Butil-3-{5-metil-2-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida (Compuesto CXL)**



10 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **33** (0,12 g, 0,33 mmoles), éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-benzoil)-piperazin-1-carboxílico (0,12 g, 0,45 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,030 g, 0,037 mmoles), Xantphos (0,038 g, 0,075 mmoles) y carbonato de cesio (0,33 g, 1,1 mmoles) en dioxano (6 ml), se tapó en un tubo de reacción de microondas y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. La reacción se decantó y la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (25 %-100 % de EtOAc en hexanos). Entonces, el producto se trató con 20 ml de disolución al 20 % de TFA en DCM. Entonces, los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,045 g, 26 %).

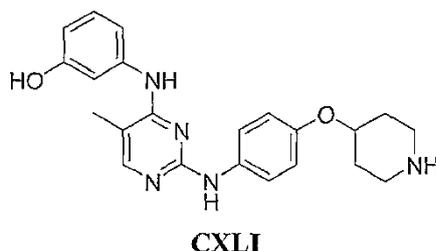
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,11 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,82 (s a, 4H), 3,48 (s a, 4H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,06-8,08 (m, 2H), 8,65 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H). EM (ES+): m/z 524 (M+H)⁺.

EJEMPLO 206. 4-(4-(4-(3-Metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Producto intermedio 68)



20 Se irradió una mezcla de 1-bromo-3-metoxibenceno (69,5 µl, 0,56 mmoles), el producto intermedio **42** (205 mg, 0,51 mmoles), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,03 mmoles), Xantphos (33 mg, 0,06 mmoles) y carbonato de cesio (359 mg, 1,10 mmoles) en dioxano (3 ml) en microondas a 160 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se aclaró con DCM y MeOH. Los líquidos combinados se concentraron a vacío, y se purificaron usando cromatografía ultrarrápida en gradiente (0-100 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionando el compuesto del título como un sólido beis (215 mg, 83 %).

EJEMPLO 207. 3-(2-(4-(Piperidin-4-iloxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)fenol (Compuesto CXLI)



30 A una mezcla del producto intermedio **68** (215 mg, 0,42 mmoles) en DCM (4 ml) se añadió BBr₃ (120 µl, 1,27 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. La reacción se inactivó con MeOH y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa y las fracciones se concentraron a vacío proporcionando la sal de TFA del compuesto del título (116 mg, 56 %). La sal de TFA se recogió en MeOH y se pasó a través de cartuchos de SPE PL-HCO₃ MP-resina, se concentró a vacío, se trituró con éter y se filtró proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, recuperación del 69 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,51-1,60 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,70-2,78 (m, 2H), 3,02-3,09 (m, 2H), 4,28-4,36 (m, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,27 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 392 (M+H)⁺.

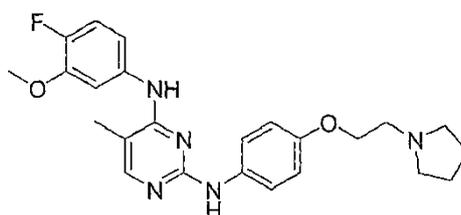
EJEMPLO 208. (2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-amina (Producto intermedio 69)



69

5 Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (1,2 g, 8,1 mmoles), 4-bromo-1-fluoro-2-metoxi-benceno (1,8 g, 8,9 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,74 g, 0,81 mmoles), Xantphos (0,93 g, 1,6 mmoles) y carbonato de cesio (7,88 g, 24,2 mmoles) en dioxano (60 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,3 g, 14 %) como un sólido beis.

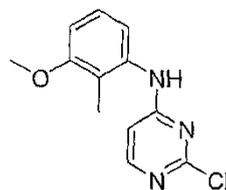
EJEMPLO 209. N⁴-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXLII)



CXLII

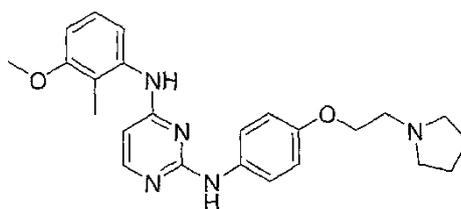
15 Se suspendió una mezcla del producto intermedio 69 (0,1 g, 0,37 mmoles) y 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,16 g, 0,75 mmoles) en ácido acético (10 ml) y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (0,03 g, 17 %) como sólidos verdes. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,88 (s a, 2H), 2,0 (s a, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,08 (s a, 2H), 3,55 (s a, 4H), 3,7 (s, 3H), 4,32 (s a, 2H), 6,9 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (s a, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 9,78 (s a, 1H), 10,48 (s a, 1H), 10,92 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 438 (M+H)⁺.

EJEMPLO 210. (2-Cloro-pirimidin-4-il)-(3-metoxi-2-metil-fenil)-amina (Producto intermedio 70)



70

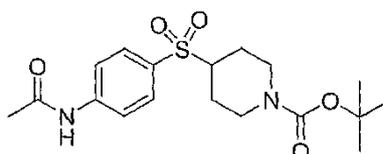
25 Se suspendió una mezcla de 3-metoxi-2-metil-fenilamina (0,68 g, 5 mmoles) y 2,4-dicloro-pirimidina (0,74 g, 5 mmoles) en alcohol etílico (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,085 g, 7 %) como sólidos amarillos.

EJEMPLO 211. *N*⁴-(3-Metoxi-2-metil-fenil)-*N*²-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXLIII)

CXLIII

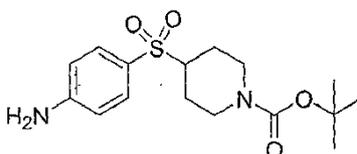
5 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **70** (0,08 g, 0,32 mmoles) y 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,13 g, 0,64 mmoles) en ácido acético (10 ml) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título (0,03 g, 17 %) como sólidos verdes.

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,89 (s a, 2H), 2,0 (s a, 4H), 3,08 (s a, 2H), 3,4 (s a, 4H), 3,54 (s a, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,31 (s a, 2H), 6,86 (s a, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,1 Hz 1H), 7,34 (s a, 2H), 7,89 (s, 1H), 9,73 (s a, 1H), 10,62 (s a, 2H), 11,01 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 420 (M+H)⁺.

EJEMPLO 212. Éster terc-butílico del ácido 4-(4-acetilamino-bencenosulfonil)-piperidin-1-carboxílico (Producto intermedio 71)

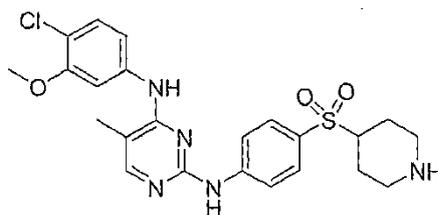
71

15 Se suspendió una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-bencenosulfonil)-piperidin-1-carboxílico (4 g, 9,92 mmoles), acetamida (0,88 g, 14,9 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,46 g, 0,49 mmoles), Xantphos (0,56 g, 0,99 mmoles) y carbonato de cesio (9,7 g, 29,8 mmoles) en dioxano (60 ml) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. Los sólidos amarillos resultantes se recogieron por filtración y se secaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título como un sólido beis (3,12 g, 82 %).

EJEMPLO 213. Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-bencenosulfonil)-piperidin-1-carboxílico (Producto intermedio 72)

72

25 Se diluyó una suspensión del producto intermedio **71** (2,6 g, 6,7 mmoles) con 60 ml de álcali de Claisen (88 g de KOH disueltos en 63 ml de H₂O diluidos hasta 250 ml con MeOH) y se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la reacción se retiró del calentamiento, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). Se recogieron sólidos grises por filtración con succión, se lavaron con agua y se secaron durante la noche (2,2 g, 97 %).

EJEMPLO 214. *N*⁴-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-*N*²-[4-(piperidin-4-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXLIV)

CXLIV

5 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **31** (0,14 g, 0,51 mmoles), el producto intermedio **72** (0,19 g, 0,56 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,046 g, 0,051 mmoles), Xantphos (0,59 g, 0,1 mmol) y carbonato de cesio (0,5 g, 1,52 mmoles) en dioxano (8 ml) y se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se centrifugó. Entonces, los disolventes se decantaron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando el precursor *N*-protegido del compuesto del título. Estos sólidos se trataron con 20 % de TFA en disolución de DCM y se evaporaron inmediatamente. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se añadió gota a gota a gran exceso de dietil éter. Se recogió por filtración polvo amarillo claro resultante y se secó (0,16 g, 55 %).

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,61-1,69 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,86 (q, *J* = 12 Hz, 2H), 3,35 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,64 (tt, *J* = 11,7 Hz, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 7,34 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,6 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,6-8,63 (m, 1H), 8,89 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 488 (M+H)⁺.

15

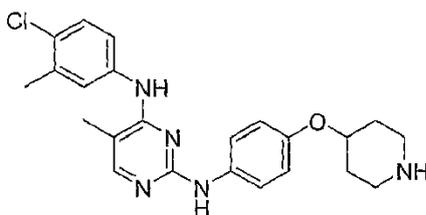
EJEMPLO 215. (4-Cloro-3-metil-fenil)-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-amina (Producto intermedio 73)

73

20 Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,34 g, 2,34 mmoles), 4-bromo-1-cloro-2-metil-benceno (0,58 g, 2,8 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,21 g, 0,23 mmoles), Xantphos (0,47 g, 0,47 mmoles) y carbonato de cesio (2,3 g, 7 mmoles) en dioxano (9 ml), se irradió con microondas a 160 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se centrifugó. Entonces, los disolventes se decantaron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título como sólidos amarillos (0,24 g, 38 %).

EJEMPLO 216. *N*⁴-(4-Cloro-3-metil-fenil)-5-metil-*N*²-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CXLV)

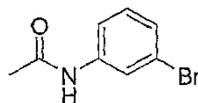
25



CXLV

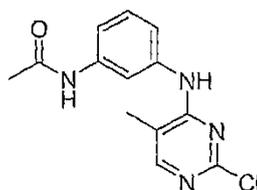
30 Se diluyeron una mezcla del producto intermedio **73** (0,071 g, 0,27 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (0,1 g, 0,35 mmoles) con HOAc (5 ml) y se irradió con microondas a 150 °C durante 15 min. Entonces, los disolventes se eliminaron y el residuo resultante se purificó en HPLC. El compuesto del título se aisló como sólidos blancos (0,025 g, 22 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,76-1,83 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,10 (s a, 2H), 3,16 (s a, 2H), 4,58-4,61 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 9,38 (s a, 1H), 10,0 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 424 (M+H)⁺.

EJEMPLO 217. N-(3-Bromo-fenil)-acetamida (Producto intermedio 74)

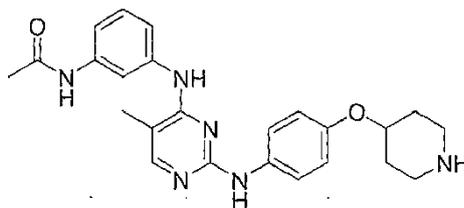
74

5 Se trató una disolución de 3-bromo-fenilamina (1,04 g, 6 mmoles) con DIEA (2,3 ml, 13,3 mmoles) y se enfrió a cero grados. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,47 ml, 6,7 mmoles) mediante jeringa. Se dejó que la reacción volviera a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Entonces, la reacción se vertió sobre agua y se lavó una vez. Se evaporó la fase orgánica dando sólidos beis (1,25 g, 98 %).

EJEMPLO 218. N-[3-(2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-acetamida (Producto intermedio 75)

75

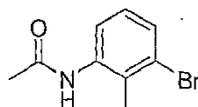
10 Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,71 g, 4,9 mmoles), el producto intermedio 74 (1,25 g, 5,9 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,45 g, 0,49 mmoles), Xantphos (0,57 g, 0,98 mmoles) y carbonato de cesio (4,8 g, 14,7 mmoles) en dioxano (40 ml) a reflujo durante 18 h. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título como sólidos blancos (0,44, 32 %).

EJEMPLO 219. N-(3-{5-Metil-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acetamida (Compuesto CXLVI)

CXLVI

20 Se diluyó una mezcla del producto intermedio 75 (0,074 g, 0,27 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (0,1 g, 0,35 mmoles) con HOAc (5 ml) y se irradió con microondas a 150 °C durante 15 min. Entonces, los disolventes se eliminaron y residuo resultante se purificó on HPLC. Se aisló el compuesto del título como sólidos blancos (0,072 g, 62 %).

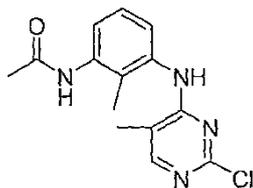
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,74-1,81 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 3,09 (s a, 2H), 3,24 (s a, 2H), 4,54-4,57 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,29-7,39 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 9,67 (s, 1H), 10,0 (s a, 1H), 10,2 (s a, 1H). EM (ES⁺): m/z 433 (M+H)⁺.

EJEMPLO 220. N-(3-Bromo-2-metil-fenil)-acetamida (Producto intermedio 76)

76

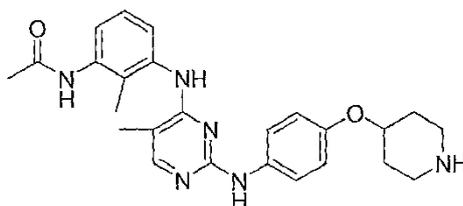
25 Se trató una disolución de 3-bromo-2-metil-fenilamina (4,1 g, 21,9 mmoles) con DIEA (8,4 ml, 48 mmoles) y se enfrió a cero grados. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,7 ml, 24,1 mmoles) mediante jeringa. Se dejó que la reacción volviera a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Entonces, la reacción se vertió sobre agua y se lavó una vez. Se evaporó la fase orgánica dando sólidos blanquecinos. La trituration con hexanos proporcionó el compuesto del título como sólidos blancos (4,4 g, 89 %).

30

EJEMPLO 221. N-[3-(2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-fenil]-acetamida (Producto intermedio 77)

77

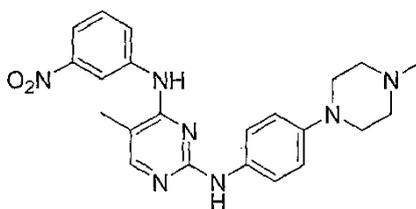
5 Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,86 g, 5,9 mmoles), el producto intermedio **76** (1,6 g, 7,1 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,55 g, 0,59 mmoles), Xantphos (0,69 g, 1,2 mmoles) y carbonato de cesio (5,8 g, 17,8 mmoles) en dioxano (40 ml) a reflujo durante 16 h. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título como sólidos blancos (0,56 g, 32 %).

EJEMPLO 222. N-(2-Metil-3-{5-metil-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acetamida (Compuesto CXLVII)

CXLVII

10 Se diluyó una mezcla del producto intermedio **77** (0,15 g, 0,5 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-Aminofenoxi)-piperidin-1-carboxílico (0,19 g, 0,65 mmoles) con HOAc (5 ml) y se irradió con microondas a 150 °C durante 15 min. Entonces, los disolventes se eliminaron y el residuo resultante se purificó on HPLC. Se aisló el compuesto del título como sólidos blancos (0,091 g, 41 %).

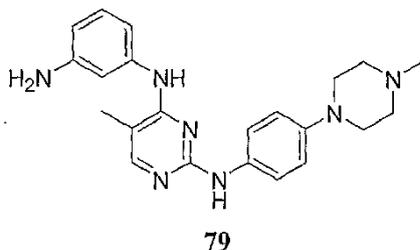
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,71-1,78 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 8H), 2,16 (s, 3H), 3,09 (s a, 2H), 3,24 (s a, 2H), 4,50-4,52 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,84 (s a, 1H), 10,34 (s a, 1H). EM (ES⁺): m/z 447 (M+H)⁺.

EJEMPLO 223. 5-Metil-N²-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N⁴-(3-nitro-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Producto intermedio 78)

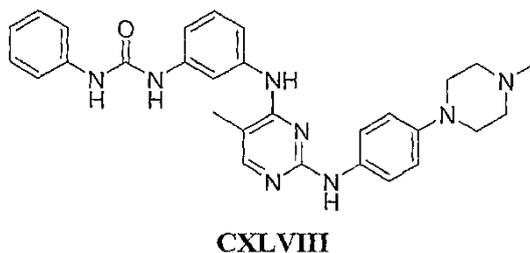
78

20 Se suspendió una mezcla de 1-bromo-3-nitro-benceno (0,77 g, 3,8 mmoles), el producto intermedio **32** (0,95 g, 3,2 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,29 g, 0,32 mmoles), Xantphos (0,37 g, 0,64 mmoles) y carbonato de cesio (3,1 g, 9,6 mmoles) en dioxano (40 ml) a reflujo durante 16 h. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título como sólidos blancos (0,53 g, 40 %).

25

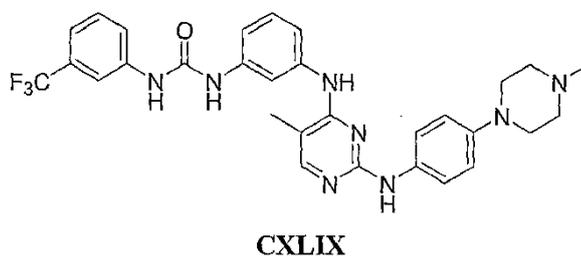
EJEMPLO 224. *N*⁴-(3-Amino-fenil)-5-metil-*N*²-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Producto intermedio 79)

- 5 Se purgó con argón la suspensión del producto intermedio **78** (0,23 g, 0,54 mmoles) en MeOH (25 ml) y se trató con 10 % en peso de Pd/C (0,18 g). La atmósfera de reacción se sustituyó con hidrógeno y se agitó durante 4 h. Entonces se retiró el globo de hidrógeno y se lavó argón a través de la reacción antes de la filtración a través de Celite. Entonces, los disolventes se evaporaron dando sólidos marrón pálido (0,17 g, 83 %).

EJEMPLO 225. 1-(3-{5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-3-fenil-urea (Compuesto CXLVIII)

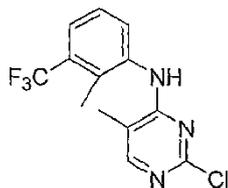
- 10 Se trató una suspensión del producto intermedio **79** (0,17 g, 0,45 mmoles) en DCM (10 ml) con isocianato de fenilo (0,058 ml, 0,54 mmoles) y se agitó durante 1 hora. Entonces, los disolventes de reacción se eliminaron y el residuo resultante se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título como sólidos blancos (0,075 g, 33 %).

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,09 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,30-2,32 (m, 4H), 2,92-2,94 (m, 4H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 5H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,78 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 509 (M+H)⁺.

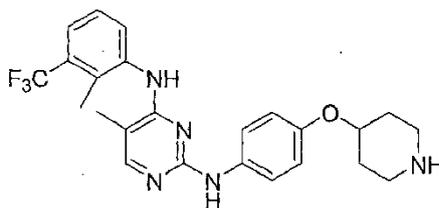
EJEMPLO 226. 1-(3-{5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (Compuesto CXLIX)

- 20 Se trató una suspensión del producto intermedio **79** (0,1 g, 0,26 mmoles) en DCM (8 ml) con 1-isocianato-3-trifluorometil-benceno (0,043 ml, 0,31 mmoles) y se agitó durante 1 hora. Entonces, los disolventes de reacción se eliminaron y el residuo resultante se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título como sólidos blancos (0,039 g, 26 %).

- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,16 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,86 (s a, 2H), 3,08 (s a, 2H), 3,42 (s a, 2H), 3,69 (s a, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (s a, 1H), 7,29-7,33 (m, 5H), 7,52 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,71 (s a, 1H), 10,1 (s a, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 577 (M+H)⁺.

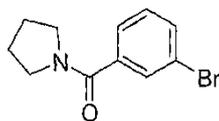
EJEMPLO 227. (2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-(2-metil-3-trifluorometil-fenil)-amina (Producto intermedio 80)**80**

Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,18 g, 5,9 mmoles), 1-bromo-2-metil-3-trifluorometil-benceno (0,33 g, 1,4 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,12 g, 0,13 mmoles), Xantphos (0,15 g, 0,25 mmoles) y carbonato de cesio (1,23 g, 3,8 mmoles) en dioxano (8 ml), se irradió con microondas a 160 °C durante 18 min. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó y se decantó. Entonces, los disolventes se evaporaron y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título como sólidos blancos (0,095 g, 25 %).

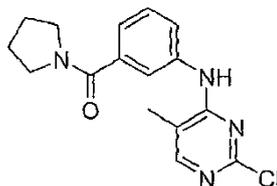
EJEMPLO 228. 5-Metil-N⁴-(2-metil-3-trifluorometil-fenil)-N²-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CL)**CL**

Se diluyó una mezcla del producto intermedio **80** (0,058 g, 0,2 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (0,073 g, 0,25 mmoles) con HOAc (5 ml) y se irradió con microondas a 150 °C durante 15 min. Entonces, los disolventes se eliminaron y el residuo resultante se purificó en HPLC. Se aisló el compuesto del título como sólidos blancos (0,025 g, 30 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,71-1,78 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,08 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 4,50-4,52 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7,8, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 9,88 (s, 1H), 10,34 (s a, 1H). EM (ES⁺): m/z 458 (M+H)⁺.

EJEMPLO 229. (3-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona (Producto intermedio 81)**81**

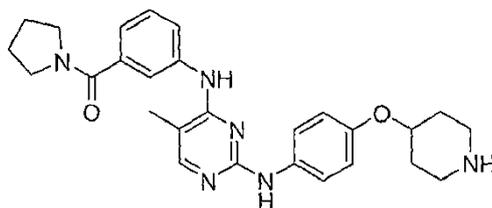
Se enfrió a cero grados una disolución de cloruro de 3-bromo-benzoilo (2,7 g, 12 mmoles) en DCM (40 ml) y se trató con pirrolidina (3 ml, 36,8 mmoles). Se dejó que la reacción volviera a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Entonces, la mezcla se vertió sobre agua y se lavó una vez. Entonces, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó dando un aceite ámbar (3,1 g, 100 %).

EJEMPLO 230. [3-(2-Cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona (Producto intermedio 82)**82**

Se suspendió una mezcla de 2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamina (0,22 g, 1,5 mmoles), el producto intermedio **81** (0,46 g, 1,8 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,14 g, 0,15 mmoles), Xantphos (0,17 g, 0,3 mmoles) y carbonato de cesio (1,5 g, 4,5

mmoles) en dioxano (8 ml), se irradió con microondas a 160 °C durante 18 min. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó y se decantó. Entonces, los disolventes se evaporaron y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título como sólidos blancos (0,25 g, 53 %).

5 **EJEMPLO 231. (3-(5-Metil-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona (Compuesto CLI)**

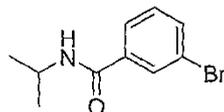


CLI

10 Se diluyeron una mezcla del producto intermedio **82** (0,1 g, 0,32 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico (0,12 g, 0,41 mmoles) con HOAc (6 ml) y se irradió con microondas a 150 °C durante 15 min. Entonces, los disolventes se eliminaron y el residuo resultante se purificó en HPLC. Se aisló el compuesto del título como sólidos blancos (0,005 g, 3 %).

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,74-1,81 (m, 4H), 1,83-1,88 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,25 (s a, 2H), 3,34 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,45-4,59 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H), 10,21 (s a, 1H). EM (ES⁺): m/z 473 (M+H)⁺.

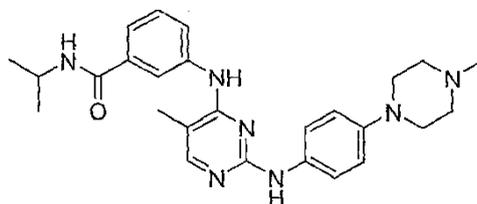
EJEMPLO 232. 3-Bromo-N-isopropil-benzamida (Producto intermedio 83)



83

20 Se enfrió a cero grados una disolución de cloruro de 3-bromo-benzoílo (0,83 g, 3,8 mmoles) en DCM (40 ml) y se trató con isopropilamina (0,96 ml, 11,32 mmoles). Se dejó que la reacción volviera a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Entonces, la mezcla se vertió sobre agua y se lavó una vez. Entonces, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó dando sólidos blancos (0,6 g, 66 %).

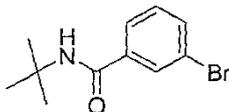
EJEMPLO 233. N-Isopropil-3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzamida (Compuesto CLII)



CLII

25 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (0,1 g, 0,34 mmoles), el producto intermedio **83** (0,13 g, 0,54 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,031 g, 0,034 mmoles), Xantphos (0,039 g, 0,067 mmoles) y carbonato de cesio (0,33 g, 1 mmoles) en dioxano (8 ml), se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó y se decantó. Entonces, los disolventes se evaporaron y el residuo resultante se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título como sólidos blancos (0,011 g, 7 %).

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 2,16 (s, 4H), 2,87 (s, 4H), 3,10 (s a, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69-7,70 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 9,70 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 10,2 (s a, 1H). EM (ES⁺): m/z 460 (M+H)⁺.

EJEMPLO 234. 3-Bromo-*N*-*tert*-butil-benzamida (Producto intermedio 84)

84

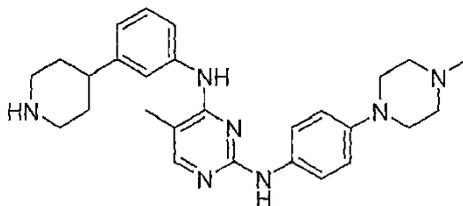
5 Se enfrió a cero grados una disolución de cloruro de 3-bromo-benzoilo (0,83 g, 3,8 mmoles) en DCM (10 ml) y se trató con *tert*-butilamina (1,2 ml, 11,3 mmoles). Se dejó que la reacción volviera a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Entonces, la mezcla se vertió sobre agua y se lavó una vez. Entonces, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó dando un aceite ámbar (0,9 g, 94 %).

EJEMPLO 235. *N*-*tert*-Butil-3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzamida (Compuesto CLIII)

CLIII

10 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (0,1 g, 0,34 mmoles), el producto intermedio **84** (0,1 g, 0,4 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,031 g, 0,034 mmoles), Xantphos (0,039 g, 0,067 mmoles) y carbonato de cesio (0,33 g, 1 mmoles) en dioxano (8 ml), se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó y se decantó. Entonces, los disolventes se evaporaron y el residuo resultante se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título como sólidos blancos (0,055 g, 35 %).

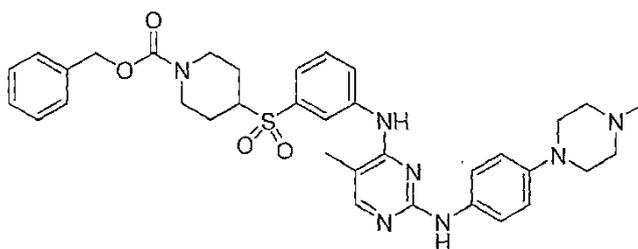
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,36 (s, 9H), 2,09 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 2,8 Hz, 4H), 3,00 (t, *J* = 2,8 Hz, 4H), 6,74 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,88-7,92 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 474 (M+H)⁺.

EJEMPLO 236. 5-Metil-*N*²-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-*N*⁴-(3-piperidin-4-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CLIV)

CLIV

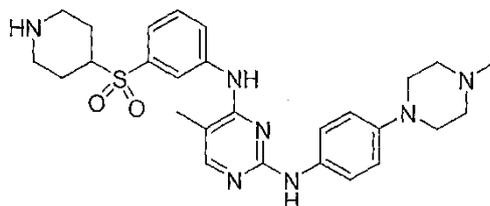
20 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (0,08 g, 0,27 mmoles), 4-(3-bromo-fenil)-piperidina (0,084 g, 0,35 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,025 g, 0,027 mmoles), Xantphos (0,031 g, 0,054 mmoles) y carbonato de cesio (0,26 g, 0,81 mmoles) en dioxano (8 ml), se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó y se decantó. Entonces, los disolventes se evaporaron y el residuo resultante se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título como sólidos blancos (0,007 g, 6 %).

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,74-1,79 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 2,8 Hz, 4H), 3,00 (t, *J* = 2,8 Hz, 4H), 6,76 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 458 (M+H)⁺.

EJEMPLO 237. Éster bencílico del ácido 4-(3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-piperidin-1-carboxílico (Producto intermedio 85)

85

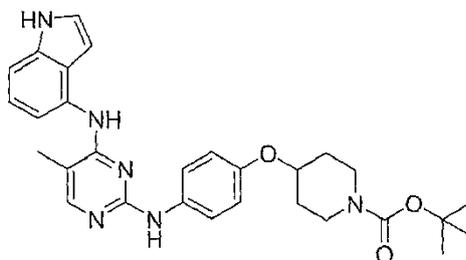
5 Se suspendió una mezcla del producto intermedio **32** (0,17 g, 0,58 mmoles), éster bencílico del ácido 4-(3-bromo-bencenosulfonil)-piperidin-1-carboxílico (0,28 g, 0,64 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,053 g, 0,058 mmoles), Xantphos (0,067 g, 0,12 mmoles) y carbonato de cesio (0,57 g, 1,74 mmoles) en dioxano (8 ml), se irradió con microondas a 160 °C durante 15 min. Entonces, el recipiente de reacción se centrifugó y se decantó sobre hielo. Se recogieron sólidos amarillos, se secaron y se usaron sin más purificación (0,4 g, 100 %).

EJEMPLO 238. 5-Metil-N²-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N⁴-[3-(piperidin-4-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CLV)

CLV

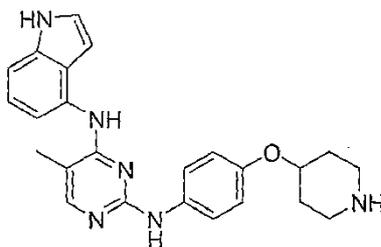
15 Se trató una disolución con agitación del producto intermedio **85** (0,17 g, 0,26 mmoles) en DCM (15 ml) con BBr₃ 1 M en DCM (2 ml, 2 mmoles). Después de 4 h, la reacción se inactivó con adición lenta de MeOH (4 ml) seguido de eliminación de los disolventes. El residuo se purificó por HPLC proporcionando el compuesto del título como polvo púrpura (0,008 g, 6 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31-1,40 (m, 2H), 1,75 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,44 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,95 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,24 (tt, *J* = 11,7 Hz, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90-7,91 (m, 2H), 8,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). EM (ES⁺): *m/z* 522 (M+H)⁺.

EJEMPLO 239. 4-(4-(4-(1*H*-Indol-4-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Producto intermedio 86)

86

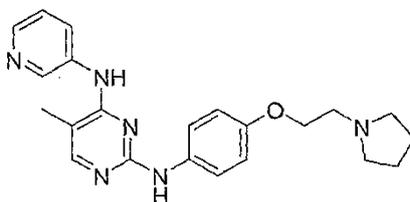
25 Se irradió en microondas una mezcla de 4-bromo-1*H*-indol (41 μl, 0,33 mmoles), el producto intermedio **42** (131 mg, 0,33 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,03 mmoles), Xantphos (60 mg, 0,10 mmoles) y carbonato de cesio (428 mg, 1,31 mmoles) en dioxano (3 ml) a 160 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró aclarando con DCM. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gradiente (0-15 % de MeOH en DCM) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 17 %).

EJEMPLO 240. *N*⁴-(1*H*-Indol-4-il)-5-metil-*N*²-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CLVI)

CLVI

Se agitó una mezcla del producto intermedio **86** (27 mg, 0,05 mmoles) en 30 % de TFA/DCM (1 ml) durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones resultantes se concentraron a vacío para obtener la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color tostado (11 mg, 43 %).

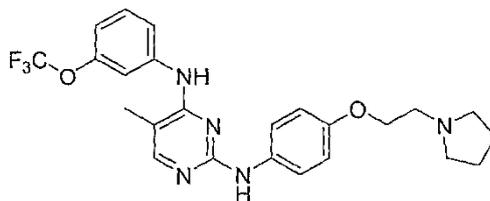
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,71-1,77 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,19-3,27 (m, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 6,34-6,37 (m, 1H), 6,64 (d a, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 7,14 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 9,85 (s a, 1H), 9,98 (s a, 1H), 11,27 (s, 1H).

EJEMPLO 241. 2-Cloro-*N*-(2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenilamino]pirimidin-5-il)-5(3-trifluorometilbenzoilamino)-benzamida (Compuesto CLVII)

CLVII

Se calentó una mezcla de 3-bromopiridina (379 mg, 2,4 mmoles), 4-amino-2-cloro-5-metilpirimidina (287 mg, 2,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmoles), Xantphos (23 mg, 0,04 mmoles) y carbonato de cesio (975 mg, 3,0 mmoles) en dioxano (15 ml) a reflujo durante 1 h bajo argón. El disolvente se eliminó y el residuo tras la purificación por HPLC dio un producto intermedio, 2-cloro-5-metil-*N*-(piridin-3-il)pirimidin-4-amina como un sólido amarillo (252 mg, 57 %). Para la segunda Buckwald, se calentó una mezcla de 2-cloro-5-metil-*N*-(piridin-3-il)pirimidin-4-amina (80 mg, 0,36 mmoles), 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencenamida (74 mg, 0,34 mmoles), Pd₂(dba)₃ (3,2 mg, 0,003 mmoles), Xantphos (4,2 mg, 0,007 mmoles) y carbonato de cesio (234 mg, 0,72 mmoles) en dioxano (5 ml) a reflujo durante 1 h bajo argón. La mezcla de reacción en bruto tras la purificación usando HPLC dio el compuesto del título como un sólido marrón claro (28 mg, 20 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,85-1,95 (m, 2H), 2,0-2,09 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,09-3,18 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 4,27 (dd, *J* = 5,2,4,7 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H), 8,08-8,15 (m, 1H), 8,45 (dd, *J* = 4,8, 1,4, 1H), 8,84, 9,75, 9,85, 10,24 (4 s a, 1H cada uno). EM (ES⁺): *m/z* 329 (M+H)⁺.

EJEMPLO 242. *N*²-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metil-*N*⁴-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto CLVIII)

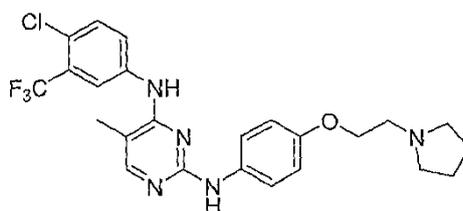
CLVIII

Se calentó una mezcla de 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benceno (241 mg, 1,0 mmol), 4-amino-2-cloro-5-metilpirimidina (143 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,01 mmol), Xantphos (14 mg, 0,02 mmoles) y carbonato de cesio (650 mg, 2,0 mmoles) en dioxano (15 ml) a reflujo durante 10 h bajo argón. El disolvente se eliminó y el residuo tras la

purificación por HPLC dio un producto intermedio, 2-cloro-5-metil-*N*-(piridin-3-il)pirimidin-4-amina, como un sólido marrón (260 mg, 85 %). Se calentó una mezcla de este producto intermedio (100 mg, 0,33 mmoles) y 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencenammina (67 mg, 0,33 mmoles) en ácido acético glacial (5 ml) a reflujo durante 3 h bajo argón. La mezcla de reacción en bruto tras la purificación usando HPLC dio el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg, 7 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,72 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,51-2,55 (m, 2H, superpuesto con el pico del disolvente), 2,75 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,25-3,34 (m, 2H, superpuesto con el pico del agua), 3,99 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,6, 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90, 8,31, 8,41, 8,84 (4 s, 1H cada uno). EM (ES⁺): *m/z* 474 (M+H)⁺.

10 **EJEMPLO 243. *N*-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-*N*'-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina (Compuesto CLIX)**



CLIX

Se calentó una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-(trifluorometil)benceno (259 mg, 1,0 mmol), 4-amino-2-cloro-5-metilpirimidina (143 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,01 mmol), Xantphos (14 mg, 0,02 mmoles) y carbonato de cesio (650 mg, 2,0 mmoles) en dioxano (15 ml) a reflujo durante 10 h bajo argón. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC dando un producto intermedio, 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina, como un sólido marrón (200 mg, 62 %). Se calentó una mezcla de este producto intermedio (161 mg, 0,5 mmoles) y 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencenammina (103 mg, 0,5 mmoles) en ácido acético glacial (5 ml) a reflujo durante 3 h bajo argón. La mezcla de reacción en bruto tras la purificación usando HPLC dio el compuesto del título como un sólido marrón (75 mg, 31 %).

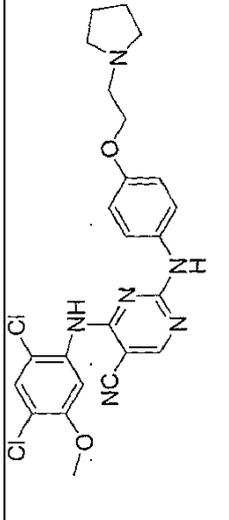
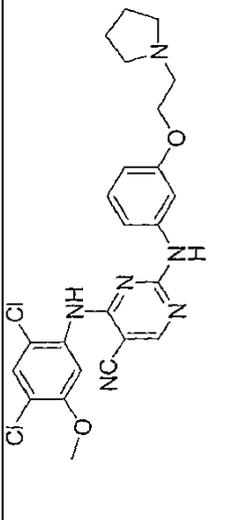
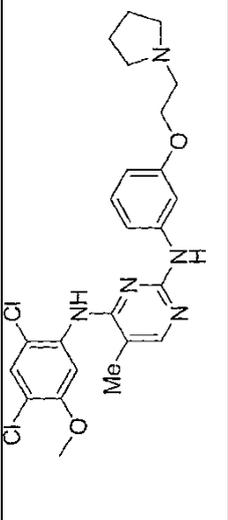
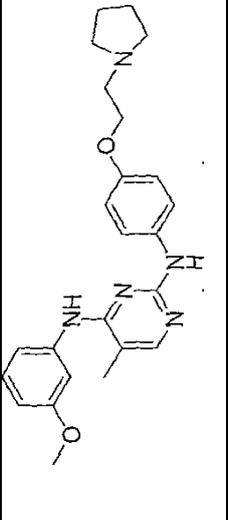
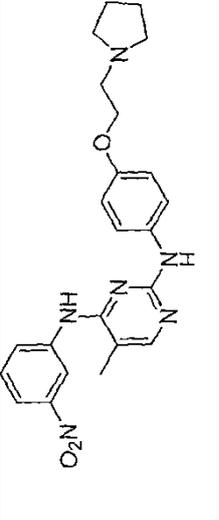
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,72 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,51-2,55 (m, 4H, superpuesto con disolvente pico), 2,75 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,0 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,60, 8,88 (2 s, 1H cada uno). EM (ES⁺): *m/z* 492 (M+H)⁺.

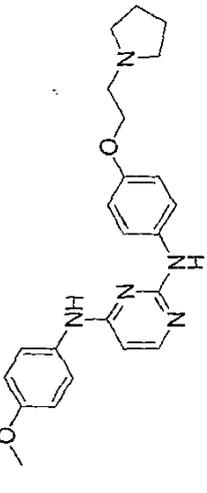
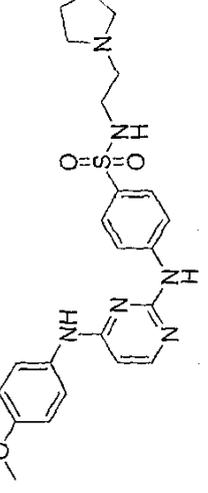
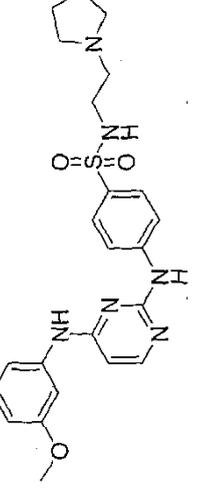
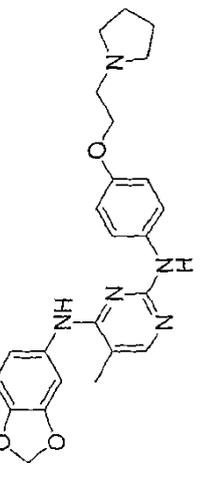
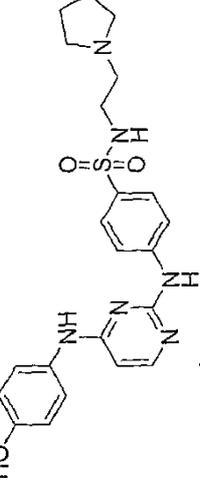
25 **EJEMPLO 244. Determinaciones de los valores de Cl₅₀ para la cinasa Jak2**

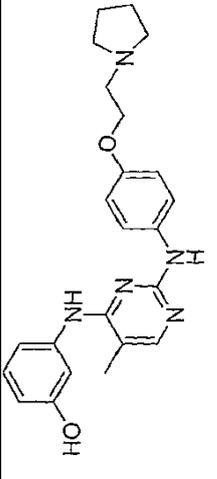
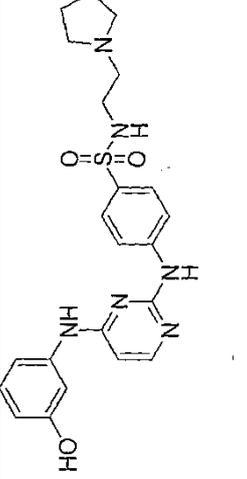
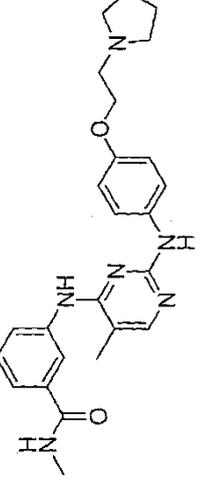
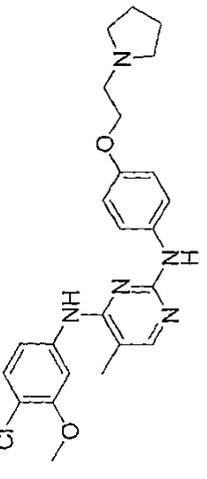
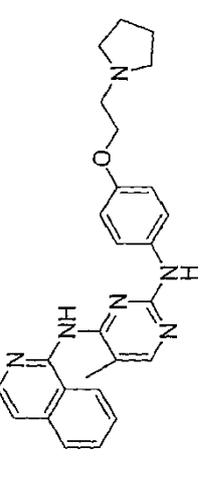
Se determinaron los valores de Cl₅₀ para los compuestos usando un ensayo de cinasa basado en luminiscencia con JAK2 recombinante obtenida de Upstate Cell Signaling Solutions. Se realizaron ensayos en paralelo en placas de 96 pocillos de fondo plano blancas (Nunc) a temperatura ambiente a un volumen final de 50 µl. Cada pocillo contuvo 40 µl de tampón que consiste en tampón Tris 40 mM, pH 7,4, que contiene MgCl₂ 50 mM, EGTA 800 µM, Triton X-100 350 µM, β-mercaptoetanol 2 mM, sustrato de péptido 100 µM (PDKtide; Upstate Cell Signaling Solutions) y una cantidad apropiada de JAK2 (75 - 25 ng/pocillo) de forma que el ensayo fue lineal durante 60 min. Las concentraciones finales de compuestos TargeGen para las determinaciones de los valores de Cl₅₀ oscilaron de 1000 a 0,01 µM añadiendo la cantidad apropiada de compuesto en 2,5 µl de DMSO; el DMSO presente en cada ensayo fue constante al 5 %. La reacción se inició mediante la adición de 10 µl de ATP a una concentración final de ensayo de 3 µM. Después de que la reacción hubiera avanzado durante 60 min, se añadieron 50 µl del reactivo Kinase-Glo (Promega) para terminar la reacción. Entonces se dejó que esta disolución avanzara durante 10 min adicionales para maximizar la reacción de luminiscencia.

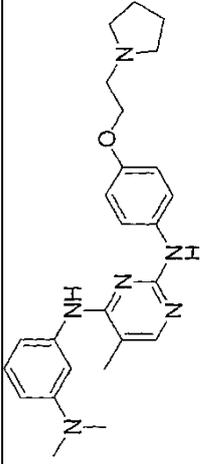
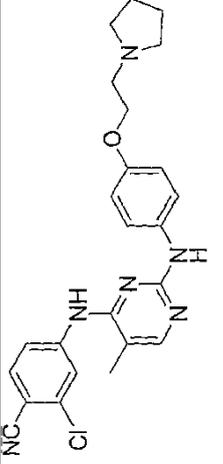
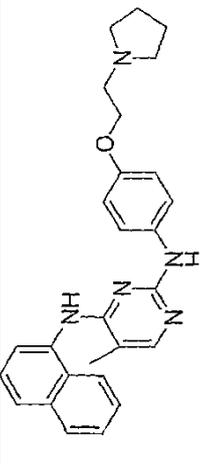
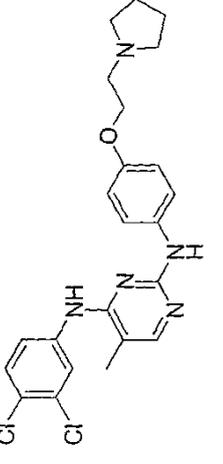
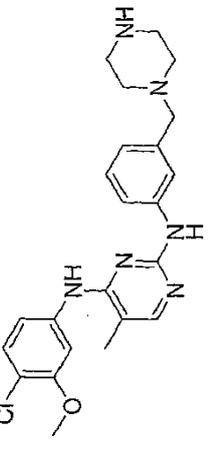
Entonces se midieron los valores usando un instrumento Ultra 384 (Tecan) establecido para las mediciones de luminosidad. También se realizaron dos reacciones de control: una reacción que no contiene compuesto y la segunda que ni contiene inhibidor ni sustrato de péptido. Los valores de Cl₅₀ se derivaron de datos experimentales usando las capacidades de ajuste de curva no lineal de Prism (Versión 4; GraphPad Software). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

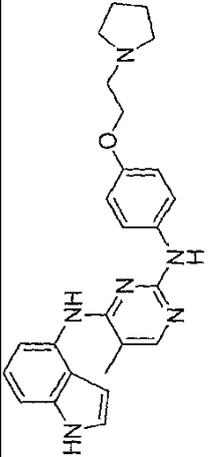
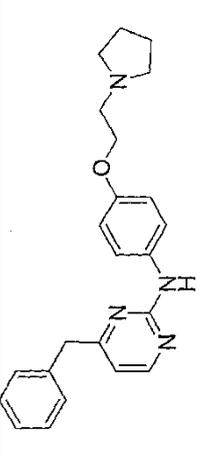
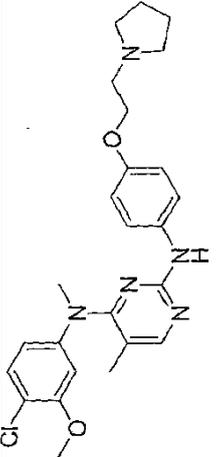
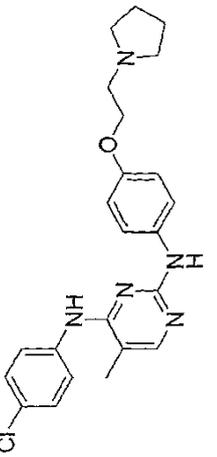
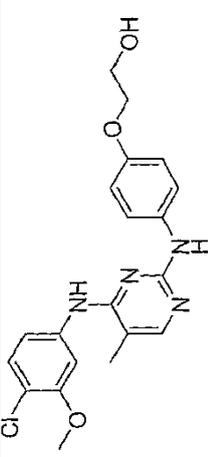
TABLA 1. Compuestos de la invención y sus valores de CI para la cinasa Jak2

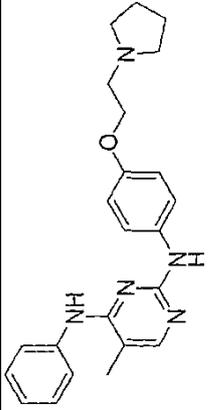
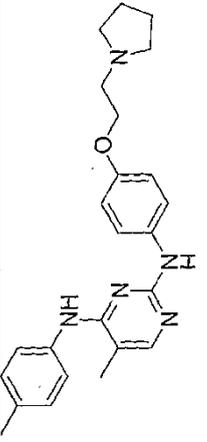
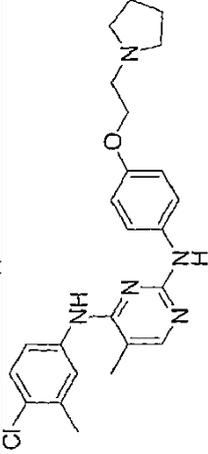
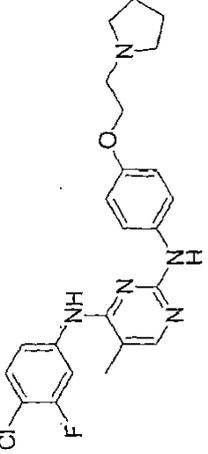
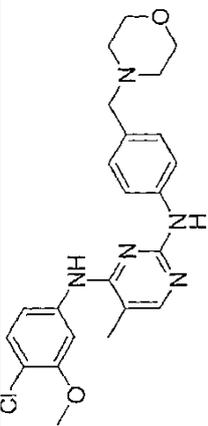
Estructura	Nombre	C ₅₀ de JAK2
	<p>4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo</p>	<p>6240</p>
	<p>4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo</p>	<p>10500</p>
	<p>N4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenil)-5-metil-N2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>2040</p>
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(3-metoxifenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>52,8</p>
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metil-N4-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>61,1</p>

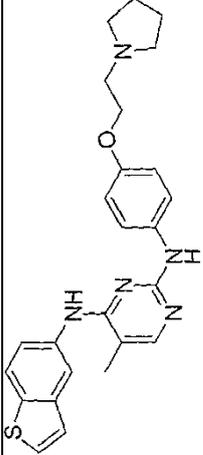
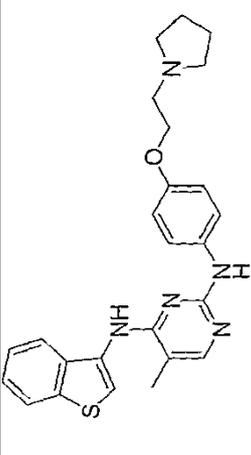
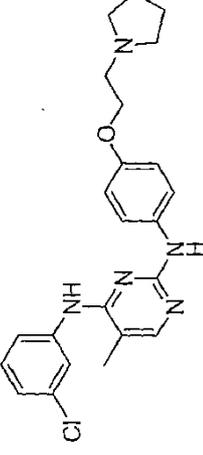
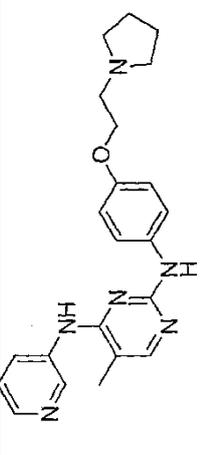
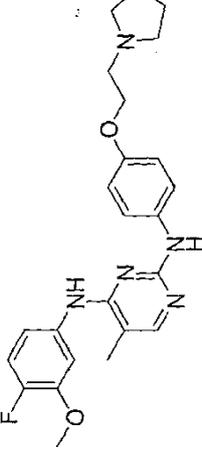
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>Trifluoroacetato de N4-(4-metoxi-fenil)-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>4330</p>
	<p>Trifluoroacetato de 4-[4-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida</p>	<p>10700</p>
	<p>Trifluoroacetato de 4-[4-(3-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida</p>	<p>638</p>
	<p>Trifluoroacetato de N4-benzol[1,3]dioxol-5-il-5-metil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>87,2</p>
	<p>4-[4-(4-Hidroxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida</p>	<p>9740</p>

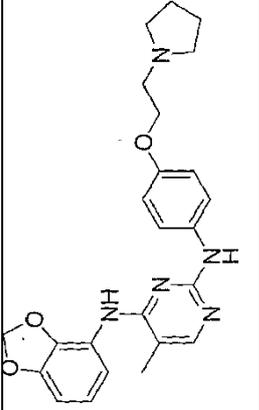
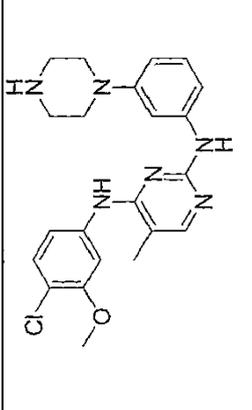
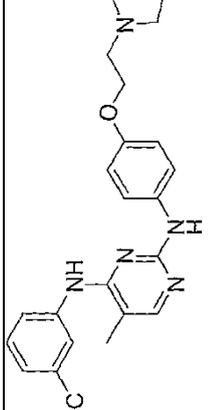
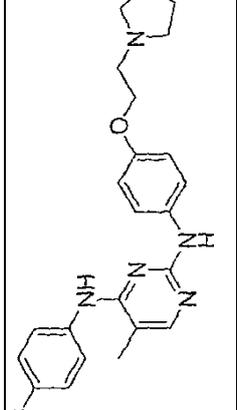
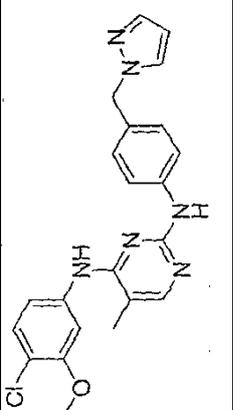
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>Clorhidrato de 3-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)fenol</p>	<p>203</p>
	<p>Trifluoroacetato de 4-[4-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida</p>	<p>3620</p>
	<p>N-Metil-3-{5-metil-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzamida</p>	<p>257</p>
	<p>N4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-5-metil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>7,96</p>
	<p>N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(isoquinolin-1-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>1050</p>

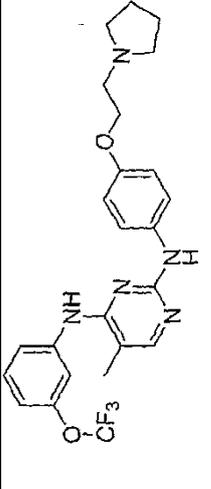
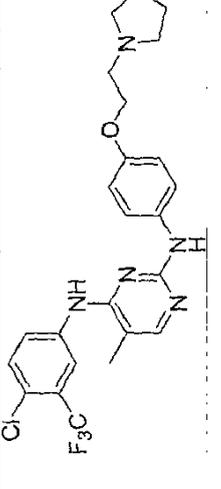
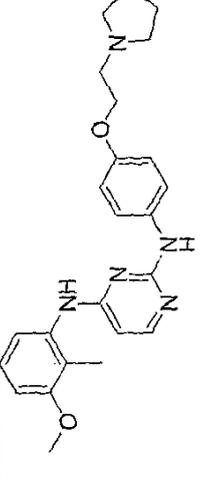
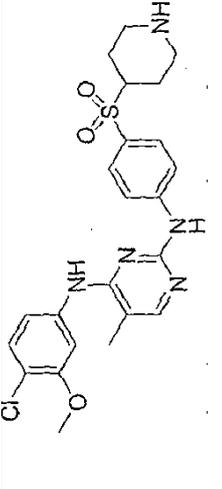
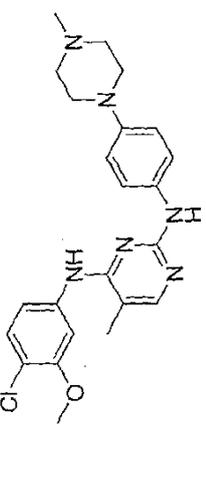
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N4-(3-Dimetilamino-fenil)-5-metil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>19,7</p>
	<p>Clorhidrato de 4-(2-(4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-clorobenzonitrilo</p>	<p>67,5</p>
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metil-N4-(naftalen-1-il)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>20</p>
	<p>N4-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>25,7</p>
	<p>N4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N2-(3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>15,8</p>

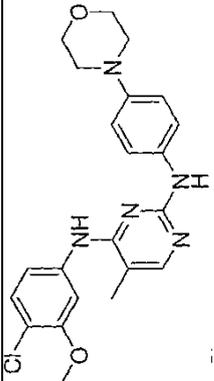
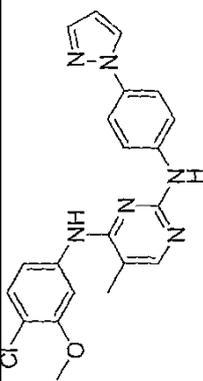
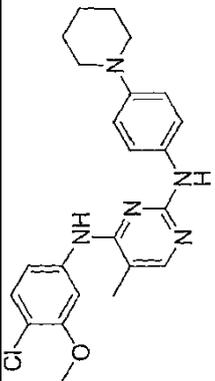
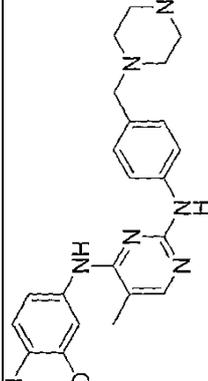
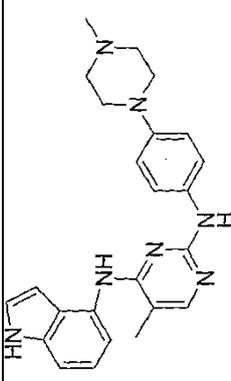
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(1H-indol-4-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>19,2</p>
	<p>N-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-4-bencilpirimidin-2-amina</p>	<p>702,0 00000</p>
	<p>Trifluoroacetato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-N4,5-dimetilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>4900</p>
	<p>Trifluoroacetato de N4-(4-cloro-fenil)-5-metil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>18,2</p>
	<p>2-[4-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil amino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-fenoxi]-etanol</p>	<p>9,14</p>

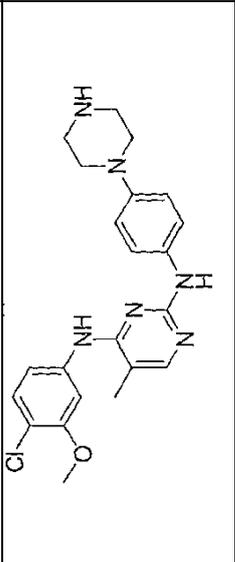
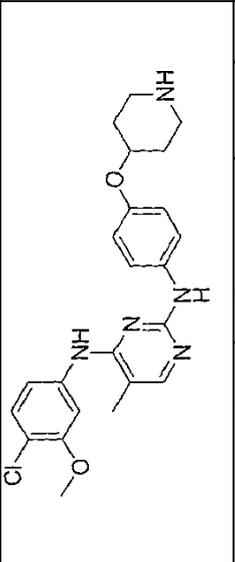
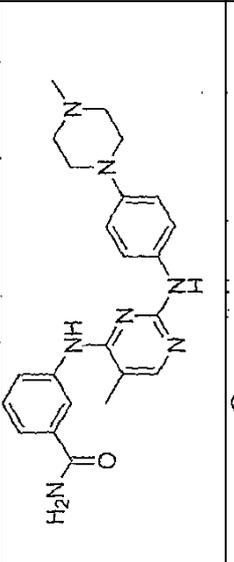
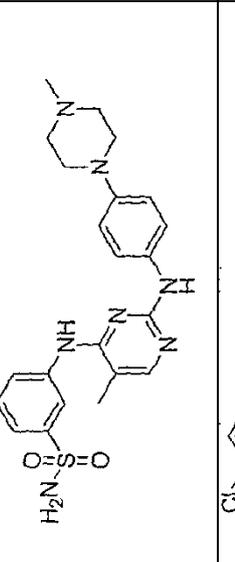
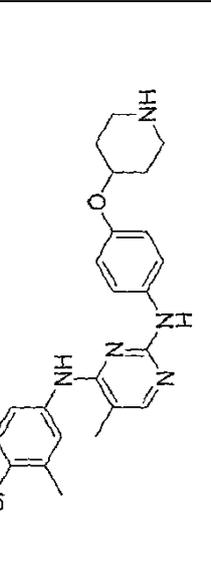
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>5-Metil-N4-fenil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>16,7</p>
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metil-N4-p-tolilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>35,7</p>
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(4-cloro-3-metilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>12,4</p>
	<p>N4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-5-metil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>40,1</p>
	<p>Trifluoroacetato de N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-metil-N2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>13,3</p>

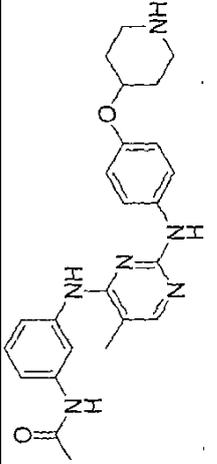
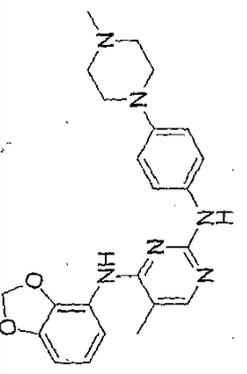
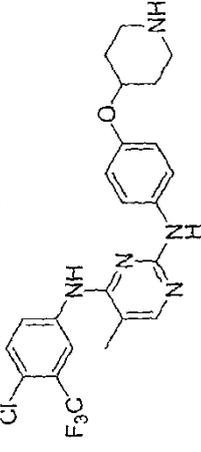
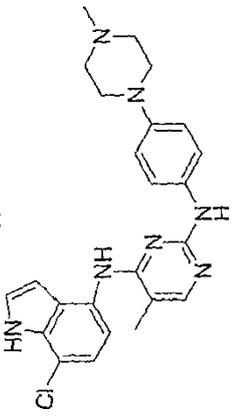
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N4-Benzo[b]tirofen-5-il-5-metil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>28,5</p>
	<p>N4-Benzo[b]tirofen-3-il-5-metil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>12,4</p>
	<p>N4-(3-Cloro-fenil)-5-metil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>20,8</p>
	<p>2-Cloro-N-[2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-5-il]-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-benzamida</p>	<p>304</p>
	<p>N4-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-5-metil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>14,8</p>

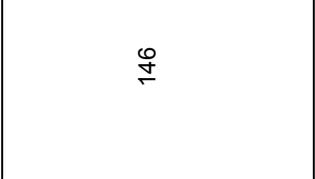
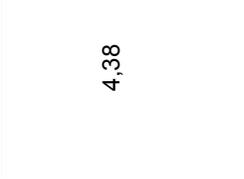
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N4-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-5-metil-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>16,9</p>
	<p>N4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-5-metil-N2-(3-piperazin-1-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>9,52</p>
	<p>N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(3-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>17,6</p>
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(4-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>39,8</p>
	<p>N4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N2-(4-pirazol-1-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>18,9</p>

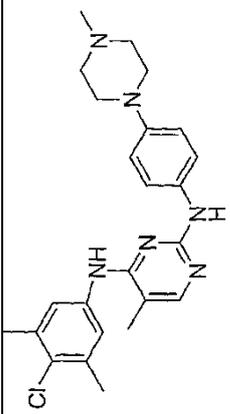
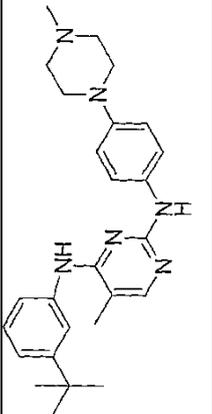
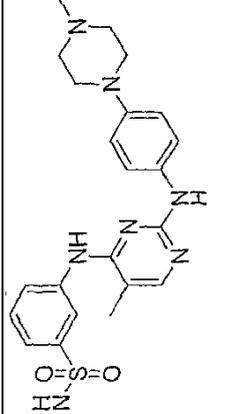
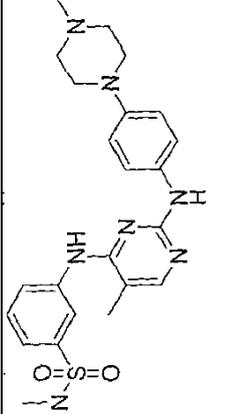
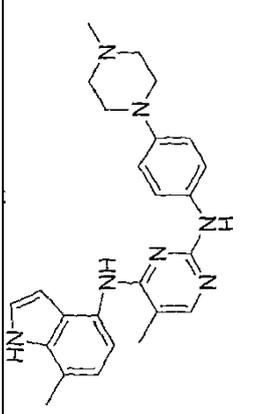
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-metil-N4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirimi dina-2,4-diamina</p>	<p>20,7</p>
	<p>N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>23,4</p>
	<p>N4-(3-Metoxi-2-metil-fenil)-N2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>371</p>
	<p>N4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-5-metil-N2-[4-(piperidin-4-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>13</p>
	<p>N4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>5,5</p>

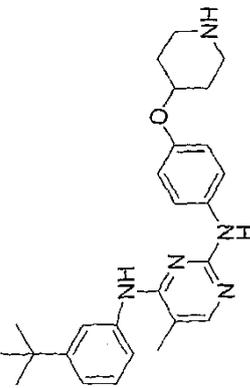
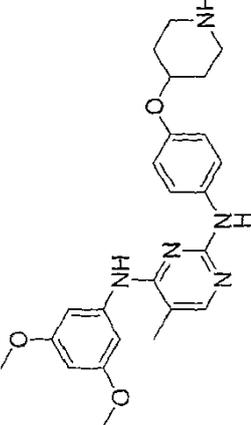
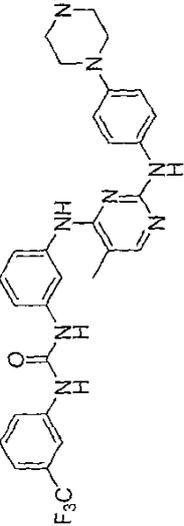
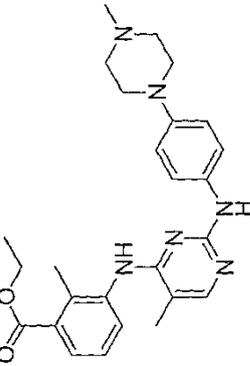
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-5-metil-N2-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>130</p>
	<p>Trifluoroacetato de N4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N2-(4-pirazol-1-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>35,3</p>
	<p>N4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-5-metil-N2-(4-piperidin-1-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>35,3</p>
	<p>N4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>12</p>
	<p>Clorhidrato de N4-(1H-indol-4-il)-5-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>9,53</p>

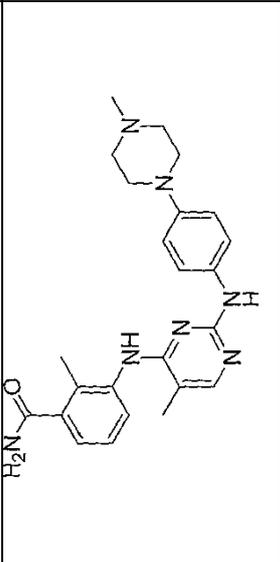
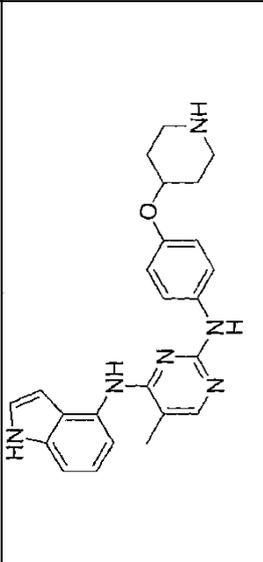
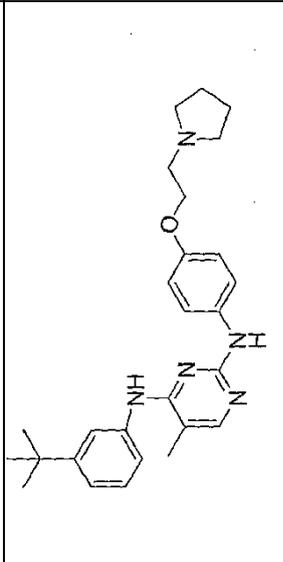
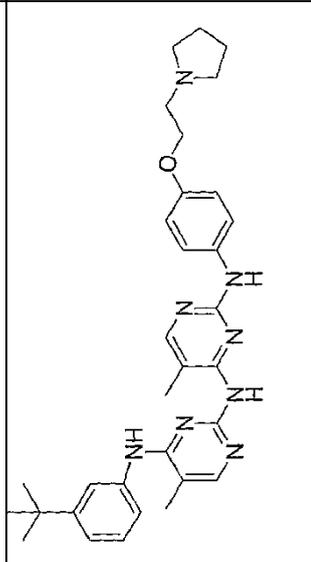
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N4-(4-Chloro-3-metoxifenil)-5-metil-N2-(4-piperazin-1-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>6,15</p>
	<p>N4-(4-Chloro-3-metoxifenil)-5-metil-N2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>4,14</p>
	<p>3-{5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzamida</p>	<p>23</p>
	<p>3-{5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida</p>	<p>13,6</p>
	<p>N4-(4-Chloro-3-metil-fenil)-5-metil-N2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>8,41</p>

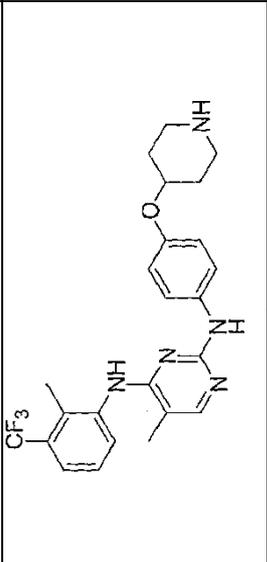
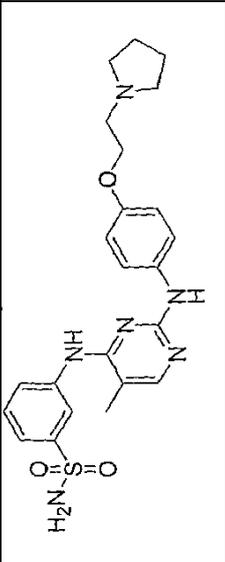
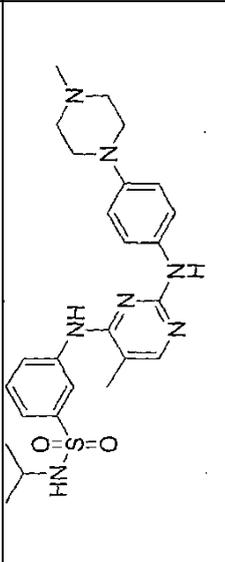
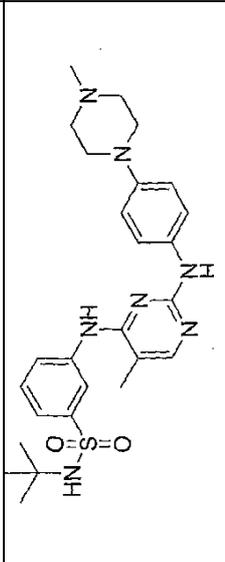
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N-(3-(5-Metil-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acetamida</p>	<p>137</p>
	<p>N4-Benzo[1,3]dioxol-4-il-5-metil-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>14,2</p>
	<p>N4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-N2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>11,4</p>
	<p>N4-(7-cloro-1H-indol-4-il)-5-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>5,36</p>

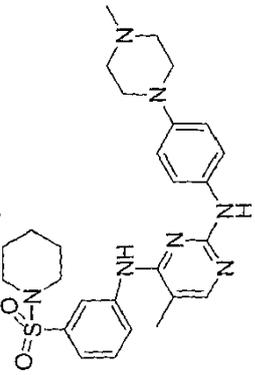
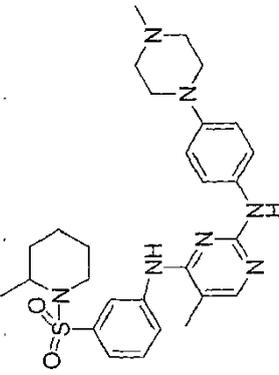
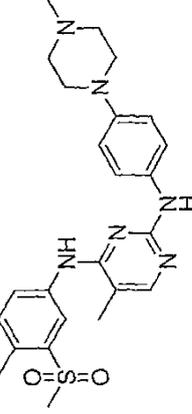
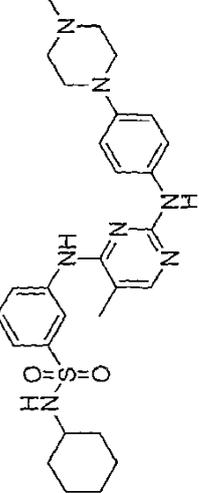
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N-(2-Metil-3-{5-metil-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acetamida</p>	<p>146</p>
	<p>Clorhidrato de 5-metil-N4-(2,3-dimetilfenil)-N2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>4,38</p>
	<p>Clorhidrato de 5-metil-N4-(3,5-dimetilfenil)-N2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>37,2</p>
	<p>1-(3-{5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-3-fenil-urea</p>	<p>63,6</p>

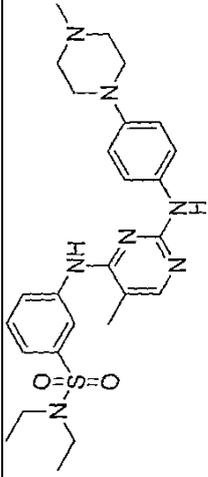
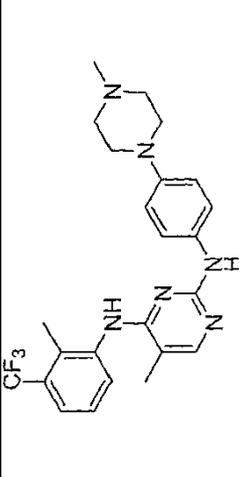
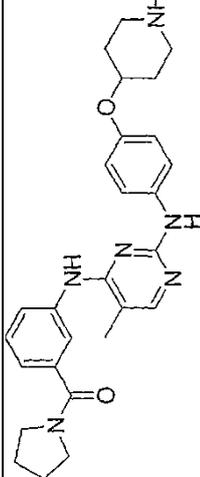
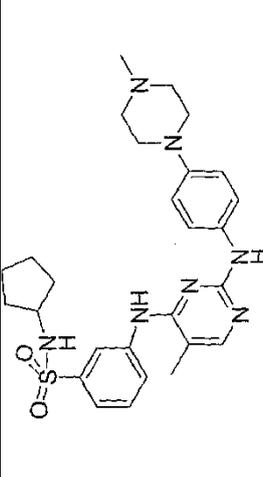
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>Clorhidrato de N4-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-5-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>38</p>
	<p>Clorhidrato de N4-(3-terc-butilfenil)-5-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>4,7</p>
	<p>N-Metil-3-(5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida</p>	<p>16,1</p>
	<p>N,N-Dimetil-3-(5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida</p>	<p>9,5</p>
	<p>Clorhidrato de 5-metil-N4-(7-metil-1H-indol-4-il)-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>3,84</p>

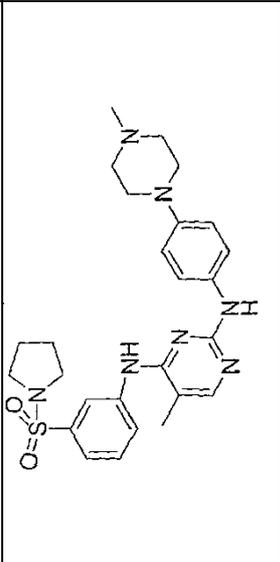
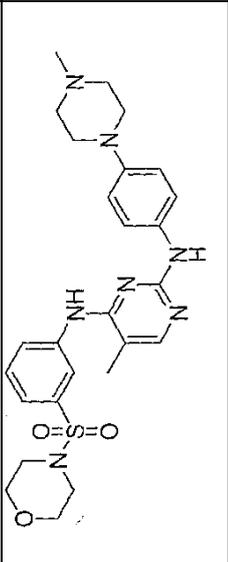
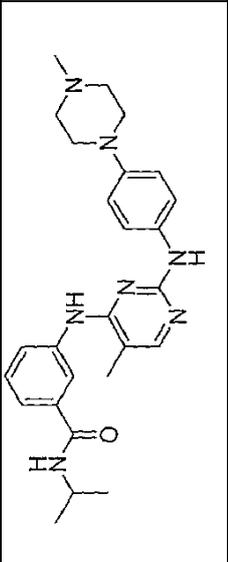
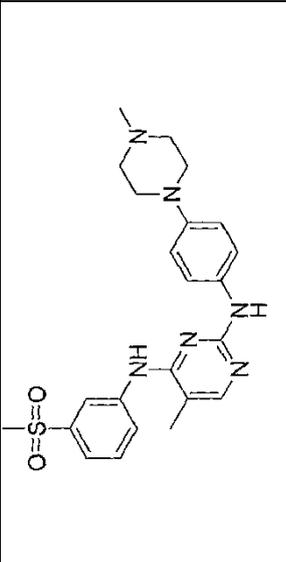
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>Clorhidrato de N4-(3-terc-butilfenil)-5-metil-N2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>2,73</p>
	<p>Trifluoroacetato de N4-(3,5-dimetoxifenil)-5-metil-N2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>137</p>
	<p>1-(3-{5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea</p>	<p>126</p>
	<p>Éster etílico del ácido 2-metil-3-[5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-benzoico</p>	<p>27,8</p>

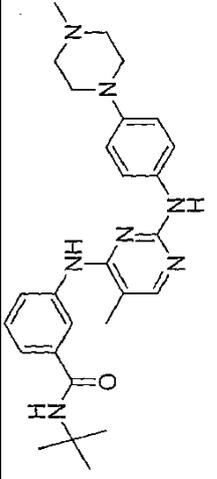
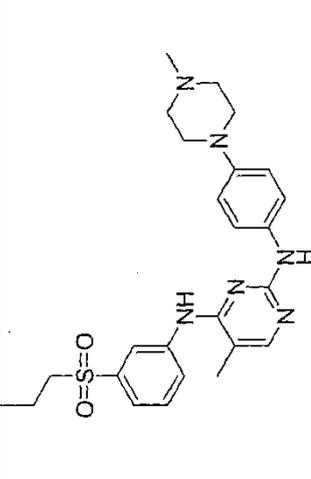
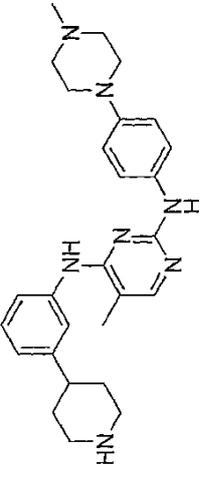
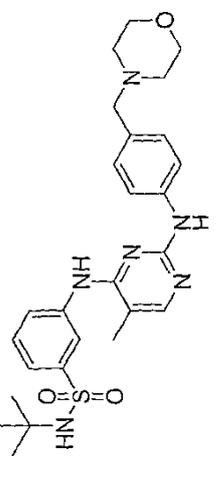
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>2-Metil-3-{5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzamida</p>	<p>26,2</p>
	<p>Sal del ácido trifluoroacético de N4-(1H-indol-4-il)-5-metil-N2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>4,27</p>
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(3-terc-butilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>6,71</p>
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(4-(3-terc-butilfenilamino)-5-metilpirimidin-2-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>153</p>

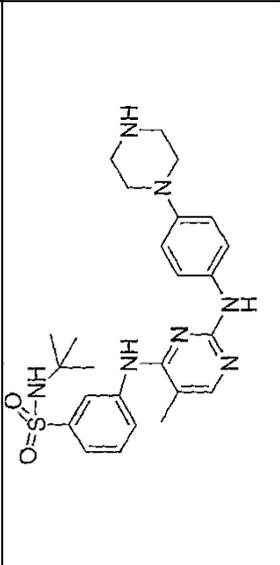
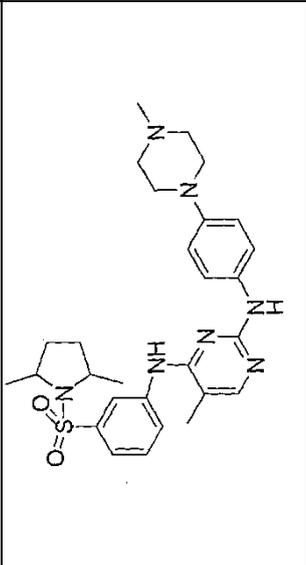
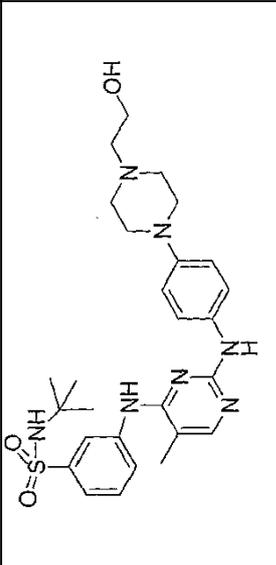
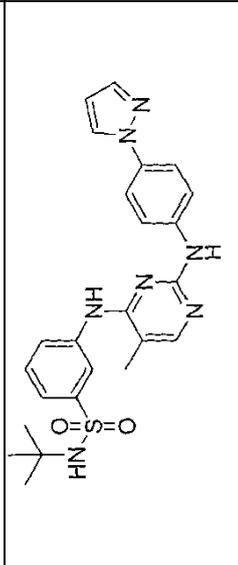
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>5-Metil-N4-(2-metil-3-trifluorometil-fenil)-N2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>52,9</p>
	<p>3-[5-Metil-2-[4-(2-pirrolidil-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>72,2</p>
	<p>N-Isopropil-3-[5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>11,8</p>
	<p>N-terc-Butil-3-[5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>6,06</p>

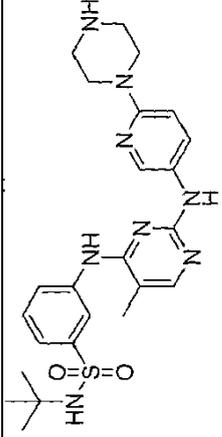
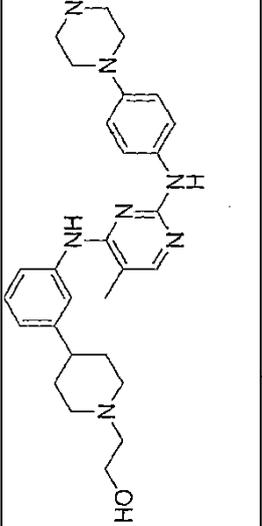
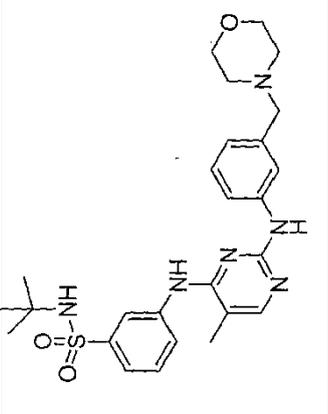
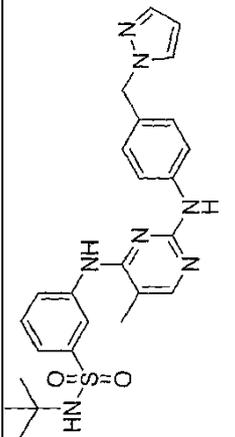
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>Clorhidrato de 5-metil-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N4-[3-(piperidin-1-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>24,8</p>
	<p>Clorhidrato de 5-metil-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N4-[3-(2-metil-piperidin-1-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>33,5</p>
	<p>N4-(3-Metanosulfonyl-4-metil-fenil)-5-metil-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>160</p>
	<p>N-Ciclohexil-3-[5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>39,4</p>

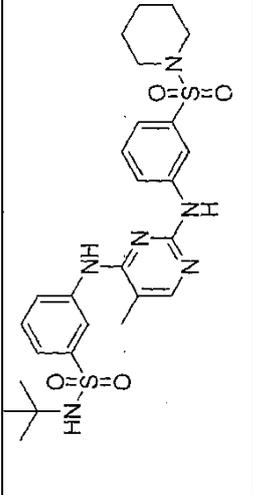
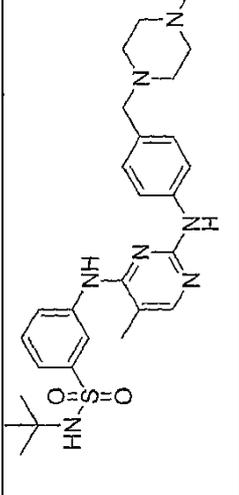
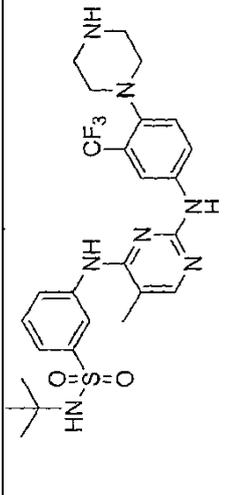
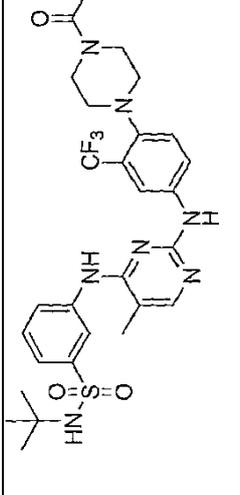
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N,N-Diethyl-3-((5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida</p>	<p>60,3</p>
	<p>Clorhidrato de N4-(3-(trifluorometil)-2-metilfenil)-5-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>87,1</p>
	<p>(3-(5-Metil-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona</p>	<p>113</p>
	<p>Clorhidrato de N-cicloptil-3-((5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida</p>	<p>19,8</p>

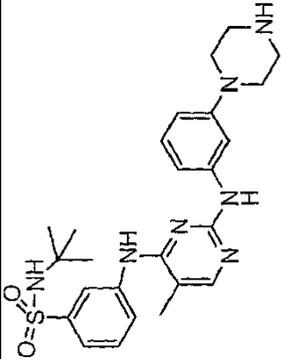
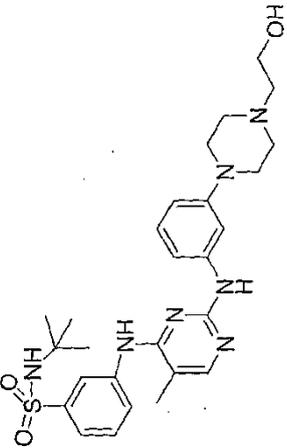
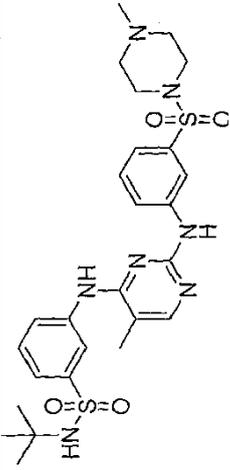
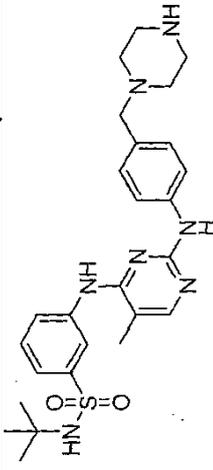
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>Clorhidrato de 5-metil-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N4-[3-(pirrolidin-1-sulfony)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>17,1</p>
	<p>5-Metil-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N4-[3-(morfolina-4-sulfony)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>20,7</p>
	<p>N-Isopropil-3-[5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-benzamida</p>	<p>541</p>
	<p>5-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N4-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>215</p>

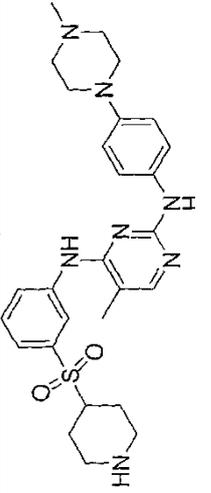
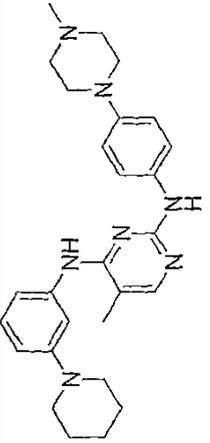
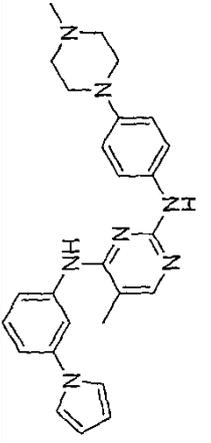
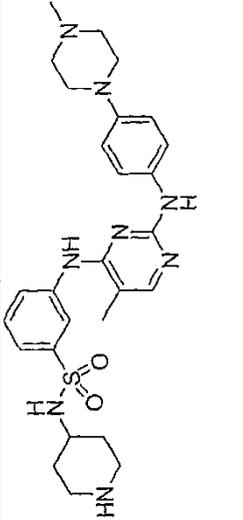
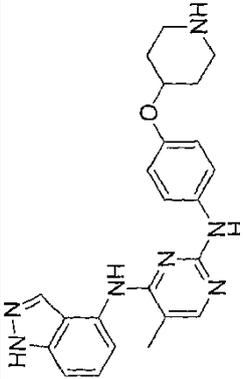
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N-terc-Butil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-benzamida</p>	<p>890</p>
	<p>5-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N4-(3-(propilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>8</p>
	<p>5-Metil-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N4-(3-piperidin-4-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>42,5</p>
	<p>N-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>12,5</p>

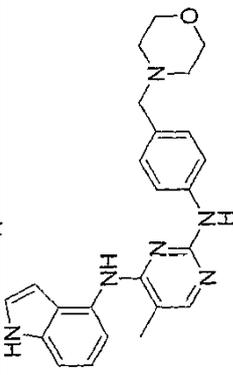
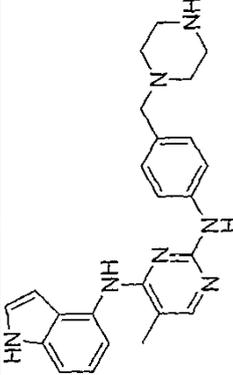
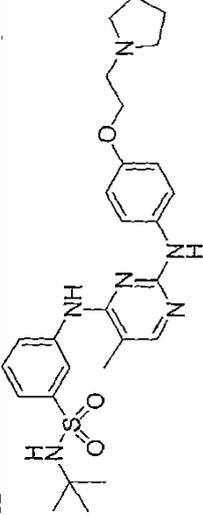
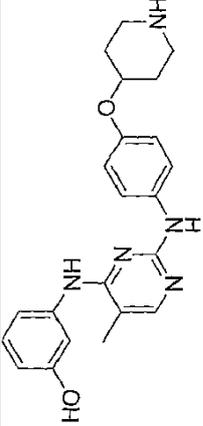
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>Clorhidrato de N-terc-butil-3-[5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>7,59</p>
	<p>Clorhidrato de N4-[3-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>18,8</p>
	<p>Clorhidrato de N-terc-butil-3-(2-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida</p>	<p>7,09</p>
	<p>N-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>19</p>

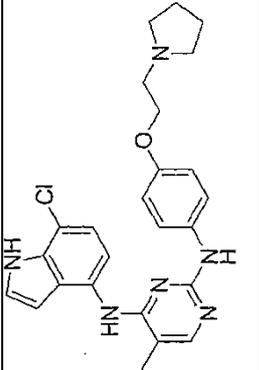
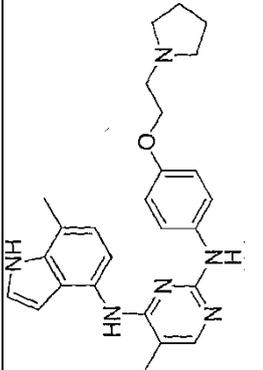
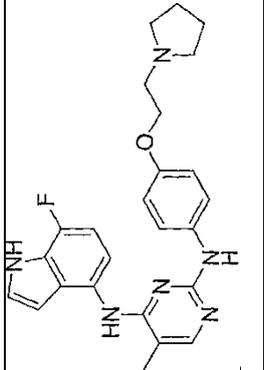
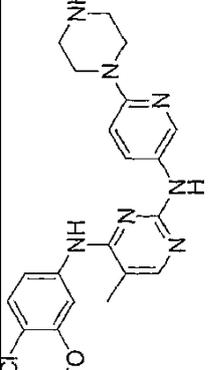
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N-terc-Butil-3-[5-metil-2-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il-amino)-pirimidin-4-il-amino]-bencenosulfonamida</p>	<p>10</p>
	<p>2-[4-(3-(5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il-amino)-fenil)-piperidin-1-il]-etanol</p>	<p>8,46</p>
	<p>N-terc-Butil-3-[5-metil-2-(3-morfolin-4-il-metil-fenil-amino)-pirimidin-4-il-amino]-bencenosulfonamida</p>	<p>7,06</p>
	<p>N-terc-Butil-3-[5-metil-2-(4-pirazol-1-il-metil-fenil-amino)-pirimidin-4-il-amino]-bencenosulfonamida</p>	<p>18,6</p>

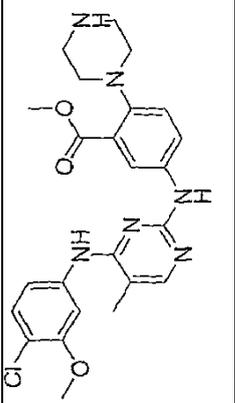
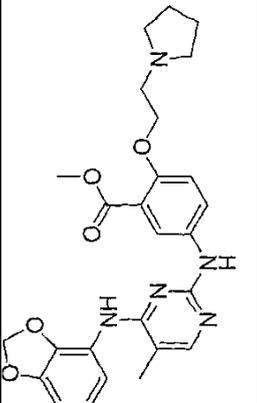
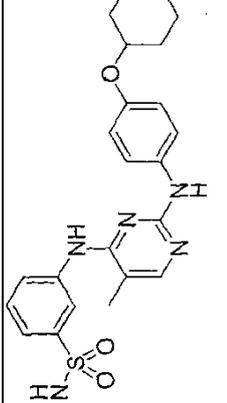
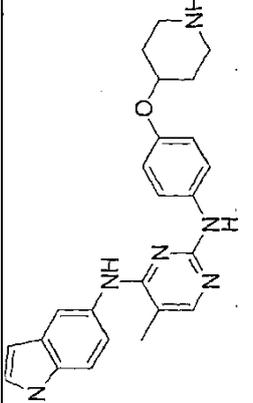
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N-tert-Butil-3-[(5-metil-2-[[3-(piperidin-1-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	316
	<p>N-tert-butil-3-[(5-metil-2-((4-[4-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)amino)pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida</p>	29,8
	<p>N-tert-butil-3-[(5-metil-2-[[4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-il]amino]bencenosulfonamida</p>	22,5
	<p>3-[(2-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenilamino]-5-metil]pirimidin-4-il]amino)-N-tert-butilbencenosulfonamida</p>	35,7

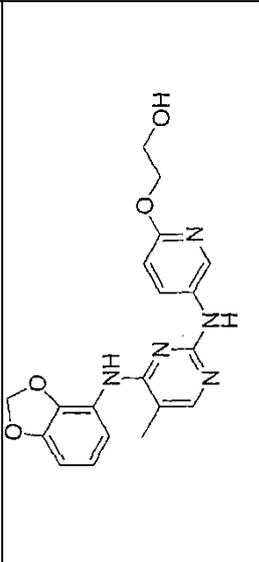
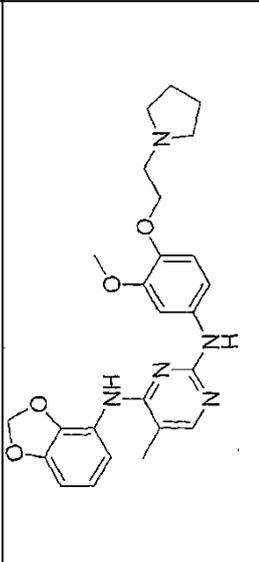
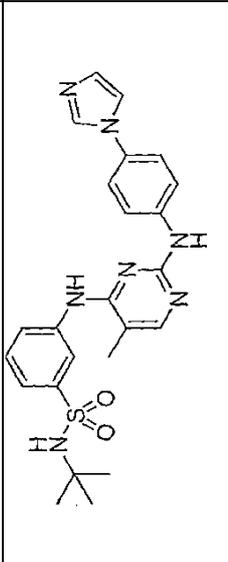
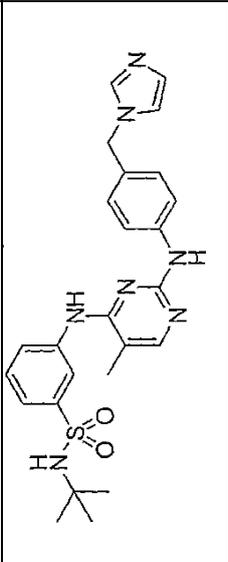
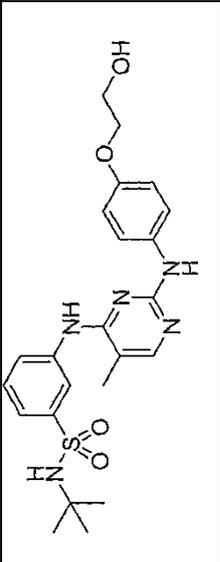
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>Clorhidrato de N-terc-butil-3-[(5-metil-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>18</p>
	<p>Clorhidrato de N-terc-butil-3-(2-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-[5-metil-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>40,5</p>
	<p>N-terc-butil-3-[(5-metil-2-({3-[4-metilpiperazin-1-il]sulfonil}fenil)amino)pirimidin-4-ilamino]bencenosulfonamida</p>	<p>650</p>
	<p>N-terc-butil-3-[(5-metil-2-([4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]amino)pirimidin-4-ilamino]bencenosulfonamida</p>	<p>4,6</p>

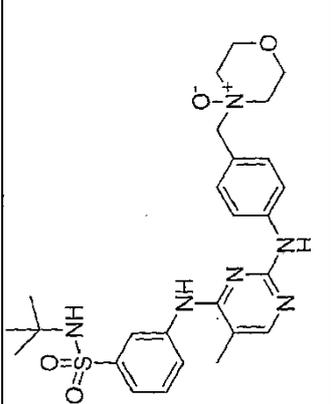
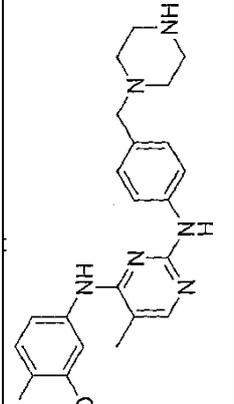
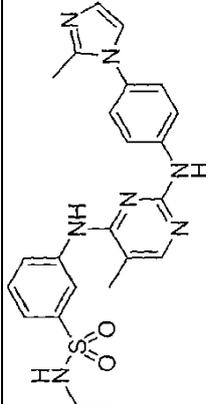
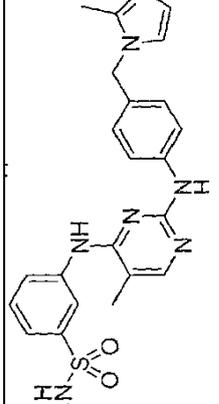
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>5-Metil-N2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N4-[3-(piperidin-4-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>198</p>
	<p>5-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N4-(3-(piperidin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>46,3</p>
	<p>N4-(3-(1H-pirrol-1-il)fenil)-5-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>33,8</p>
	<p>3-{5-Metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-piperidin-4-il-il-bencenosulfonamida</p>	<p>543</p>
	<p>Clorhidrato de N4-(1H-indazol-4-il)-5-metil-N2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	

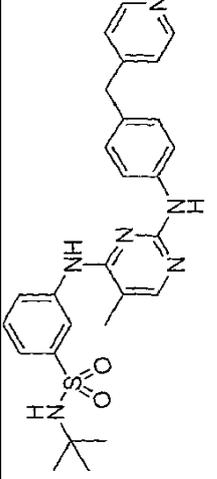
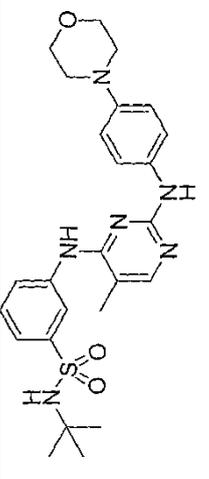
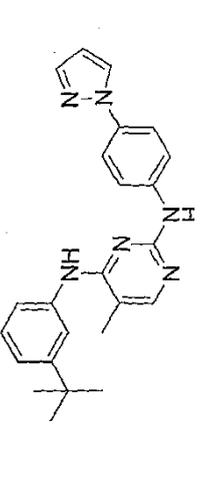
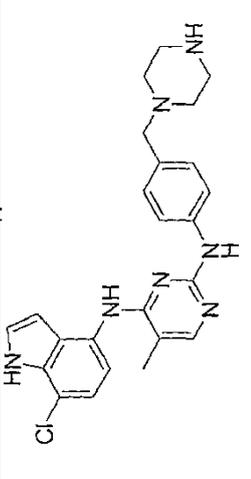
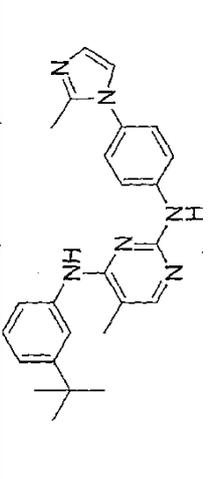
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N4-(1H-Indol-4-il)-5-metil-N2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>7,42</p>
	<p>N4-(1H-Indol-4-il)-5-metil-N2-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>10,1</p>
	<p>N-terc-Butil-3-{5-metil-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida</p>	<p>12,5</p>
	<p>3-(2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)fenol</p>	<p>51,9</p>

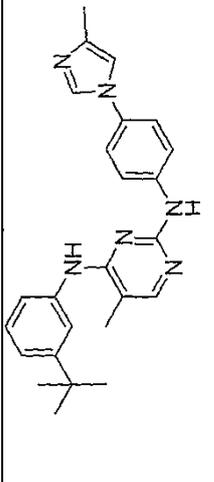
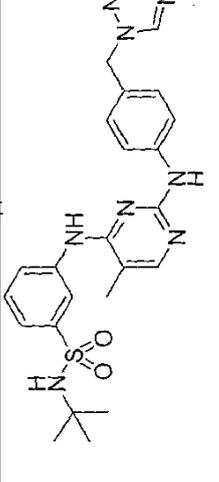
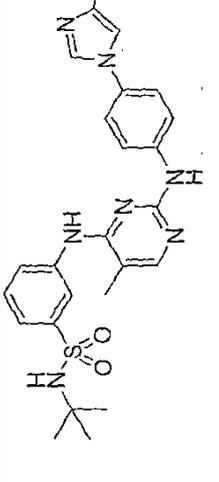
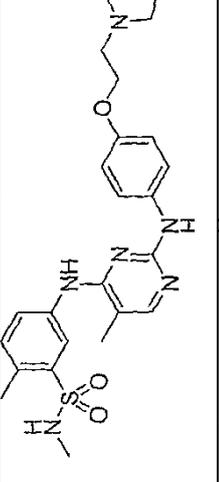
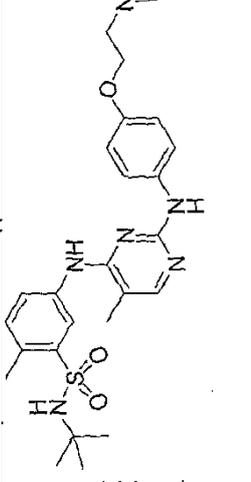
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(7-cloro-1H-indol-4-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>1,16</p>
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(7-metil-1H-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>6,98</p>
	<p>Clorhidrato de N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>9,28</p>
	<p>N4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-5-metil-N2-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>12,1</p>

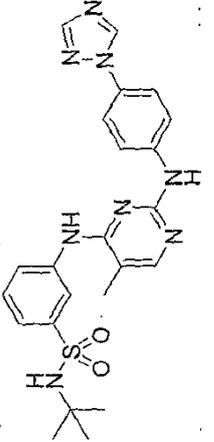
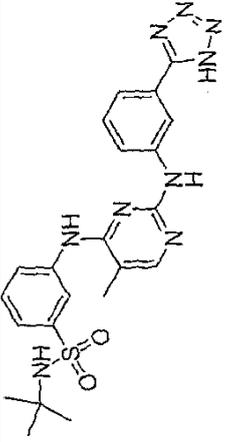
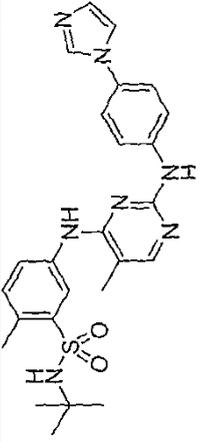
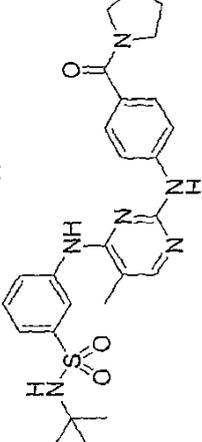
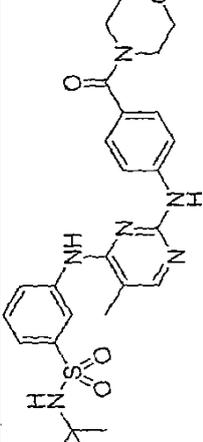
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>Éster metílico del ácido 5-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-2-piperazin-1-il-benzoico</p>	<p>5,12</p>
	<p>Éster metílico del ácido 5-[4-(benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico</p>	<p>16,4</p>
	<p>N-terc-Butil-3-(5-metil-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida</p>	<p>7,3</p>
	<p>N4-(1H-Indol-5-il)-5-metil-N2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>	

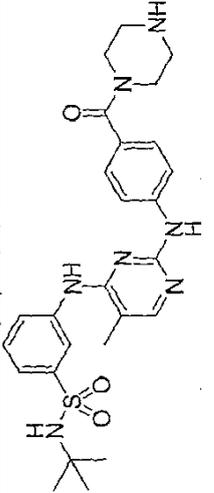
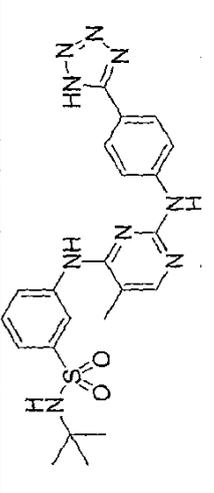
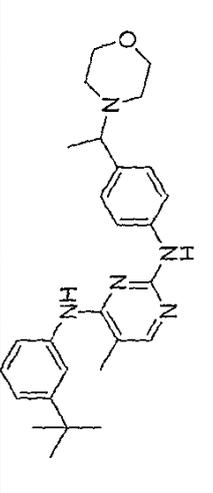
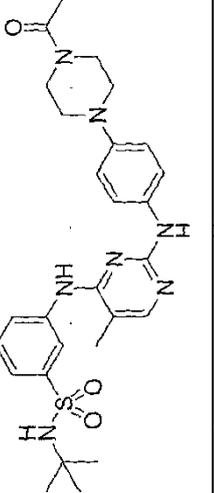
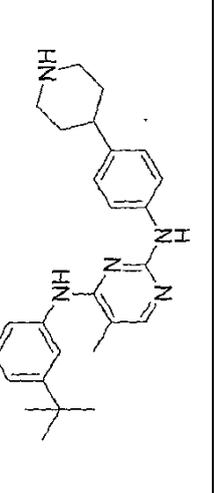
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>2-{5-[4-(Benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5-metil-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-iloxi}-etanol</p>	<p>116</p>
	<p>N4-Benzo[1,3]dioxol-4-il-N2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>9,34</p>
	<p>N-terc-Butil-3-[2-(4-imidazol-1-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>12,3</p>
	<p>N-terc-Butil-3-[2-(4-imidazol-1-il-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>8,42</p>
	<p>N-terc-Butil-3-[2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>20,3</p>

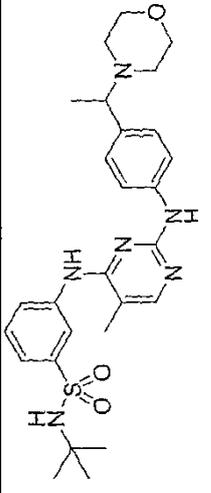
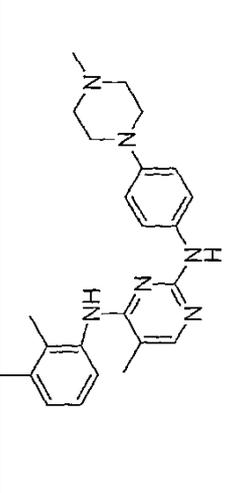
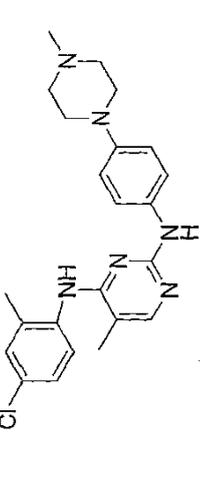
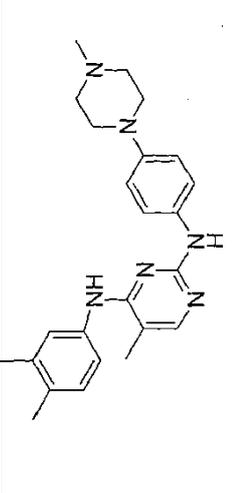
Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	N-tert-Butil-3-{5-metil-2-[4-(4-oxi-morfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida	48,6
	N4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-N2-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-pirimidin-2,4-diamina	15,2
	N-tert-Butil-3-{5-metil-2-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida	34,3
	N-tert-Butil-3-{5-etil-2-[4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida	21,9

Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N-tert-Butil-3-[5-metil-2-(4-piridin-4-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>80,7</p>
	<p>N-tert-Butil-3-[5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>12,1</p>
	<p>N2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-(3-terc-butilfenil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina</p>	<p>151</p>
	<p>Clorhidrato de N4-(7-cloro-1H-indol-4-il)-5-metil-N2-(4-(piperazin-1-il)metil)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>694</p>
	<p>Clorhidrato de N4-(3-terc-butilfenil)-5-metil-N2-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina</p>	<p>38,4</p>

Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	Clorhidrato de N4-(3-terc-butifenil)-5-metil-N2-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina	94,1
	N-terc-butil-1-3-[5-metil-2-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida	35,4
	N-terc-Butil-3-[5-metil-2-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida	41,7
	2,N-Dimetil-5-(5-metil-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida	127
	N-terc-Butil-2-metil-5-(5-metil-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida	44,4

Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	<p>N-tert-Butil-3-[5-metil-2-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>41,4</p>
	<p>N-tert-Butil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>55,9</p>
	<p>N-tert-Butil-5-[2-(4-imidazol-1-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-bencenosulfonamida</p>	<p>88,2</p>
	<p>N-tert-Butil-3-[5-metil-2-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>33,5</p>
	<p>N-tert-Butil-3-[5-metil-2-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida</p>	<p>32,9</p>

Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	N-tert-Butil-3-{5-metil-2-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida	69
	N-tert-Butil-3-{5-metil-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida	96,7
	Clorhidrato de N4-(3-terc-butilfenil)-5-metil-N2-(4-(1-morfolinoetil)-fenil)pirimidin-2,4-diamina	19,9
	3-{2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-N-terc-butil-bencenosulfonamida	18,6
	Clorhidrato de N4-(3-terc-butilfenil)-5-metil-N2-(4-(piperidin-4-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina	20,9

Estructura	Nombre	C ₁₅₀ de JAK2
	N-terc-Butil-3-{5-metil-2-[4-(1-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonamida	29,7
	Clorhidrato de 5-metil-N4-(2,3-dimetilfenil)-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina	16
	Clorhidrato de N4-(4-cloro-2-metilfenil)-5-metil-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina	15,9
	Clorhidrato de 5-metil-N4-(3,4-dimetilfenil)-N2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina	16,6

EJEMPLO 245. Determinación de la eficacia de compuestos seleccionados

HEL, CTLL-2 y fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) fueron de la Colección Americana de Cultivos de Tejido, Rockville, MD. Se obtuvieron células BaF/3 de DKFZ Cancer Research Center (Heidelberg, Alemania).

5 Las células BaF/3, HEL y NHDF se cultivaron en medio RPMI 1640 (Gibco BRL, Gaithersburg, MD) complementado con penicilina, estreptomycin, L-glutamina y 10 % de suero bovino fetal (FBS). Las células CTLL-2 se cultivaron en el mismo medio complementado adicionalmente con 20 U/ml de IL-2 recombinante (Hoffmann-LaRoche, Nutley, NJ). El plásmido que contiene la secuencia codificante de JAK2 humana se compró de Invitrogen (Madison, WI). Se generó ADNc de JAK2^{V617F} usando mutagénesis dirigida al sitio para introducir la mutación V617F dentro de la secuencia codificante de JAK2 humana, seguido de verificación usando secuenciación bidireccional. Este ADNc se subclonó posteriormente en un vector retroviral y se transdujo dentro de células BaF/3. Se seleccionaron células BaF/3 permanentemente transducidas que expresan JAK2^{V617F} y se mantuvieron con 1 mg/ml de G418. Se introdujo GFP dentro de estas células por transducción lentiviral usando pLenti6-GFP (Invitrogen), seguido de selección con blasticidina y confirmación de la expresión de GFP usando análisis de FACs.

15 Se realizó el ensayo de proliferación celular usando el kit de proliferación de células XTT según las instrucciones del fabricante (Roche, Alameda, CA). En resumen, se sembraron aproximadamente $2,5 \times 10^3$ células por triplicado en pocillos de placas de microtitulación en 100 μ l de medio de crecimiento RPMI más diversas dosis de XLV. Después de 72 horas de incubación se añadieron veinte microlitros de XTT a los pocillos y se dejaron incubar durante 4-6 horas. El producto de formazano coloreado que se forma se midió espectrofotométricamente usando el espectrofotómetro Vmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a 450 nm con corrección a 650 nm. Los valores de CI_{50} se determinaron usando el software GraphPad Prism 4.0 (San Diego, CA), para lo cual los valores de DO se representaron en el eje y (escala lineal) y la concentración (mM) en el eje x (escala logarítmica). Los datos se sometieron a un análisis de ajuste de regresión no lineal y se determinaron los valores de CI_{50} como la concentración que inhibió la proliferación el 50 %.

CE_{50} de proliferación:

25 HEL - 270 nM

Baf3:JAK2V617F - 297 nM

Datos de control: Proliferación dependiente de JAK3 inducida por IL-2 - 3395 nM

Datos de control: Control por fibroblastos dérmicos humanos normales - 6487 nM

Ensayos de apoptosis

30 Se trataron células BaF/3-JAK^{V617F} cultivadas en medio de crecimiento (RPMI, 10 % de FBS, 1 mg/ml de G418 y 10 μ g/ml de blasticidina) con XLV a 1, 3 y 10 μ M durante 24 h. Tras la recogida de las células por centrifugación a 890 RCF (fuerza de centrifugación relativa) durante 5 min, se aisló ADN genómico de los sedimentos de células usando un kit de aislamiento de ADN (Puregen, Chino, CA). Se sometieron 5 μ g de ADN genómico de cada muestra a electroforesis en gel de agarosa al 1,2 % para detectar la fragmentación de ADN genómico (ensayo de fragmentación de ADN). Como control, fibroblastos dérmicos humanos normales adherentes (NHDF) cultivados en medio de crecimiento (Cambrex, Walkersville, MD) al 60 % de confluencia se trataron con XLV como se ha descrito anteriormente. Tras 2 lavados con PBS helado, se aisló ADN genómico de las células NHDF para electroforesis en gel de agarosa.

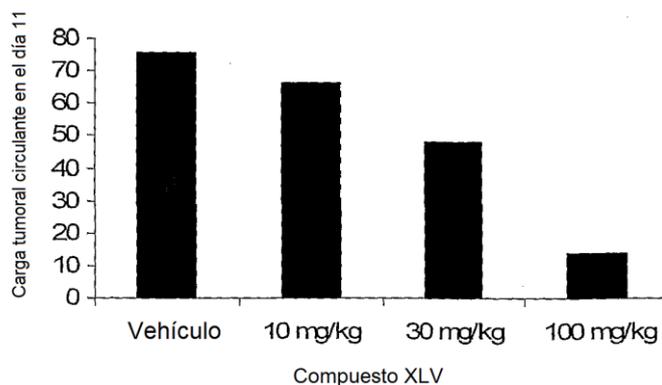
Inmunotransferencia

40 Se centrifugaron BaF/3-JAK^{V617F} tratadas con XLV o control de vehículo, se lavaron 2X con PBS frío en hielo y se lisaron usando tampón RIPA. La concentración de proteína se determinó usando el método BCA (Pierce, Rockford, IL) y 100 μ g de proteína celular total de cada muestra en 1X tampón Laemmli se sometieron a análisis de transferencia Western. La transferencia de proteína se sondó con un anti-fosfo-STAT5 (Tyr694/699) (Upstate Biotechnology, Charlottesville, VA), posteriormente se desprendió y se volvió a sondar con un anticuerpo anti-STAT5 (Cell Signaling Technology, Danvers, MA). La proteína fosfo-STAT5 o STAT5 se visualizó por el método de quimioluminiscencia potenciada (Pierce). Se hicieron estudios de señalización *in vivo* de un modo similar. Brevemente, en el día 11 después de la inyección de células, los animales se dosificaron por vía oral con tanto vehículo como 100 mg/kg de XLV. Se recogieron los bazo 7 h después de la dosificación y rápidamente se homogeneizaron en una máquina FastPrep (Qbiogen, Irvine, CA). Se sometieron 100 μ g de cada homogeneizado de bazo a análisis de transferencia Western. La transferencia de proteína se sondó con un anti-fosfo-STAT5 (Tyr694/699) y posteriormente con un anticuerpo anti-STAT5 y se visualizó por el método de quimioluminiscencia potenciada.

Análisis de FACs de carga tumoral circulante

5 En el día 11 después de la inyección de la suspensión de células BaF/3-JAK2^{V617F}, se recogió 1 ml de sangre por un método de hemorragia cardíaca terminal de un ratón que recibió vehículo, además, se recogieron 0,1 ml de sangre por un método de recogida retro-orbital no letal de 10 ratones de cada uno de los tres grupos dosificados con 10, 30 o 100 mg/kg de XLV y se reunieron juntos dentro de los grupos de dosis. Se aislaron células mono-nucleadas de sangre por un método de centrifugación en amortiguador de Ficoll (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (600 RCF y 30 min). Las células aisladas se sometieron a análisis de FACS para determinar el porcentaje de células BaF/3:JAK2^{V617F} positivas para GFP. Los resultados se muestran en la siguiente gráfica.

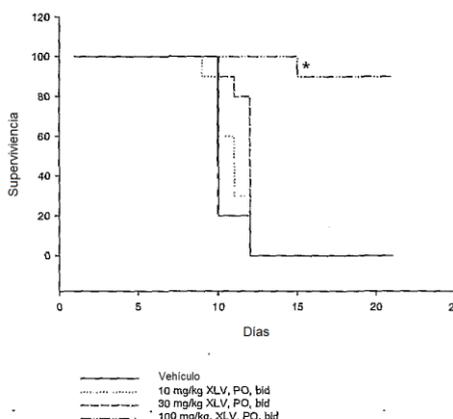
XLV administrado por vía oral reduce el número de células tumorales JAK2^{V617F} de una manera dependiente de la dosis



10 **Modelo de tumor circulante**

Se inyectaron por vía intravenosa ratones SCID con células BaF/3 que expresan JAK2^{V617F} y GFP. XLV se dosificó por vía oral a las dosis indicadas empezando 3 días después de la infusión y terminando 20 días después de la infusión. En el día 11 se recogió sangre de animales en cada grupo y se sometieron a análisis de FACs para determinar el porcentaje de células circulantes que fueron positivas para GFP. En un estudio paralelo, los animales se trataron como se ha descrito anteriormente, con la excepción de que se administraron con una dosis única de 100 mg/kg de fármaco en el día 11, seguido 4 horas después por el sacrificio y análisis de la fosforilación de STAT5 en el bazo agrandado portador del tumor. Los resultados se muestran en la siguiente gráfica.

Datos del estudio in vivo de XLV que usan un modelo de tumor circulante



*Muerte debida a aspiración de la tráquea durante la alimentación por sonda nasogástrica oral

Fármaco administrado por vía oral bid empezando en el día 3 después de la inyección tumoral

Exposición ocular y datos de eficacia

20 Datos de exposición de compuestos al 0,1 % mediante administración de gotas al ojo:

En la dosificación tópica de compuestos formulados como dosis al 0,1 % en 0,2 % de tiloxapol/1 % de HPMC/4 % de manitol, los niveles de exposición encontrados en la parte trasera de los tejidos del ojo de ratón se muestran en dos

momentos de tiempo diferentes, concretamente a las 2 h y a las 7 h. Los datos de eficacia para los compuestos seleccionados se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Concentración (nM) en tejidos oculares de ratón tras la instilación tópica bilateral de 0,1 % de formulación QDX1				
Concentración de formulación para compuestos seleccionados	Tiempo (h)	Concentración (nM)		
		retina	Esclerótica/coroides	Córnea
0,1 % XVII	2	495	6040	8840
	6	351	2970	3780
0,1 % XXXVI	2	816	7250	7870
	7	11200	34800	18600
0,1 % XLIV	2	406	4840	103000
	7	321	3180	26600
0,1 % LXXXII	2	267	2340	69900
	7	592	2250	45400
0,1 % LXXIV	2	2120	6090	45000
	7	2150	7350	21000

5 **EJEMPLO 246. Compuesto XVII en un estudio de eficacia ocular en un modelo de retinopatía inducida por oxígeno (OIR)**

Se probó el Compuesto XVII usando el modelo de retinopatía inducida por oxígeno (OIR), en el que la neovascularización retiniana se desencadena por ciclos en crías de ratón de normoxia a hiperoxia y entonces de nuevo a normoxia. Se transfirieron camadas de ratones C57BL/6 a un entorno hiperóxico (70 % de O₂) empezando en el día 7 postnatal (P7). Después de 5 días, las camadas se devolvieron a un entorno normóxico (21 % de O₂), en el que entonces se mantuvieron durante 5 días adicionales, tiempo durante el cual recibieron administraciones tópicas de tanto el compuesto XVII como un vehículo apropiado. Al final de este periodo, se prepararon montajes completos de retina y se tiñeron con una lectina marcada fluorescentemente (BSL I) que reconoce endotelio murino. Finalmente, se obtuvieron imágenes digitales por microscopía de fluorescencia y se analizaron con un programa de software de análisis de imágenes con el fin de cuantificar el área vascular. En un estudio, los animales dosificados con una formulación al 0,1 % del compuesto XVII dos veces al día (bid) mostraron un 29 % de reducción en el área vascular en comparación con los animales tratados con vehículo (P<0,05, n = 11-15); en un segundo estudio, se observó un 22 % de reducción (P<0,02, n= 6). Los resultados se resumen en la Tabla 3.

TABLA 3

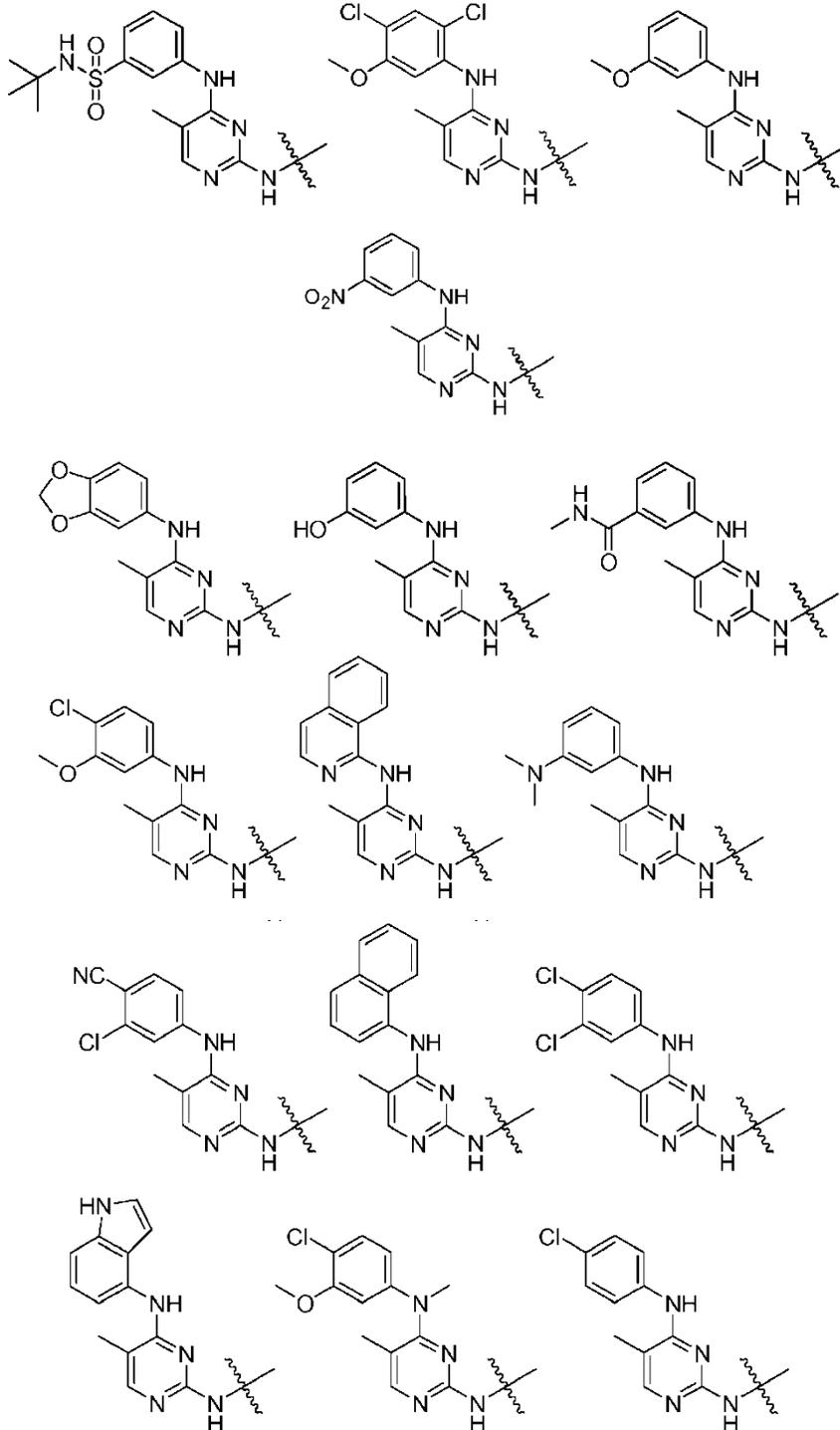
Estudio N.º	Grupo de tratamiento	Área vascular (mm ² , media ± DE)	% de cambio frente al control de vehículo
OIR-004	Vehículo	4,9 ± 1,6	---
	0,1 % de XVII	3,5 ± 0,6	-29 %
OIR-007	Vehículo	8,3 ± 0,8	---
	0,1 % de XVII	6,4 ± 1,6	-22 %

20

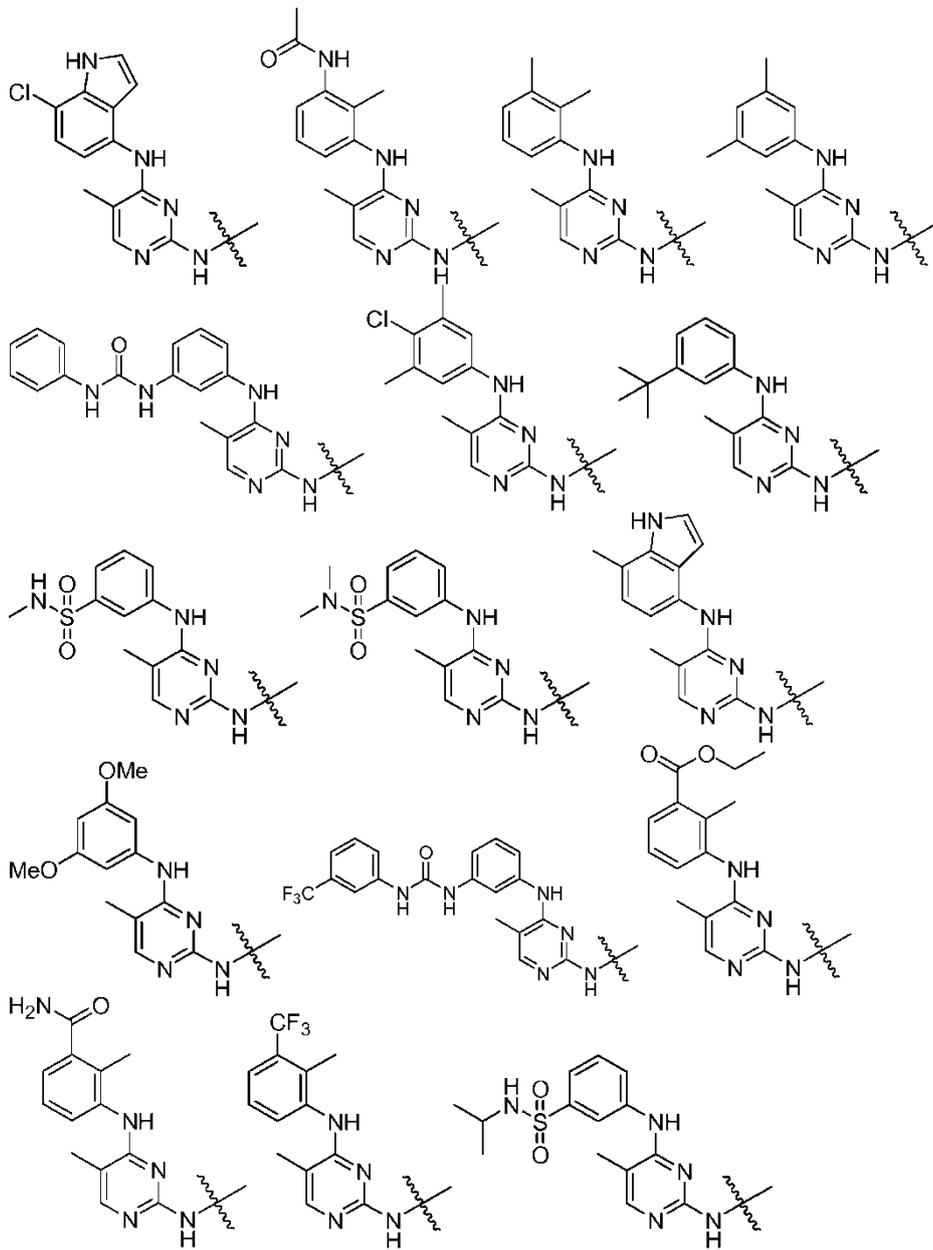
Aunque la invención se ha descrito con referencia a los ejemplos anteriores, se entenderá que las modificaciones y variaciones están englobadas dentro del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, la invención está limitada solo por las siguientes reivindicaciones.

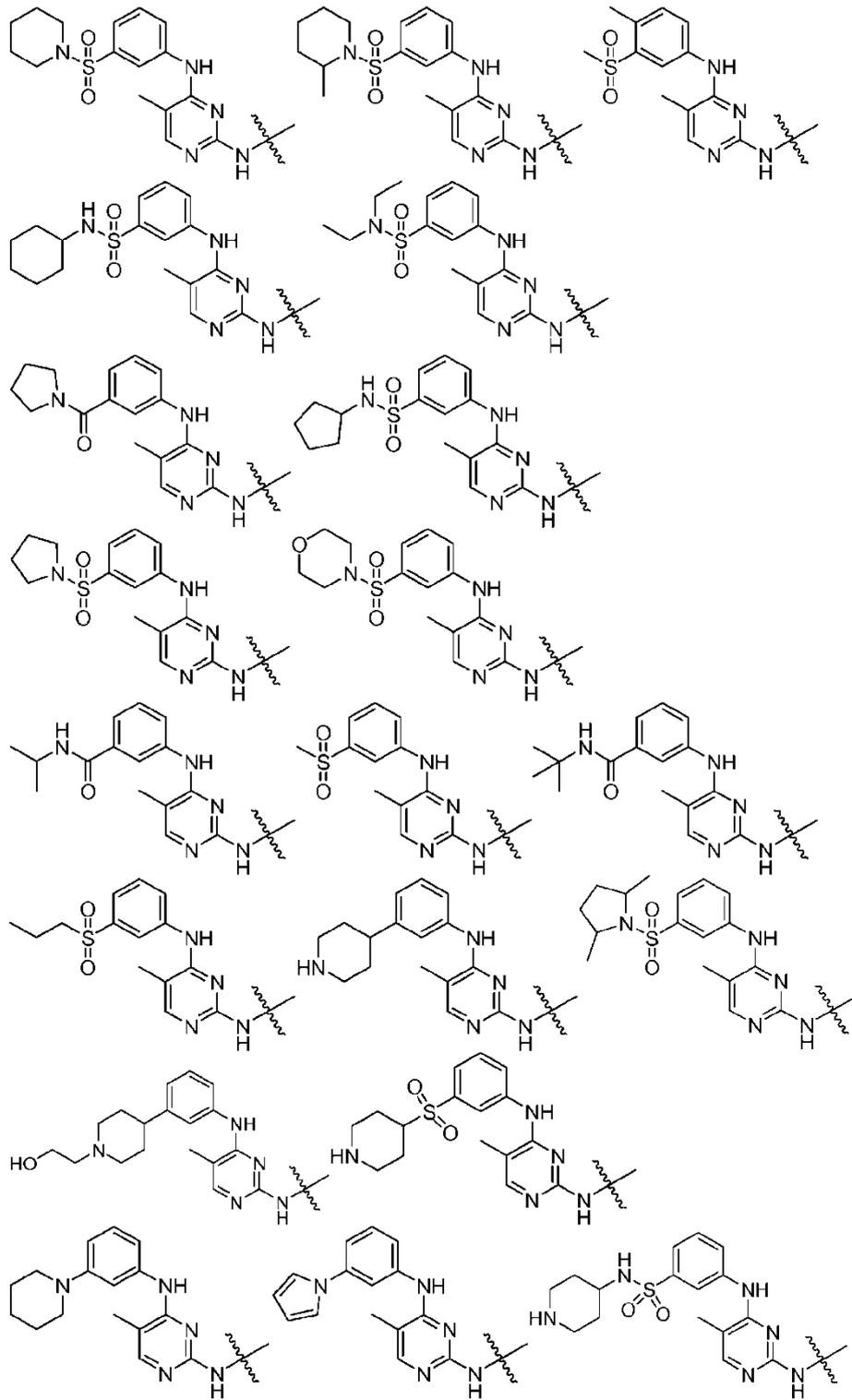
REIVINDICACIONES

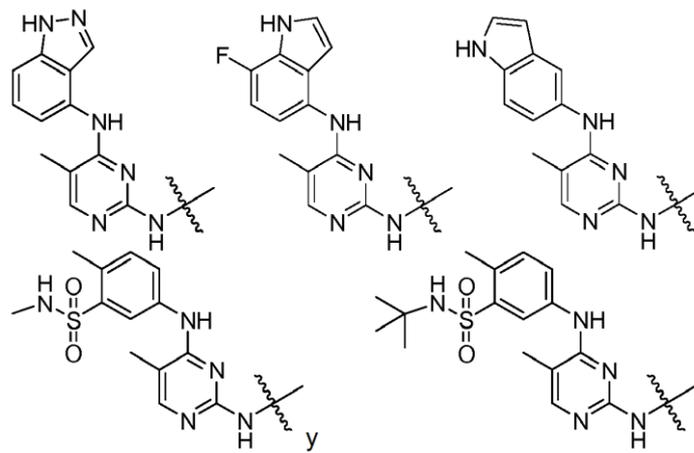
1. Un compuesto representado por: un primer resto químicamente conectado a un segundo resto, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, forma cristalina, N-óxido, o diaestereómero individual del mismo, en el que el primer resto está seleccionado del grupo que consiste en:



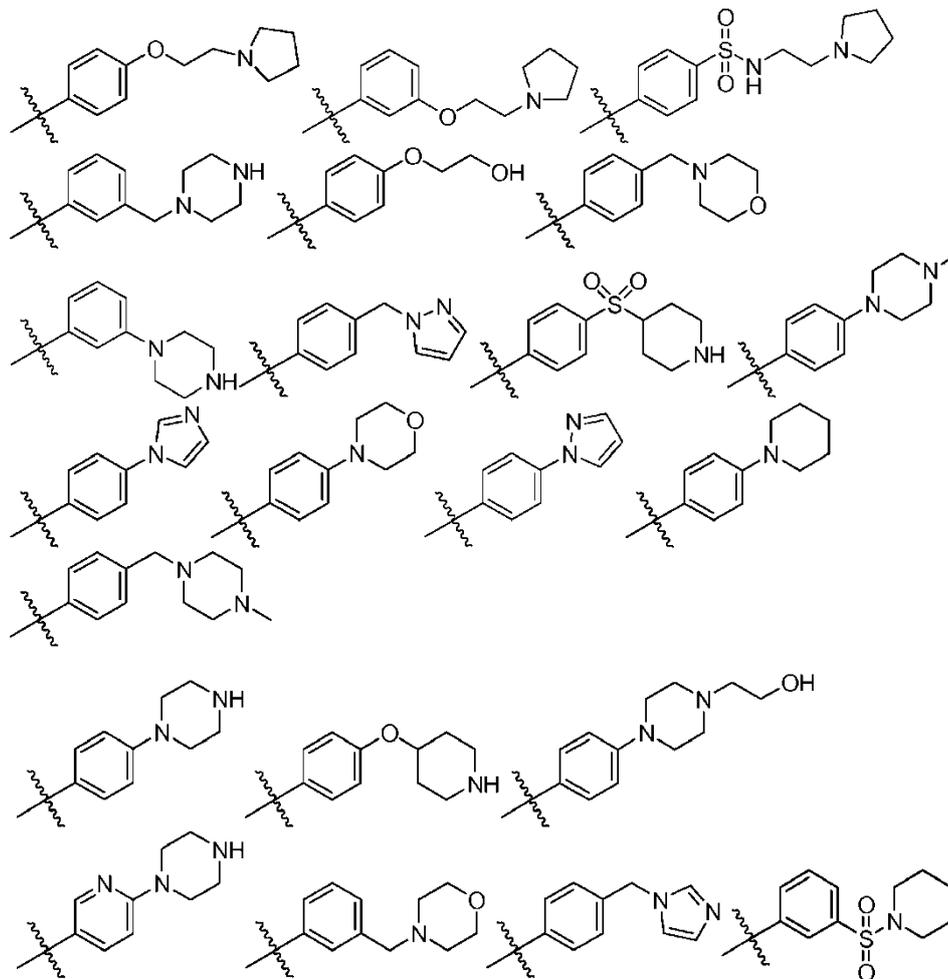
5

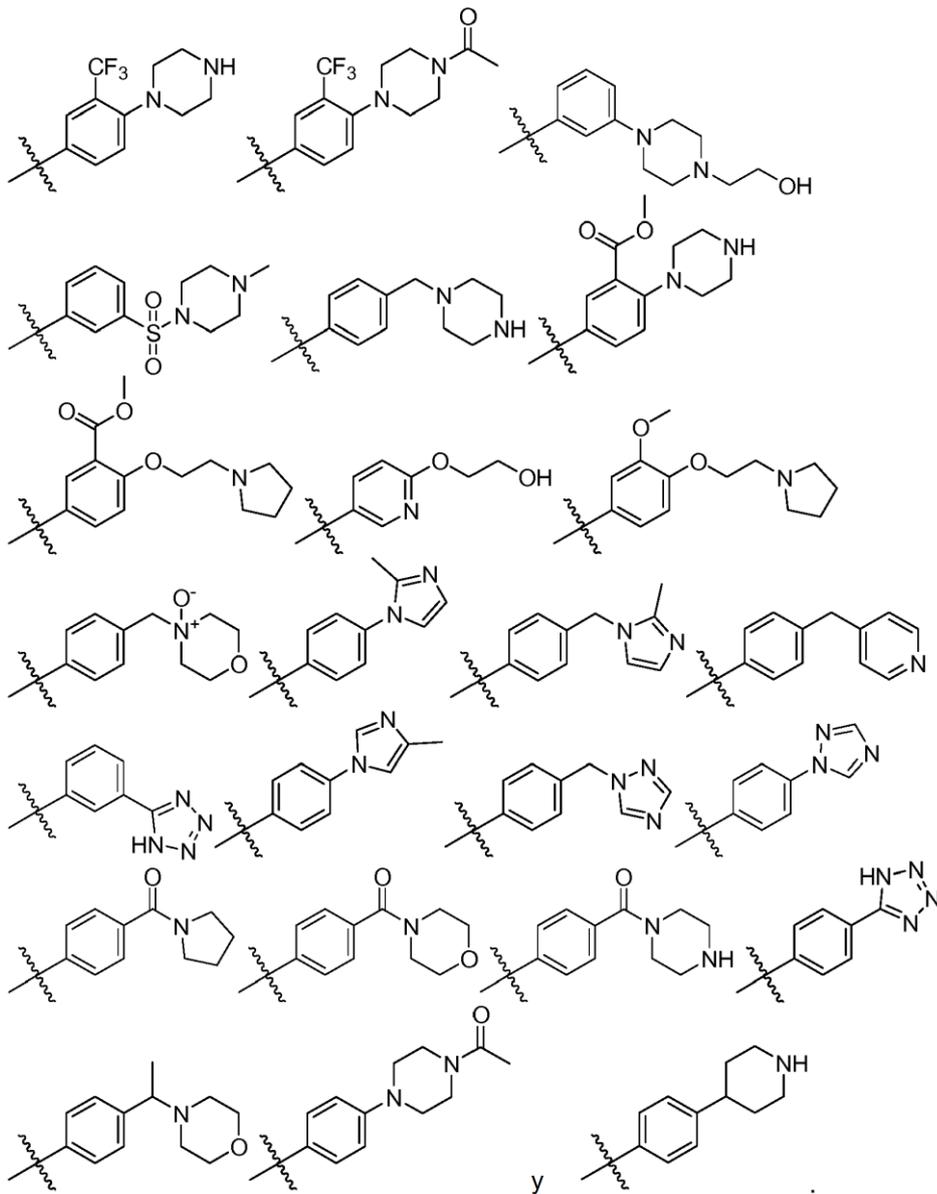




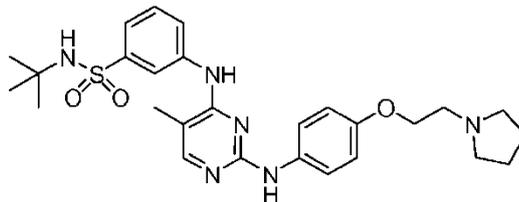


y en el que el segundo resto está seleccionado del grupo que consiste en:





2. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 3. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por:



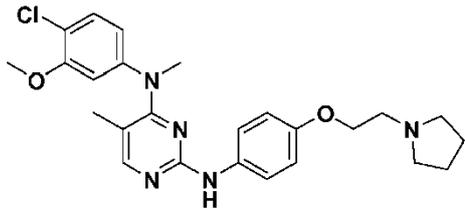
o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por:

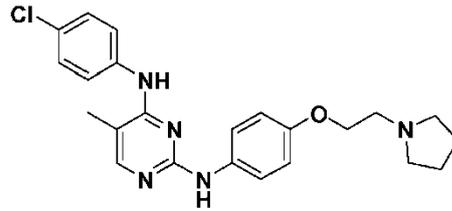


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

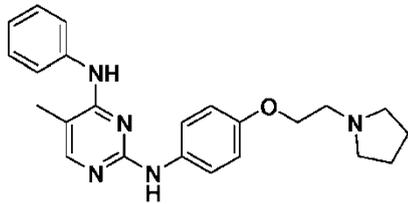
5. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



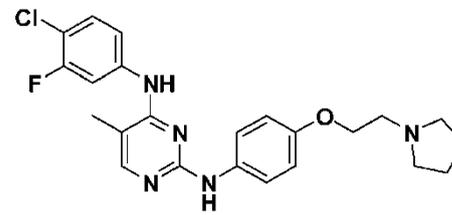
VII



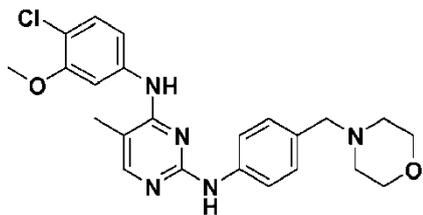
VIII



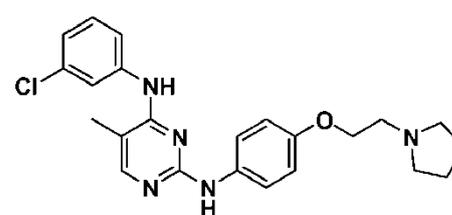
X



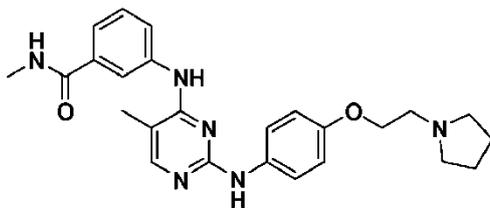
XI



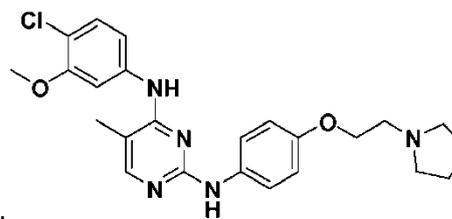
XII



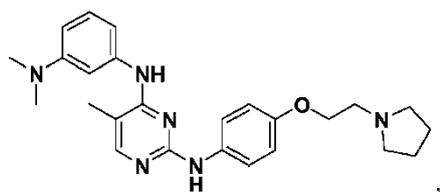
XV



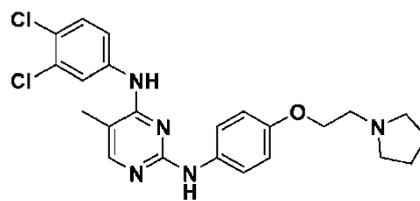
XVI



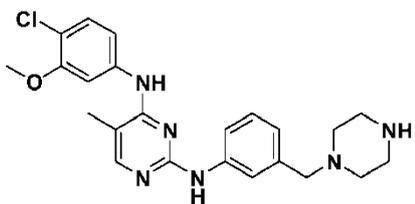
XVII



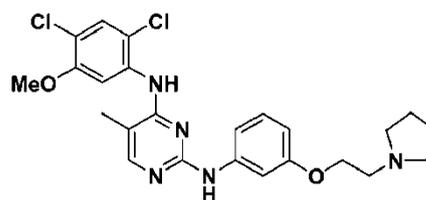
XVIII



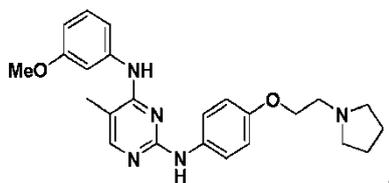
XIX



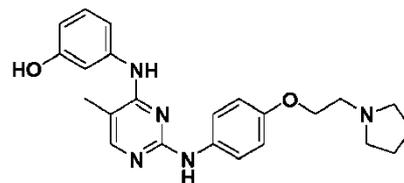
XX



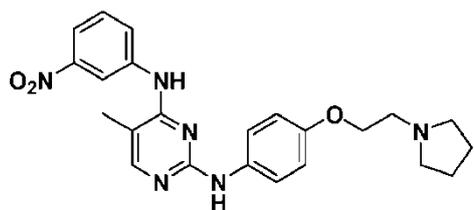
XXIII



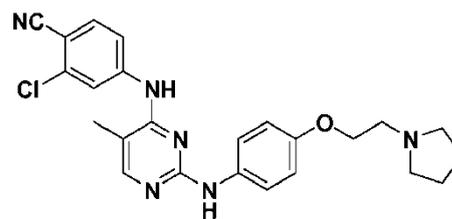
XXIV



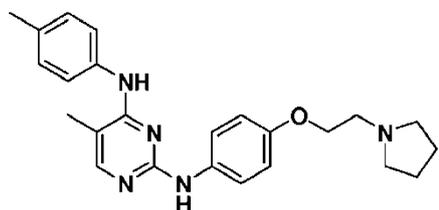
XXV



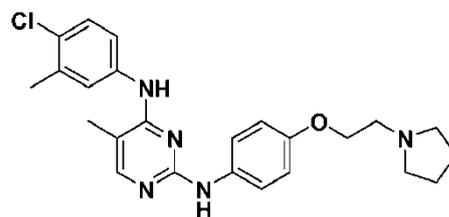
XXVI



XXVII

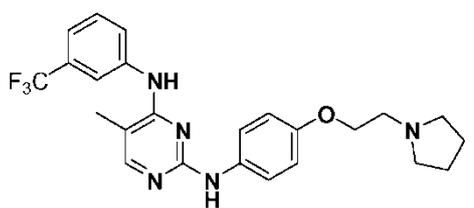


XXVIII

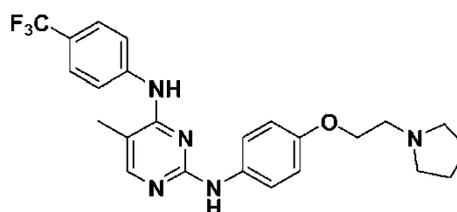


XXIX

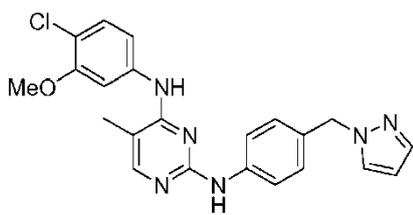
5



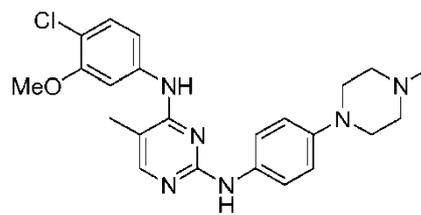
XXXIV



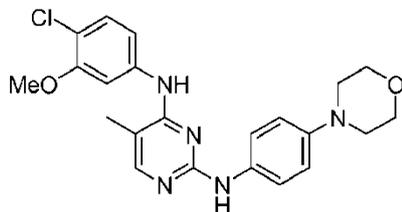
XXXV



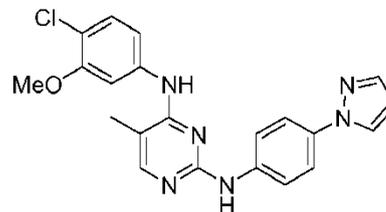
XXXVIII



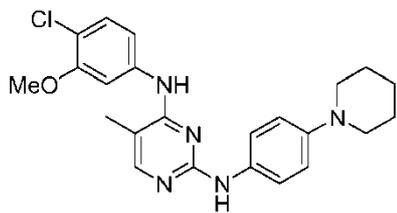
XXXIX



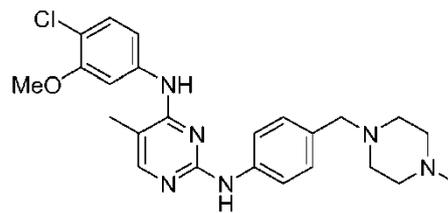
XL



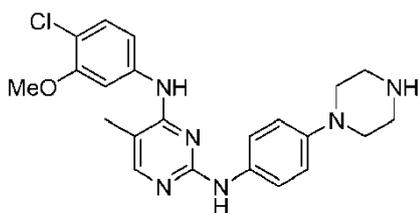
XLI



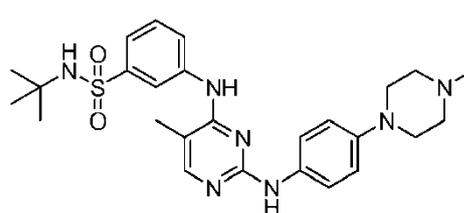
XLII



XLIII

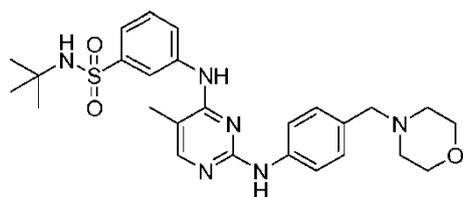


XLIV

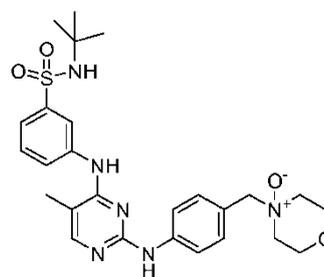


XLV

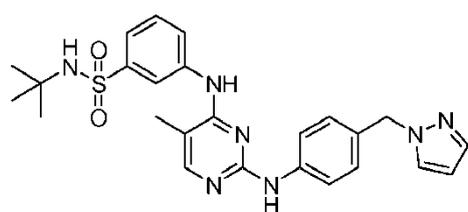
5



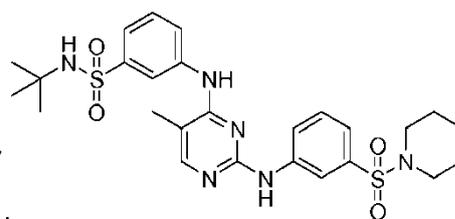
XLVI



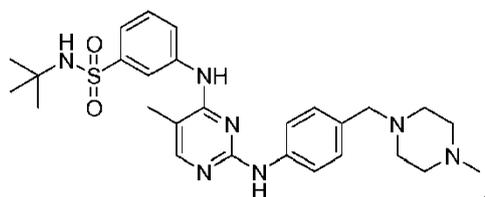
XLVII



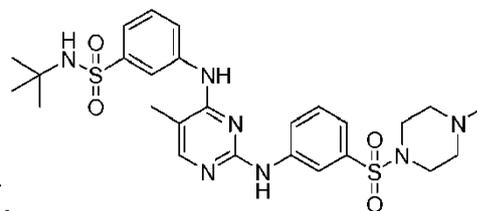
L



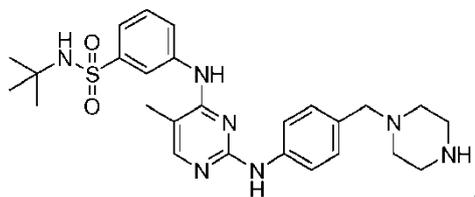
LI



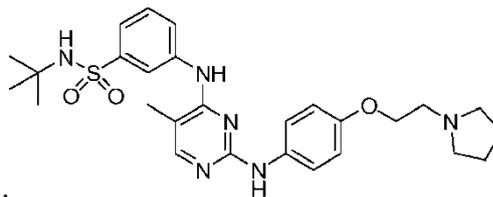
LII



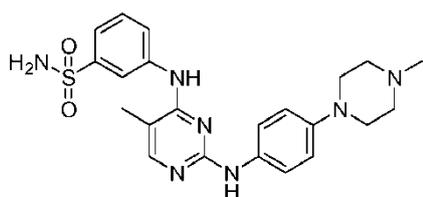
LV



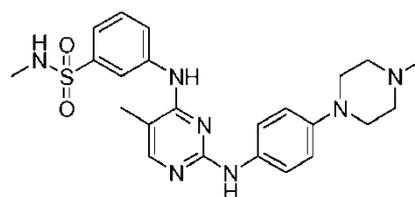
LVI



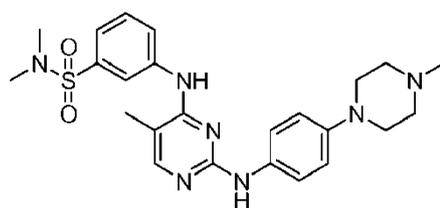
LVII



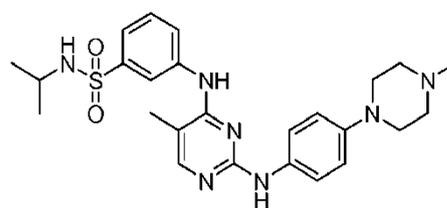
LVIII



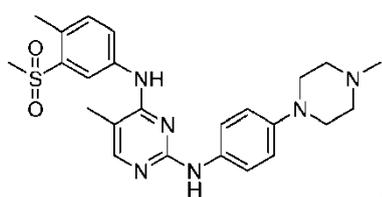
LXIX



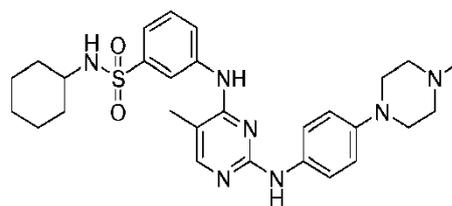
LX



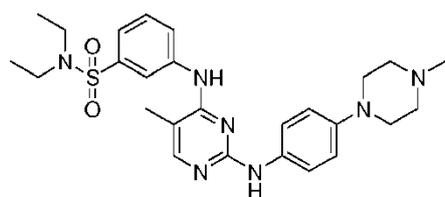
LXI



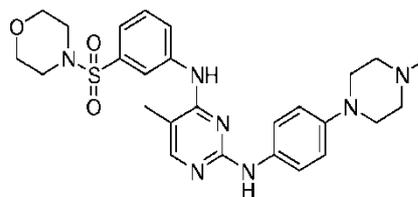
LXII



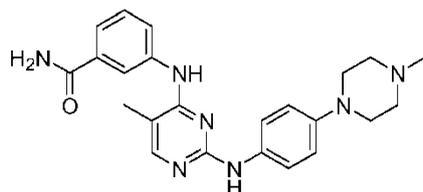
LXIII



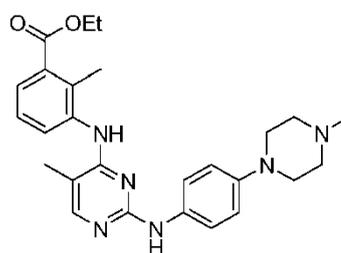
LXIV



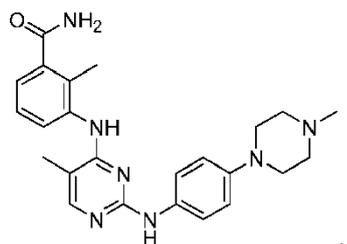
LXV



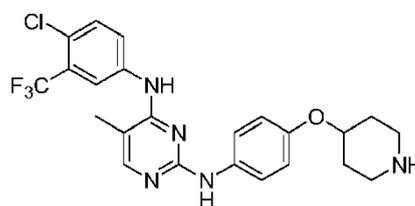
LXVI



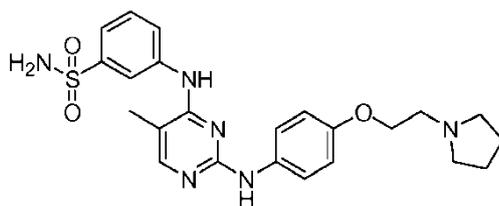
LXVII



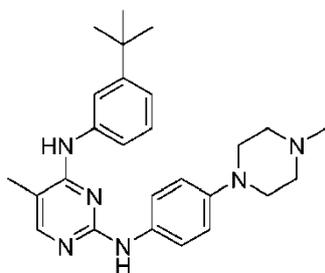
LXVIII



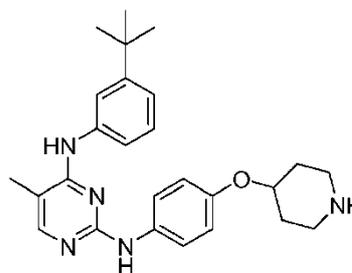
LXIX



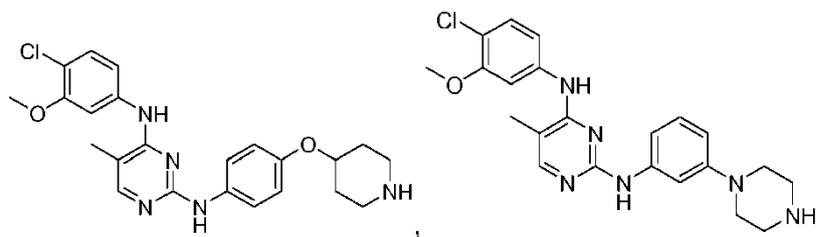
LXX



LXXVIII

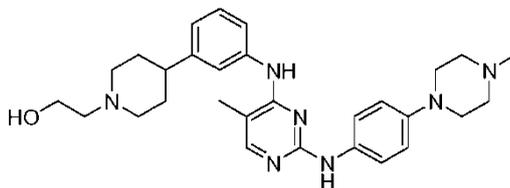


LXXIX

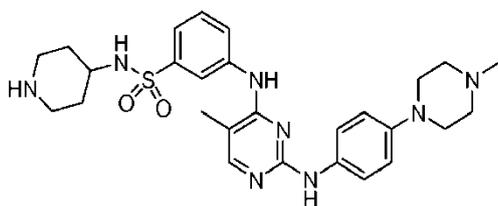


LXXXII

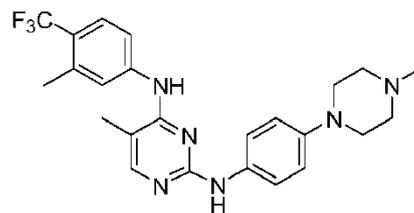
LXXXIII



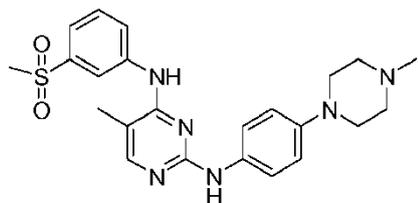
LXXXIV



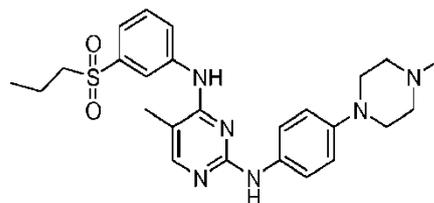
LXXXV



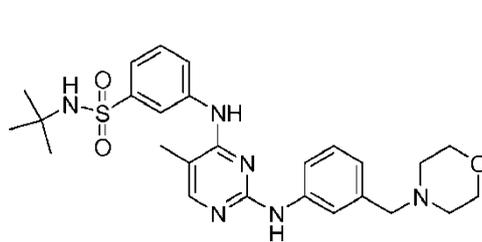
LXXXVI



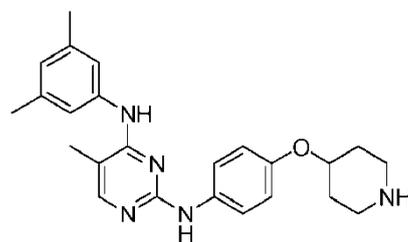
LXXXVII



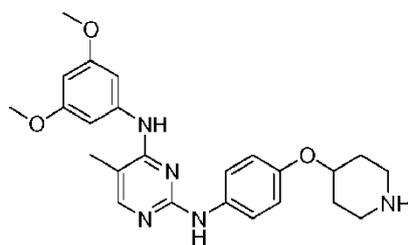
LXXXVIII



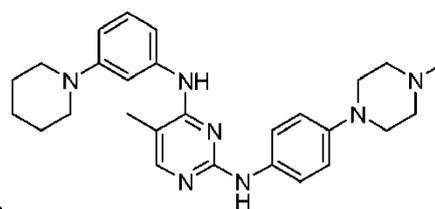
LXXXIX



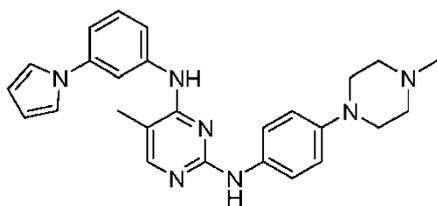
XC



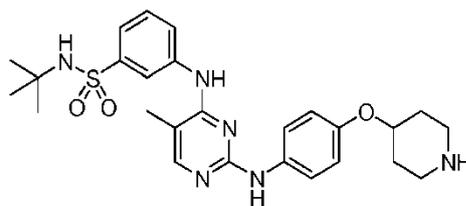
XCI



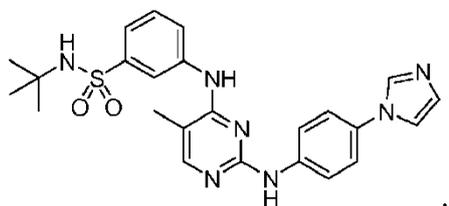
XCII



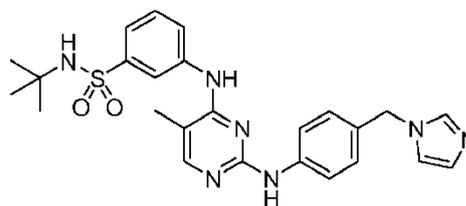
XCVIII



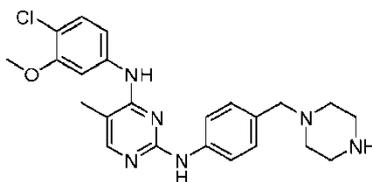
XCVIII



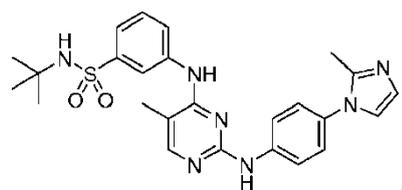
CI



CII



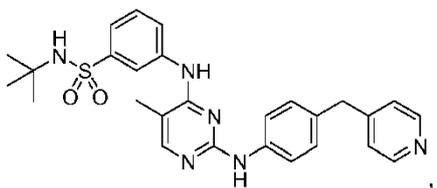
CIV



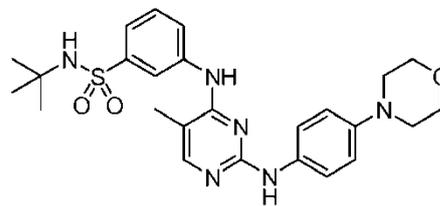
CV



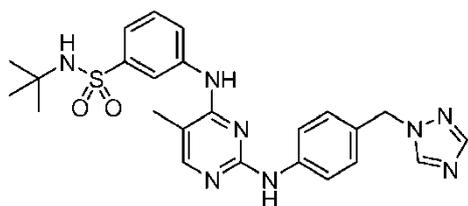
CVI



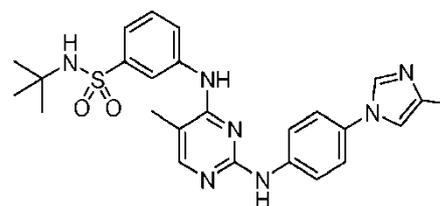
CVII



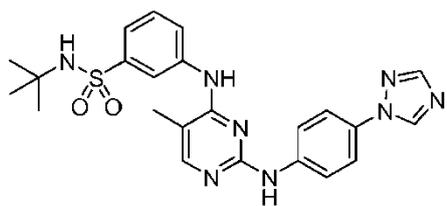
CVIII



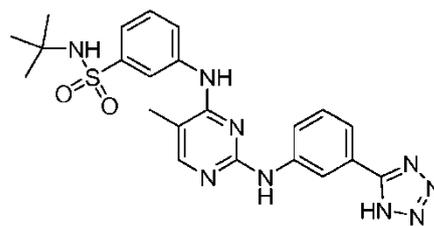
CIX



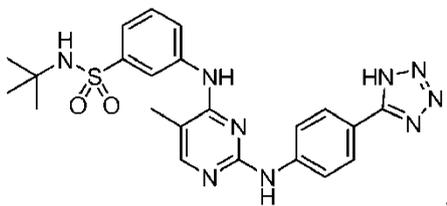
CX



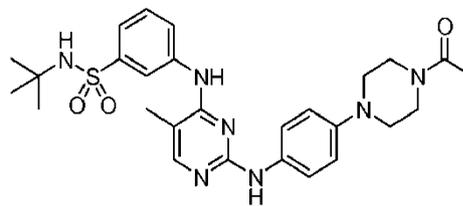
CXI



CXII



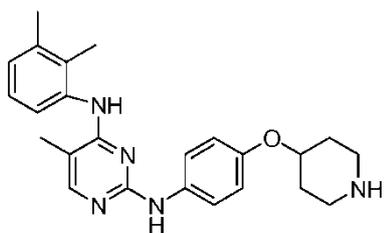
CXIII



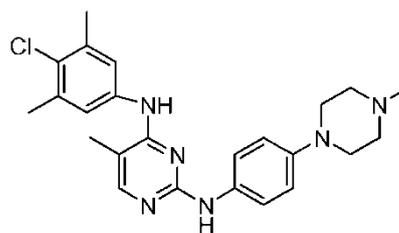
CXIV



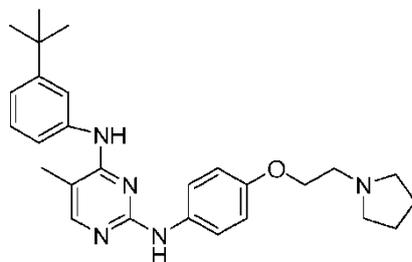
CXV



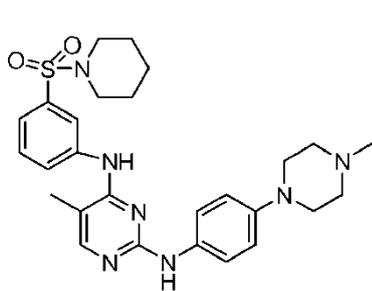
CXVII



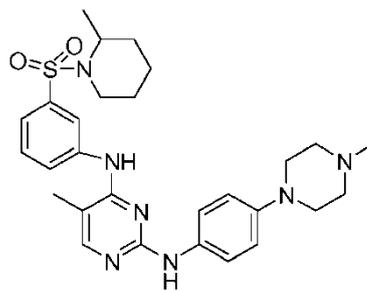
CXVIII



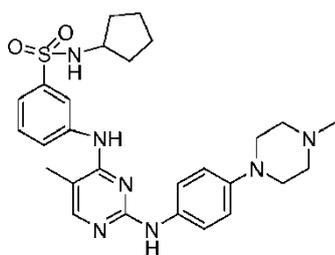
CXIX



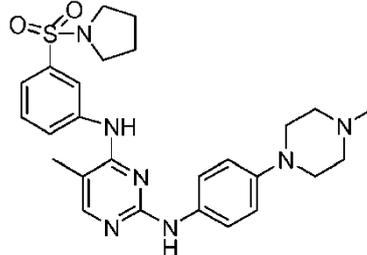
CXXI



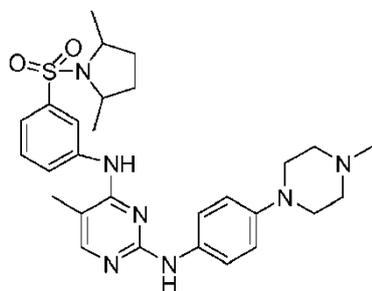
CXXII



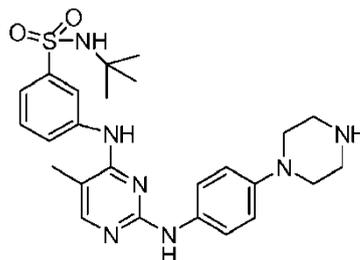
CXXIII



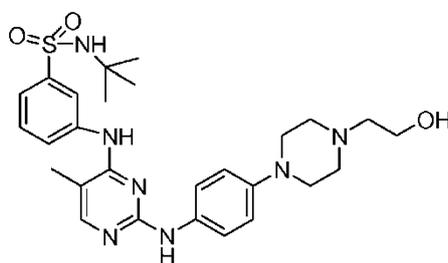
CXXIV



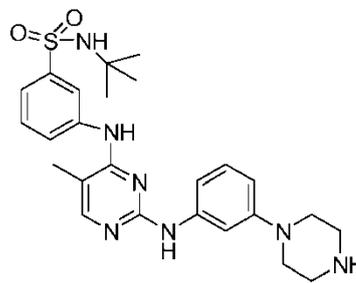
CXXV



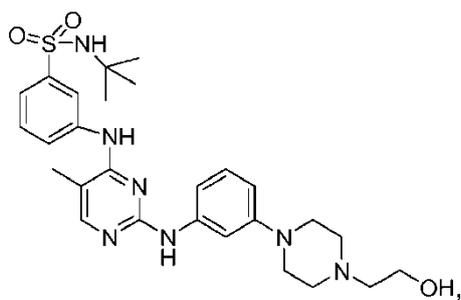
CXXVI



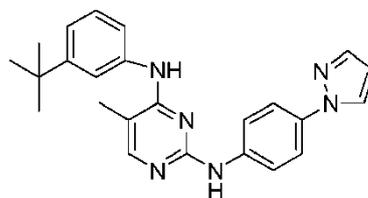
CXXVII



CXXVIII



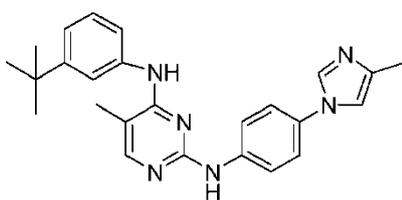
CXXIX



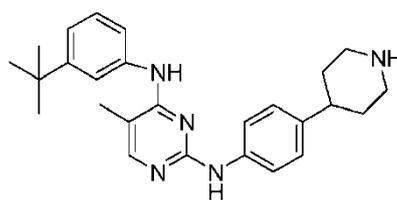
CXXX



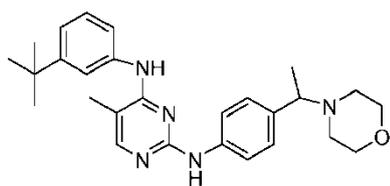
CXXXII



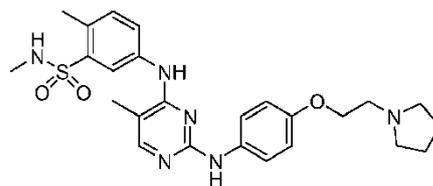
CXXXIII



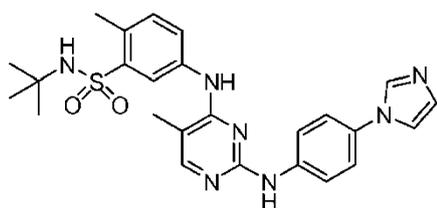
CXXXIV



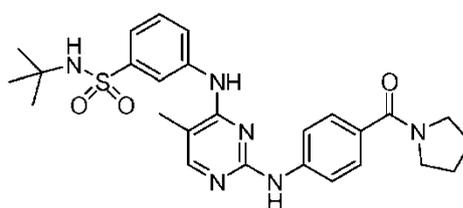
CXXXV



CXXXVI

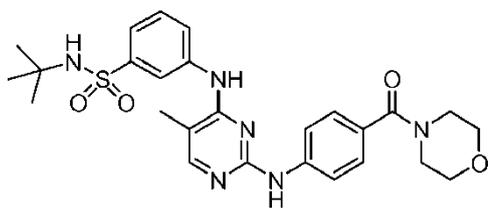


CXXXVII

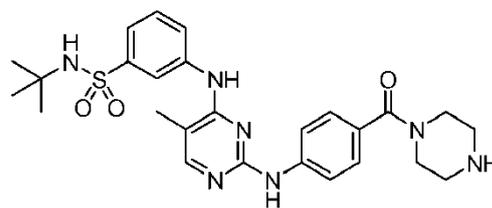


CXXXVIII

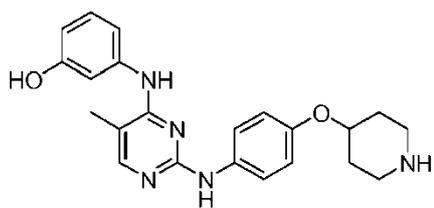
5



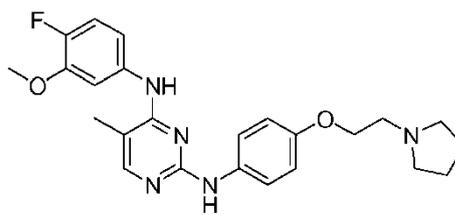
CXXXIX



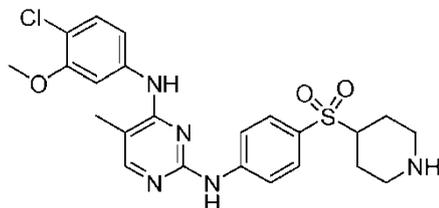
CXL



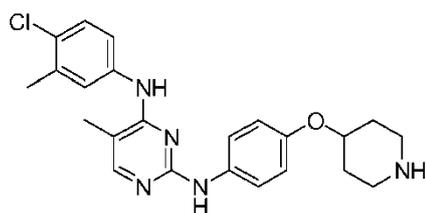
CXL I



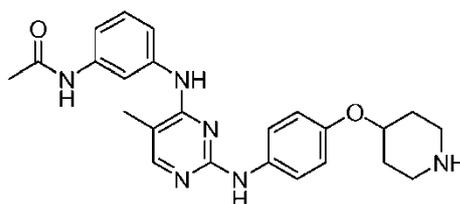
CXL II



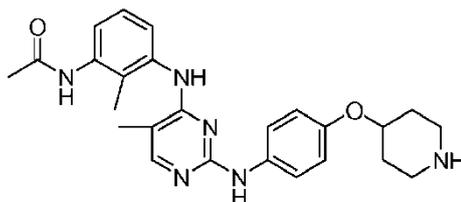
CXL IV



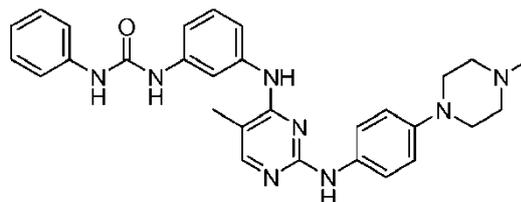
CXL V



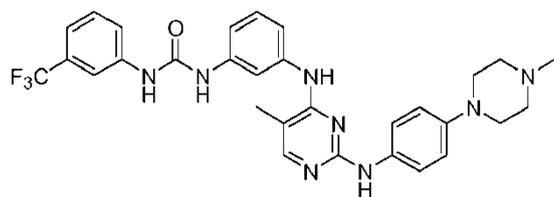
CXL VI



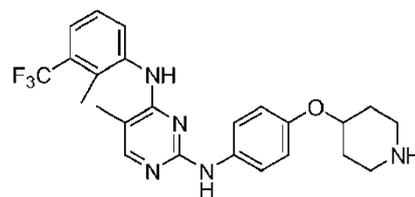
CXL VII



CXL VIII



CXL IX

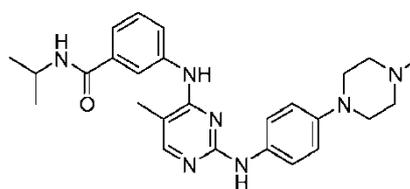


CL

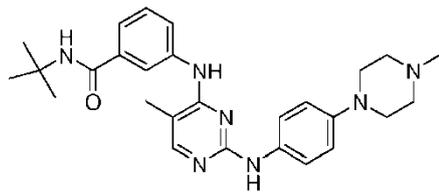
5



CL I



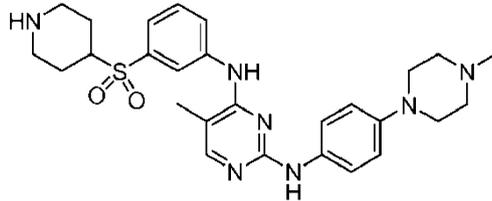
CL II



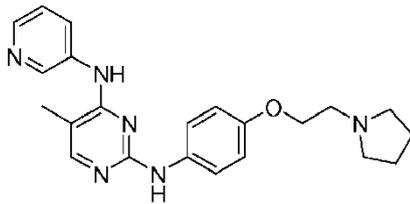
CLIII



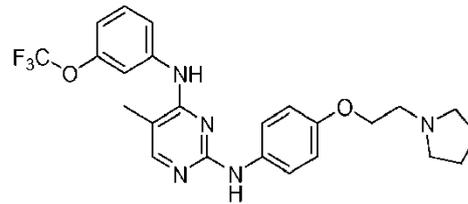
CLIV



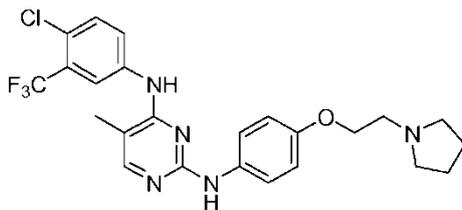
CLV



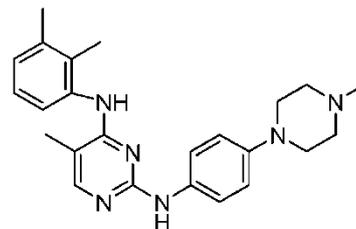
CLVII



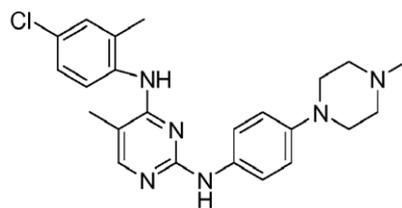
CLVIII



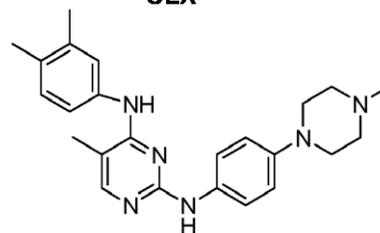
CLIX



CLX



CLXI



CLXII

5

y

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, forma cristalina, N-óxido, y diaestereómeros individuales del mismo.

10 6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o su N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, forma cristalina y diaestereómeros individuales del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma.

7. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, forma cristalina, N-óxido(s), y diaestereómeros individuales del mismo, o una composición según la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a una cinasa de la familia JAK.

8. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 7, en el que dicho trastorno está asociado a la cinasa JAK2.
9. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 7, en el que dicho trastorno es un trastorno asociado a la angiogénesis.
- 5 10. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 7, en el que dicho trastorno es un trastorno mieloproliferativo, un cáncer, enfermedad ocular, inflamación, psoriasis, o una infección viral.
11. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 10, en el que dicho trastorno es una enfermedad ocular, y la enfermedad ocular es retinopatía diabética proliferativa.
- 10 12. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 7, en el que dicho trastorno es cualquier trastorno asociado a mieloides.
13. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 10, en el que dicho trastorno es un trastorno mieloproliferativo seleccionado del grupo que consiste en policitemia vera, trombocitemia esencial y fibrosis mieloide con metaplasia mieloide.
- 15 14. El compuesto o composición, para su uso según la reivindicación 10, en el que dicho trastorno es un cáncer seleccionado de un grupo que consiste en un cáncer del tubo digestivo/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de músculo, cáncer de huesos, cáncer de vejiga y cáncer cerebral.
15. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 14, en el que dicho trastorno es leucemia y la leucemia es leucemia mielógena crónica (CML).
- 20 16. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 15, en el que dicha leucemia mielógena crónica es resistente a los actuales tratamientos.
17. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 10, en el que el trastorno es un trastorno mieloproliferativo y dicho trastorno mieloproliferativo surge debido a la ganancia de función de una vía de cinasa de la familia JAK, o
- 25 en el que el trastorno es un trastorno mieloproliferativo y dicho trastorno mieloproliferativo surge como resultado de fusiones de genes o de proteínas debido a la ganancia de función de una vía de cinasa de la familia JAK.
18. El compuesto de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o forma cristalina del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mieloproliferativo en un sujeto en necesidad del mismo.
- 30 19. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o forma cristalina del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mieloproliferativo en un sujeto en necesidad del mismo.