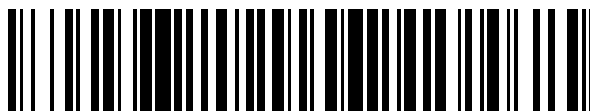


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 493**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2007 PCT/US2007/062753**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2007 WO07098507**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2007 E 07757438 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 1991532**

54 Título: **Composiciones y métodos para la inhibición de la ruta de JAK**

30 Prioridad:

24.02.2006 US 776636 P
19.10.2006 US 862166 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2017

73 Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 VETERANS BOULEVARD
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US

72 Inventor/es:

LI, HUI;
ARGADE, ANKUSH;
TSO, KIN;
THOTA, SAMBAIAH;
CARROLL, DAVID;
SRAN, ARVINDER;
COOPER, ROBIN;
SINGH, RAJINDER;
BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR;
MASUDA, ESTEBAN y
TAYLOR, VANESSA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 622 493 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

Composiciones y métodos para la inhibición de la ruta de JAK

5 I. INTRODUCCIÓN

A. Campo

10 La presente invención se refiere a compuestos y a métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de afecciones en las que es terapéuticamente útil la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de las JAK cinasas, en particular de JAK3.

B. Antecedentes

15 Las proteínas cinasas forman una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una diversidad de procesos de transducción de señales entre células (véase, por ejemplo, Hardie y Hanks, *The Protein Kinase Facts Book*, I y II, Academic Press, San Diego, CA, 1995). Se cree que las proteínas cinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Prácticamente todas las cinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las cinasas pueden clasificarse en familias según los sustratos a los que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden generalmente a cada una de estas familias (véase, por ejemplo, Hanks y Hunter, (1995), *FASEB J.* 9:576-596; Knighton et al., (1991), *Science* 253:407-414; Hiles et al., (1992), *Cell* 70:419-429; Kunz et al., (1993), *Cell* 73:585-596; Garcia-Bustos et al., (1994), *EMBO J.* 13:2352-2361).

25 Las JAK cinasas (JANUS cinasas) son una familia de proteínas tirosina cinasas citoplasmáticas que incluyen JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Cada una de las cinasas JAK es selectiva para los receptores de determinadas citocinas, aunque múltiples JAK cinasas pueden estar afectadas por rutas de citocinas o de señalización particulares. Los estudios sugieren que JAK3 se asocia con la cadena gamma común (γ) de los diversos receptores de citocinas. JAK3, en particular, se une selectivamente a receptores y es parte de la ruta de señalización de citocinas para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. JAK1 interactúa con, entre otras, los receptores para las citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 y IL-21, mientras que JAK2 interactúa con, entre otras, los receptores para IL-9 y TNF- α . Tras la unión de determinadas citocinas a sus receptores (por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21), tiene lugar la oligomerización del receptor, dando como resultado las colas citoplásmicas de las JAK cinasas asociadas que se ponen en proximidad y que facilitan la trans-fosforilación de los restos de tirosina en la JAK cinasa. Esta trans-fosforilación da como resultado la activación de la JAK cinasa.

40 Las JAK cinasas fosforiladas se unen a varias proteínas STAT (transductoras de señales y activadoras de la transcripción). Las proteínas STAT, que son proteínas de unión a ADN activadas por la fosforilación de restos de tirosina, funcionan como moléculas de señalización al igual que como factores de transcripción y en última instancia se unen a secuencias de ADN específicas presentes en los promotores de los genes que responden a las citocinas (Leonard et al., (2000), *J. Allergy Clin. Immunol.* 105:877-888). La señalización de JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anormales, tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias, tales como rechazo de trasplantes (aloinjertos), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en neoplasias sólidas y hematológicas, tales como leucemia y linfomas. Para una revisión de la intervención farmacéutica de la ruta de JAK/STAT véase Frank, (1999), *Mol. Med.* 5:432:456 y Seidel et al., (2000), *Oncogene* 19:2645-2656.

50 JAK3 se ha implicado en particular en una diversidad de procesos biológicos. Por ejemplo, la proliferación y supervivencia de mastocitos inducida por IL-4 e IL-9 ha demostrado ser dependiente de la señalización de JAK3 y de la cadena gamma (Suzuki et al., (2000), *Blood* 96:2172-2180). JAK3 también desempeña un papel crucial en las respuestas de desgranulación de mastocitos mediada por receptor de IgE (Malaviya et al., (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:807-813), y se ha demostrado que la inhibición de JAK3 previene las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluyendo la anafilaxis (Malaviya et al., (1999), *J. Biol. Chem.* 274:27028-27038). También se ha demostrado que la inhibición de JAK3 da como resultado la supresión inmunitaria para el rechazo de trasplantes (Kirken, (2001), *Transpl. Proc.* 33:3268-3270). También se ha implicado a las JAK3 cinasas en el mecanismo implicado en los estadios tempranos y tardíos de la artritis reumatoide (Muller-Ladner et al., (2000), *J. Immunol.* 164:3894-3901); la esclerosis lateral amiotrófica (Trieu et al., (2000), *Biochem Biophys. Res. Commun.* 267:22-25); leucemia (Sudbeck et al., (1999), *Clin. Cancer Res.* 5:1569-1582); micosis fungoide, una forma de linfoma de células T (Nielsen et al., (1997), *Prac. Natl. Acad. Sci. USA* 94:6764-6769); y crecimiento celular anormal (Yu et al., (1997), *J. Immunol.* 159:5206-5210; Catlett-Falcone et al., (1999), *Immunity* 10:105-115).

65 Las JAK cinasas, incluyendo JAK3, se expresan abundantemente en las células leucémicas primarias de niños con leucemia linfoblástica aguda, la forma más común de cáncer en la infancia, y los estudios han correlacionado la activación de STAT con determinadas células con señales que regulan la apoptosis (Demoulin et al., (1996), *Mol. Cell. Biol.* 16:4710-6; Jurlander et al., (1997), *Blood*. 89:4146-52; Kaneko et al., (1997), *Clin. Exp. Immun.* 109:185-

193; y Nakamura et al., (1996), J. Biol. Chem. 271:19483-8). También se sabe que son importantes para la diferenciación, función y supervivencia de linfocitos. JAK3, en particular, desempeña un papel esencial en la función de los linfocitos, macrófagos, y mastocitos. Dada la importancia de esta JAK cinasa, los compuestos que modulan la ruta de JAK, incluyendo aquellos selectivos para JAK3, pueden ser útiles para tratar enfermedades o afecciones donde la función de los linfocitos, macrófagos, o mastocitos está involucrada (Kudlacz et al., (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878). Las afecciones en las que se contempla que es terapéuticamente útil el uso como diana de la ruta de JAK o la modulación de las JAK cinasas, en particular de JAK3, incluyen leucemia, linfoma, rechazo de trasplantes (por ejemplo, rechazo de trasplante de islotes pancreáticos, afecciones por trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad de injerto contra hospedador), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, diabetes, y la inflamación (por ejemplo, asma, reacciones alérgicas). Las afecciones que se puedan beneficiar de la inhibición de JAK3 se discuten en más detalle más adelante.

A la vista de las numerosas afecciones que se contempla que puedan beneficiarse por el tratamiento que implica la modulación de la ruta de JAK se evidencia de manera inmediata que los nuevos compuestos que modulan las rutas de JAK y los métodos para usar estos compuestos deben proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una gran diversidad de pacientes. En el presente documento se proporcionan nuevos compuestos de 2,4-pirimidindiamina para su uso en el tratamiento de afecciones en las que es terapéuticamente útil el uso como diana de la ruta de JAK o la inhibición de las JAK cinasas, en particular de JAK3.

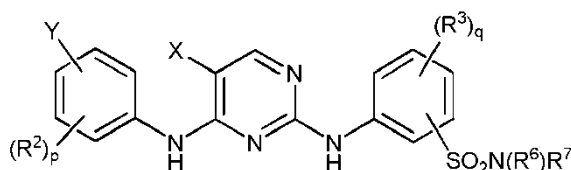
Las patentes y solicitudes de patente relacionadas con la modulación de la ruta de JAK incluyen: las Patentes de los Estados Unidos n.º 5728536; 6080747; 6080748; 6133305; 6177433; 6210654; 6313130; 6316635; 6433018; 6486185; 6506763; 6528509; 6593357; 6608048; 6610688; 6635651; 6677368; 6683082; 6696448; 6699865; 6777417; 6784195; 6825190; 6506763; 6784195; 6528509; 6608048; 7105529; 6699865; 6825190; 6815439; 6949580; 7056944; 6998391; 7074793; 6969760; las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2001/0007033 A1; 2002/0115173 A1; 2002/0137141 A1; 2003/0236244 A1; 2004/0102455 A1; 2004/0142404 A1; 2004/0147507 A1; y 2004/0214817 A1; y las Solicitudes de Patente Internacional WO 95/03701A1; WO 99/15500A1; WO 00/00202A1; WO 00/10981A1; WO 00/47583A1; WO 00/51587A2; WO 00/55159A2; WO 01/42246A2; WO 01/45641A2; WO 01/52892A2; WO 01/56993A2; WO 01/57022A2; WO 01/72758A1; WO 02/00661A1; WO 02/43735A1; WO 02/48336A2; WO 02/060492A1; WO 02/060927A1; WO 02/096909A1; WO 02/102800A1; WO 03/020698A2; WO 03/048162A1; WO 03/101989A1; WO 2004/016597A2; WO 2004/041789A1; WO 2004/041810A1; WO 2004/041814A1; WO 2004/046112A2; WO 2004/046120A2; WO 2004/047843A1; WO 2004/058749A1; WO 2004/058753A1; WO 2004/085388A2; WO 2004/092154A1; WO 2005/009957A1; WO 2005/016344A1; WO 2005/028475A2; y WO 2005/033107A1.

Las patentes y solicitudes de patente que describen compuestos de pirimidindiamina sustituidos incluyen: la Solicitud de los Estados Unidos con n.º de serie 10/355.543, presentada el 31 de enero de 2003 (US2004/0029902A1), la Solicitud Internacional con n.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (WO 03/063794), la Solicitud de los Estados Unidos con n.º de serie 10/631.029, presentada el 29 de julio de 2003, la Solicitud de Internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (WO 04/014382), la Solicitud de los Estados Unidos con n.º de serie 10/903.263, presentada el 30 de julio de 2004, la Solicitud de Internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (WO 05/016893). También se describen compuestos de pirimidindiamina sustituidos en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional con número: WO 02/059110, WO 03/074515, WO 03/106416, WO 03/066601, WO 03/063794, WO 04/046118, WO 05/016894, WO 05/122294, WO 05/066156, WO 03/002542, WO 03/030909, WO 00/39101, WO 05/037800 y la Publicación de Patente de los Estados Unidos n.º 2003/0149064.

I. SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define a continuación. También se divulgan en el presente documento profármacos, y métodos para usar estos compuestos y profármacos de los mismos en el tratamiento de afecciones en las que será terapéuticamente útil la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de las JAK cinasas, en particular de JAK3.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

p es 0 o 1;
q es 0 o 1;

X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido, amino, amino sustituido, -COOH, éster de carboxilo, ciano, halo, nitro, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, cicloalqueno C₅₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₁₀ sustituido; Y es alqu-SO₂N(R⁴)R⁵ y R⁶ y R⁷ son hidrógeno, o Y es alqu-N(R⁴)SO₂R⁵ y R⁶ y R⁷ son como se define a continuación;

alqu se selecciona del grupo que consiste en un grupo alqueno C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, cicloalqueno C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₃₋₁₀ sustituido; R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, cicloalqueno C₅₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₁₀ sustituido, alqueno C₂₋₆, amino, amino sustituido, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, ciano, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo de 3 a 15 miembros en donde la porción de heterociclo tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo sustituido de 3 a 15 miembros en donde la porción de heterociclo tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, aminoacilo, aminoacilo, carboxilo, éster de carboxilo, éster de carbonato C₂₋₁₀, nitro, y halo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, cicloalqueno C₅₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₁₀ sustituido, alqueno C₂₋₆, amino, amino sustituido, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, ciano, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo de 3 a 15 miembros en donde la porción de heterociclo tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo sustituido de 3 a 15 miembros en donde la porción de heterociclo tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, aminoacilo, aminoacilo, carboxilo, éster de carboxilo, éster de carbonato C₂₋₁₀, nitro, halo, y aminosulfonilo; o

cuando Y es alqu-N(R⁴)SO₂R⁵, R⁶ y uno de R³, junto con los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un heterociclo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un heterociclo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S condensados al anillo; o

cuando Y es alqu-N(R⁴)SO₂R⁵, R⁷ y uno de R³, junto con los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un heterociclo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un heterociclo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S condensados al anillo; o

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, heterociclo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, acilo y M⁺, en donde M⁺ es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste en K⁺, Na⁺, Li⁺ y ⁺N(R⁸)₄, en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀, y el nitrógeno de -SO₂N(R⁴)R⁵ o -N(R⁴)SO₂R⁵ es N⁻;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, amino, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, heterociclo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y acilo; o

R⁴ y R⁵ junto con los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un heterociclo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

- cuando Y es $\text{alqu-N(R}^4\text{)SO}_2\text{R}^5$, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido, heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, carboxilo, éster de carboxilo, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, acilo y M^+ , en donde M^+ es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste en K^+ , Na^+ , Li^+ o $^+\text{N(R}^8\text{)}_4$, en donde R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-10} , y el nitrógeno de $-\text{SO}_2\text{N(R}^6\text{)R}^7$ o $-\text{N(R}^6\text{)SO}_2\text{R}^7$ es N^- ; o
- cuando Y es $\text{alqu-N(R}^4\text{)SO}_2\text{R}^5$, R^6 y R^7 junto con los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;
- cuando Y es $\text{alqu-N(R}^4\text{)SO}_2\text{R}^5$, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, amino, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido, heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, carboxilo, éster de carboxilo, y acilo, en donde un "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 hidrógenos reemplazados con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi-amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, alquinilo, cicloalquinilo, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliiltio, nitro, SO_3H , tiol, y alquiltio;
- "alcoxi sustituido" se refiere a $-\text{O}-(\text{alquilo sustituido})$;
- "amino sustituido" se refiere a $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, en donde R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterocíclico, donde uno de R^{21} y R^{22} es sulfonilo, y en donde R^{21} y R^{22} están opcionalmente unidos con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico, con la condición de que R^{21} y R^{22} no sean ambos hidrógeno,
- "alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliiltio, nitro, SO_3H , tiol, y alquiltio,
- "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliiltio, nitro, SO_3H , tiol, y alquiltio;
- "cicloalquinilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquinilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliiltio, nitro, SO_3H , tiol, y alquiltio;
- "cicloalquilenilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilenilo que tiene de 1 a 2 hidrógenos reemplazados con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, y oxo;
- "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliiltio, nitro, SO_3H , tiol, y alquiltio;
- "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que tiene 1 a 2 hidrógenos reemplazados con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliiltio, nitro, SO_3H , tiol, y alquiltio;
- "ariloxi sustituido" se refiere a $-\text{O}-(\text{arilo sustituido})$;
- "cicloalcoxi sustituido" se refiere a $-\text{O}-(\text{cicloalquilo sustituido})$;
- "heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliiltio, nitro, SO_3H , tiol, y alquiltio;
- "heteroariloxi sustituido" se refiere a $-\text{O}-(\text{heteroarilo sustituido})$;

"heterociclilo sustituido" se refiere a un grupo heterociclilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltío, cicloalqueniilo, cicloalqueniiloxi, cicloalqueniiltío, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliitio, nitro, SO₃H, tiol, y alquiltío;

"heterociclioxi sustituido" se refiere a -O-(heterociclilo sustituido); "éster de carboxilo" se refiere a -C(O)O-alquilo C₁₋₁₀, -C(O)O-alquilo C₁₋₁₀ sustituido, -C(O)O-alqueniilo C₂₋₆, -C(O)O-alqueniilo C₂₋₆ sustituido, -C(O)O-alquinilo C₂₋

6, -C(O)O-alquinilo C₂₋₆ sustituido, -C(O)O-arilo C₆₋₁₄, -C(O)O-arilo C₆₋₁₄ sustituido, -C(O)O-cicloalquilo C₃₋₁₀, -C(O)O-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, -C(O)O-cicloalqueniilo C₃₋₁₀, -C(O)O-cicloalqueniilo C₃₋₁₀ sustituido, -C(O)O-heteroarilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, -C(O)O-heteroarilo sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, -C(O)O-(heterocíclico de 3 a 15 miembros), y -C(O)O-(heterocíclico de 3 a 15 miembros) sustituido

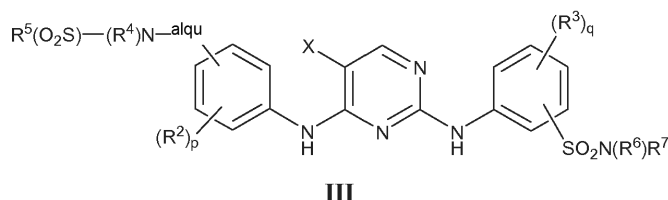
"amino acilo" se refiere a -C(O)NR²¹R²², en donde R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, alqueniilo C₂₋₆, alqueniilo C₂₋₆ sustituido, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido, arilo C₆₋₁₄, arilo C₆₋₁₄ sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, cicloalqueniilo C₃₋₁₀, cicloalqueniilo C₃₋₁₀ sustituido, heteroarilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, heteroarilo sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, heterocíclico de 3 a 15 miembros, y heterocíclico de 3 a 15 miembros sustituido y donde R²¹ y R²² están opcionalmente unidos con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros o heterocíclico de 3 a 15 miembros sustituido

"aminoaciloxi" se refiere a -O-C(O)NR²¹R²² en donde R²¹ y R²² son como se han definido anteriormente; y

"acilo" se refiere a H-C(O)-, alquil C₁₋₁₀-C(O)-, alquil C₁₋₁₀-C(O)- sustituido, alqueniil C₂₋₆-C(O)-, alqueniil C₂₋₆-C(O)- sustituido, alquinil C₂₋₆-C(O)-, alquinil C₂₋₆ sustituido-C(O)-cicloalquil C₃₋₁₀-C(O)-, cicloalquil C₃₋₁₀ sustituido-C(O)-, cicloalqueniil C₃₋₁₀-C(O)-, cicloalqueniil C₃₋₁₀-C(O)- sustituido, aril C₆₋₁₄-C(O)-, aril C₆₋₁₄-C(O)- sustituido, (heteroarilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S)-C(O)-, (heteroarilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S)-C(O)- sustituido, (heterocíclico de 3 a 15 miembros)-C(O)-, y (heterocíclico de 3 a 15 miembros)-C(O)- sustituido

Aunque M⁺ es preferentemente un catión monovalente, también puede ser un catión divalente con contraiones adecuados, por ejemplo, dos del anión del fármaco parental, uno del parental/uno del otro contra anión, etc.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula III:



III

en donde:

p es 0 o 1;

q es 0 o 1;

X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, halo, nitro, alqueniilo, alqueniilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquinilo, y cicloalquinilo sustituido;

alkyl se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilenilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilenilo, y cicloalquilenilo sustituido;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquinilo, cicloalquinilo sustituido, alquiniloxi, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, carboxilo, éster de carboxilo, éster de carbonato, nitro, y halo;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquinilo, cicloalquinilo sustituido, alquiniloxi, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, carboxilo, éster de carboxilo, éster de carbonato, nitro, halo, y aminosulfonilo; o

R⁶ y uno de R³ junto con los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un heterocíclico o heterocíclico sustituido condensado al anillo que contiene Z¹, Z², y Z³; o

R^7 y uno de R^3 junto con los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un heterocíclico o heterocíclico sustituido condensado al anillo que contiene Z^1 , Z^2 , y Z^3 ; o

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo, y M^+ , en donde M^+ es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste en K^+ , Na^+ , Li^+ y $^+N(R^8)_4$, en donde R^8 es hidrógeno o alquilo, y el nitrógeno de $-SO_2N(R^4)R^5$ o $-N(R^4)SO_2R^5$ es N^- ;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y acilo; o

R^4 y R^5 junto con el átomo o los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido;

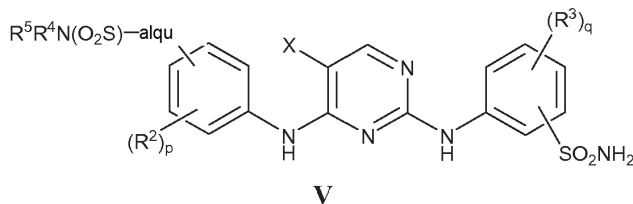
R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo, y M^+ , en donde M^+ es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste en K^+ , Na^+ , Li^+ o $^+N(R^8)_4$, en donde R^8 es hidrógeno o alquilo, y el nitrógeno de $-SO_2N(R^6)R^7$ o $-N(R^6)SO_2R^7$ es N^- ; o

R^6 y R^7 junto con el átomo o los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido; y

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, y acilo.

Aunque M^+ es preferentemente un catión monovalente, también puede ser un catión divalente con contraiones adecuados, por ejemplo, dos del anión del fármaco parental, uno del parental/uno del otro contra anión, etc.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto representado por la fórmula V:



en donde:

p es 0 o 1;

q es 0 o 1;

X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, halo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquino, y cicloalquino sustituido;

alqu se selecciona del grupo que consiste en un grupo alqueno C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, cicloalqueno, y cicloalqueno sustituido;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquino, cicloalquino sustituido, alquinoxilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, carboxilo, éster de carboxilo, éster de carbonato, nitro, y halo;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquino, cicloalquino sustituido, alquinoxilo, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, carboxilo, éster de carboxilo, éster de carbonato, nitro, halo, y aminosulfonilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo, y M^+ , en donde M^+ es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste en K^+ , Na^+ , Li^+ y $^+N(R^8)_4$, en donde R^8 es hidrógeno o alquilo, y el nitrógeno de $-SO_2N(R^4)R^5$ o $-N(R^4)SO_2R^5$ es N^- ;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, amino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y acilo; o

R^4 y R^5 junto con el átomo o los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

Aunque M⁺ es preferentemente un catión monovalente, también puede ser un catión divalente con contraiones adecuados, por ejemplo, dos del anión del fármaco parental, uno del parental/uno del otro contra anión, etc. También se divulga en el presente documento un método para inhibir una actividad de una JAK cinasa, que comprende poner en contacto la JAK cinasa con una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para inhibir una actividad de la JAK cinasa.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para inhibir una actividad de una JAK cinasa, que comprende poner en contacto in vitro una JAK3 cinasa con una cantidad del compuesto para inhibir una actividad de la JAK cinasa.

También se divulga en el presente documento un método para inhibir una actividad de una JAK cinasa, que comprende poner en contacto en una célula una JAK3 cinasa con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la JAK cinasa en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, tal como se han descrito anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplante de aloinjertos en un receptor de trasplante, que comprende administrar al receptor de trasplante una cantidad del compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar o prevenir una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, que comprende administrar a un sujeto una cantidad del compuesto eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para inhibir una cascada de transducción de señales en la que está implicada JAK3 cinasa, que comprende poner en contacto una célula que expresa un receptor implicado en dicha cascada de señalización con el compuesto.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK cinasa, que comprende administrar a un sujeto una cantidad del compuesto eficaz para tratar o prevenir enfermedad mediada por JAK cinasa.

En otra realización, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de la fórmula (I).

También se divulga en el presente documento un kit que comprende un compuesto seleccionado entre los compuestos de la presente invención o un profármaco de los mismos, envases, e instrucciones para su uso.

Un experto en la materia apreciará que las implementaciones resumidas anteriormente pueden usarse juntas en cualquier combinación adecuada para generar implementaciones no citadas expresamente anteriormente y que dichas implementaciones se consideran parte de la presente invención.

III. DESCRIPCIÓN DETALLADA

A. Descripción general

La invención abarca compuestos que tienen la fórmula I como se ha definido anteriormente y las composiciones de los mismos. Estos compuestos pueden ser para su uso en el tratamiento de afecciones en las que es terapéuticamente útil la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de las JAK cinasas, particularmente de JAK3.

B. Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

"Alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales o ramificados, tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), n-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), n-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-butilo ((CH₃)₃C-), n-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

"Alquileno" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen preferentemente de 1 a 6 y más preferentemente 1 a 3 átomos de carbono y que son de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica

mediante grupos, tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), iso-propileno (-CH₂CH(CH₃)-) o (-CH(CH₃)CH₂-), y similares.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en donde alquilo es como se define en el presente documento. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, y similares.

5 "Amino" se refiere al grupo -NH₂.

10 "Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tienen un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) pudiendo dichos anillos ser aromáticos o no (por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo, y similares), con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo arilo aromático. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo.

15 "Ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo, en donde arilo es como se define en el presente documento, incluyendo, a modo de ejemplo, fenoxi, naftoxi, y similares.

20 "Arilitio" se refiere al grupo -S-arilo, en donde arilo es como se define en el presente documento. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse en los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir en forma de uno o más estereoisómeros.

"Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo insaturados monovalentes que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferentemente 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación. Dichos grupos se ejemplifican por vinilo, alilo, but-3-en-1-ilo, y similares.

25 "Alquenileno" se refiere a grupos hidrocarbilo insaturados divalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y preferentemente 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferentemente 1-2 sitios de insaturación de doble enlace. El término "alquenileno" abarca cualquiera y todas las combinaciones de isómeros cis y trans que surgen a causa de la presencia de insaturación.

30 "Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo insaturados monovalentes que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferentemente 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación de triple enlace.

35 "Alquiniloxi" se refiere al grupo -O-alquinilo, en donde alquinilo es como se define en el presente documento. Alquiniloxi incluye, a modo de ejemplo, etiniloxi, propiniloxi, y similares.

"Carboxilo" o "carboxi" se refiere a -COOH o sales del mismo.

40 "Ciano" o "nitrilo" se refiere al grupo -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen uno solo o múltiples anillos cíclicos, incluyendo sistemas de anillo condensados, puenteados y espiro. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares.

45 "Cicloalquenilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen uno solo o múltiples anillos y que tienen al menos uno doble enlace y preferentemente de 1 a 2 dobles enlaces.

50 "Cicloalquinilo" se refiere a grupos cicloalquilo no aromáticos de 5 a 10 átomos de carbono que tienen uno solo o múltiples anillos y que tienen al menos un triple enlace.

"Cicloalquileno" se refiere a grupos cicloalquilo divalentes, en donde cicloalquilo es como se define en el presente documento.

55 "Cicloalcoxi" se refiere a -O-cicloalquilo.

"Cicloalquilitio" se refiere a -S-cicloalquilo. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse en los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir en forma de uno o más estereoisómeros.

60 "Cicloalqueniloxi" se refiere a -O-cicloalquenilo.

"Cicloalquenilitio" se refiere a -S-cicloalquenilo. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse en restos sulfínico o sulfonilo. El sulfóxido puede existir en forma de uno o más estereoisómeros.

65 "Guanidino" se refiere al grupo -NHC(=NH)NH₂.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo y es preferentemente flúor o cloro.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, y azufre en el anillo. Tales grupos heteroarilo pueden tener un anillo individual (por ejemplo, piridinilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizinilo o benzotienilo), en donde los anillos condensados pueden ser o no aromáticos y/o contener un heteroátomo, con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. En una realización, el átomo (o los átomos) de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo están opcionalmente oxidados para proporcionar el los restos de N-óxido (N→O), sulfinilo o sulfonilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridinilo, pirroloilo, indolilo, tiofenilo, y furanilo.

"Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

"Heteroarilitio" se refiere al grupo -S-heteroarilo. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse en los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir en forma de uno o más estereoisómeros.

"Heterociclo", "heterocíclico", "heterocicloalquilo" y "heterocicliilo" se refieren a un grupo saturado o insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas de anillo condensados, puenteados y espiro, y que tienen de 3 a 15 átomos de anillo, incluyendo 1 a 4 heteroátomos. Estos átomos de anillo se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre, u oxígeno, en donde, en los sistemas de anillo condensados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, con la condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En una realización, los átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos de N-óxido, -S(O)- o -SO₂-.

"Heterocicliiloxi" se refiere al grupo -O-heterocicliilo.

"Heterocicliilitio" se refiere al grupo -S-heterocicliilo. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse en los restos -S(O)- o -SO₂-. El sulfóxido puede existir en forma de uno o más estereoisómeros.

Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también citado como tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranilo, y similares.

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

"Nitroso" se refiere al grupo NO.

"Oxo" se refiere al átomo (=O).

"Sulfonilo" se refiere al grupo -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alquenoilo, -SO₂-alquenoilo sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-cicloalquenoilo, -SO₂-cicloalquenoilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico, y -SO₂-heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Sulfonilo incluye grupos tales como metil-SO₂-, fenil-SO₂-, y 4-metilfenil-SO₂-.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

"Tioxo" se refiere al átomo (=S).

"Alquilitio" se refiere al grupo -S-alquilo, en donde alquilo es como se define en el presente documento. En otras realizaciones, el azufre puede oxidarse en -S(O)-. El sulfóxido puede existir en forma de uno o más estereoisómeros.

"Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomo de anillo de -N=C(H)-NH-, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles, y tetrazoles. Un experto habitual en la materia reconocerá que son posibles otras disposiciones de átomo de anillo tautoméricas.

"Paciente" se refiere a animales humanos y no humanos, especialmente a mamíferos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, procediendo dichas sales de una serie de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, colina, arginina y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tal como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato, y similares.

"Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo de 4-pirimidinamina (fármaco) que puede requerir una transformación en las condiciones de uso, tal como dentro del organismo, para liberar el fármaco activo de 2,4-pirimidindiamina. Con frecuencia, los profármacos son, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Típicamente, los profármacos se obtienen enmascarando uno o más grupos funcionales en un fármaco activo de 2,4-pirimidindiamina que se considera que son en parte necesarios para la actividad con un progrupo (definido a continuación) para formar un proresto que se somete a transformación, tal como escisión, en las condiciones especificadas de uso para liberar el grupo funcional, y de este modo el fármaco de 2,4-pirimidindiamina activo. La escisión del proresto puede producirse espontáneamente, tal como mediante una reacción de hidrólisis, o puede catalizarse o inducirse por otro agente, tal como una enzima, luz, un ácido o base, o un cambio de o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como la temperatura. El agente puede ser endógeno para las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o puede suministrarse de manera exógena.

"Progrupo" se refiere a un tipo de grupo protector que, cuando se usa para enmascarar un grupo funcional dentro de un fármaco activo de 2,4-pirimidindiamina para formar un proresto, convierte al fármaco en un profármaco. Los progrupos normalmente se unen al grupo funcional del fármaco a través de enlaces que son escindibles en las condiciones de uso específicas. Por lo tanto, un progrupo es aquella porción de un proresto que se escinde para liberar el grupo funcional en las condiciones de uso específicas. A modo de ejemplo específico, un proresto de amida de fórmula -NH-C(O)CH_3 comprende el progrupo -C(O)CH_3 .

"Cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad específico o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o el trastorno. En referencia a los trastornos proliferativos tumorigénicos, una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz comprende una cantidad suficiente para, entre otras cosas, hacer que el tumor se reduzca o reducir la velocidad de crecimiento del tumor.

"Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, y agua.

A menos que se indique lo contrario, se llega a la nomenclatura de sustituyentes que se definen explícitamente en el presente documento nombrando la porción terminal de la funcionalidad, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilocarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, polímeros a los que se llega mediante la definición de los sustituyentes con sustituyentes adicionales entre sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que se sustituye con un grupo arilo sustituido, que está además sustituido por un grupo arilo sustituido, etc.) no están destinados a su inclusión en el presente documento. En dichos casos, el número máximo de dichas sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de los grupos arilo sustituidos se limitan a -aril sustituido-(aril sustituido)-arilo sustituido.

De forma análoga, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Dichos patrones de sustitución no permisibles se reconocen fácilmente por una persona habitualmente experta en la materia.

C. Compuestos de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de 2,4-pirimidindiamina. También se divulgan en el presente documento profármacos de los compuestos, métodos para producir los compuestos, y métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de afecciones en las que es terapéuticamente útil el uso como diana de la ruta de JAK o la inhibición de las JAK cinasas, en particular de JAK3. Estas afecciones incluyen, pero sin limitación, enfermedades y trastornos debilitantes y letales que afectan tanto a niños como a adultos. Los ejemplos de estas afecciones incluyen enfermedades oncológicas, tales como leucemia, incluyendo leucemia y linfoma infantil; afecciones autoinmunitarias, tales como rechazo de trasplantes; y las demás afecciones descritas en el presente documento. Dada la gravedad de y el sufrimiento causado por estas afecciones, es vital que se desarrollen nuevos tratamientos para tratar estas afecciones.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente.

- 5 En una realización, alqu es alquilo C_{1-2} . En una realización preferida, X es halo, alquilo o haloalquilo. En otra realización preferida, p es 0 o 1 y R^2 es halo. En otra realización preferida, q es 0 o 1 y R^3 es alquilo. En otra realización preferida, cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquinilo, cicloalquinilo sustituido, acilo, y éster de carboxilo; o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos forman
10 opcionalmente $-\text{N}=\text{C}(\text{OR}^9)_2$ en donde cada R^9 es independientemente un grupo alquilo. En otra realización preferida, cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y acilo.

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

- 15 I-7 5-Fluoro-N4-[4-(ciclopropilsulfonilaminometil)fenil]-N2-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-8 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-9 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-10 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
20 I-11 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-12 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-13 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-14 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-15 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-16 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
25 I-17 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-18 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-19 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-20 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-21 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
30 I-22 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-23 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-24 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-25 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-26 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1S-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
35 I-27 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1S-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-28 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1S-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-29 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1R-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-30 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1R-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-31 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1R-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
40 I-32 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-33 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-34 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-35 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(tiofen-2-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-36 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(tiofen-2-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
45 I-37 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(tiofen-2-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-38 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-39 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-40 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-41 N4-[4-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-
50 pirimidindiamina;
I-42 N4-[4-(2-acetilamino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-
pirimidindiamina;
I-43 N4-[4-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-
pirimidindiamina;
55 I-44 N4-[4-(2-acetilamino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-
pirimidindiamina;
I-45 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-46 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-47 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
60 I-48 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-49 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-50 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-51 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-52 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
65 I-53 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-ciclopropilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-54 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-ciclopropilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;

- I-55 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-ciclopropilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-56 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-57 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
5 I-58 N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-59 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-60 N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
10 I-61 Sal de sodio de N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-62 Sal de sodio de N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
15 I-63 Sal de sodio de N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-64 Sal de sodio de N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-65 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
20 I-66 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-67 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-68 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopentilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-69 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopentilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-70 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopentilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
25 I-71 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclohexilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-72 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclohexilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-73 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclohexilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-74 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-cloro-4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-75 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-cloro-4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
30 I-76 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-cloro-4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-77 N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-78 Sal de sodio de N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
35 I-79 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-80 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-81 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-82 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3,5-diaminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
40 I-83 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-84 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3,5-diaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-85 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(metilsulfonilmetilsulfonilamino)etil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-86 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(metilsulfonilmetilsulfonilamino)etil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
45 I-87 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(metilsulfonilmetilsulfonilamino)etil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-88 Sal de sodio de N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-89 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-90 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
50 I-91 N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-92 Sal de sodio de N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-93 N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
55 I-94 Sal de sodio de N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-95 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-96 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-97 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
60 I-98 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-99 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-100 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-101 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
65 I-140 N2-{3-N-[2-(t-butoxicarbonilamino)-1-oxoetil]aminosulfonil}fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;

- I-141 Sal de sodio de N2-{3-N-[2-(t-butoxicarbonilamino)-1-oxoetil]aminosulfonil}fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-142 N2-{3-N-[2-(benzoxicarbonilamino)-1-oxoetil]aminosulfonil}fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 5 I-143 Sal de sodio de N2-{3-N-[2-(benzoxicarbonilamino)-1-oxoetil]aminosulfonil}fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-136 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-116 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 10 I-137 Sal de sodio de N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-123 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-118 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-117 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 15 I-131 N2-[3-N-(2-amino-1-oxoetil)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-133 Sal de cloruro de hidrógeno de N2-[3-N-(2-amino-1-oxoetil)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-129 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-cloro-4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 20 I-119 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-cloro-4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-125 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-cloro-4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-127 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-121 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 25 I-126 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-124 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-120 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-122 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 30 I-139 N2-[3-N-(Cbz-L-Phe)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-144 N2-[3-N-(Cbz-L-Val)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-135 Sal de sodio de N2-[3-N-(Cbz-L-Phe)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 35 I-134 N2-[3-N-(L-Phe)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-132 Sal de cloruro de hidrógeno de N2-[3-N-(L-Phe)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-138 N2-[3-N-(L-Val)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 40 I-148 N2-[3-N-(Boc-cicloleucina)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-146 Sal de cloruro de hidrógeno de N2-[3-N-(L-Val)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-145 Sal de cloruro de hidrógeno de N2-[3-N-(cicloleucina)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 45 I-147 Sal de sodio de N2-[3-N-(Cbz-L-Val)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-130 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(N-ethoxicarbonil-N-etil)aminosulfonil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 50 I-115 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-cloro-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-114 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-cloro-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-113 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-cloro-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-149 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-fenilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-150 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-fenilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 55 I-151 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-152 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[3-(1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-153 N2-(4-bencilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 60 I-154 N2-(3-bencilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-155 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-fenilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-156 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-fenilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-157 N2-(4-bencilaminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-158 N2-(3-bencilaminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 65 I-159 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;

- I-160 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[3-(1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-161 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-162 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 5 I-163 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-164 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-propargilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-165 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-propargilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-166 N2-(4-ciclopentilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
- I-167 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 10 I-168 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[4-(4-piridilmetil)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-169 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[3-(4-piridilmetil)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-170 N2-(3-ciclopentilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-171 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[4-(3-piridil)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 15 I-172 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(4-isopropilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-173 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-isopropilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-174 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[3-(3-piridil)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-175 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(4-etilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-176 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-etilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 20 I-177 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-propilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-178 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-propilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-179 N2-(4-ciclopropilmetilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-180 N2-(3-ciclopropilmetilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 25 I-181 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[4-(3-metoxipropil)aminosulfonil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-182 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(3-metoxipropil)aminosulfonil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 30 I-183 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[4-(2-metoxietil)aminosulfonil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-184 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(2-metoxietil)aminosulfonil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-185 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-186 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-etilaminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-187 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-propilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 35 I-188 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-propargilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-189 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-isopropilaminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-190 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(2-metoxietil)aminosulfonil-4-metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 40 I-191 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(3-metoxipropil)aminosulfonil-4-metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-192 N2-(3-ciclopropilmetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 45 I-193 N2-(3-acetamidossulfonil)fenil-N4-[3-(N-acetil-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-194 N2-(4-acetamidossulfonil)fenil-N4-[4-(N-acetil-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-195 N2-(3-bencilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 50 I-196 Sal de sodio de N2-(3-acetamidossulfonil)fenil-N4-[3-(N-acetil-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-197 Sal de sodio de N2-(4-acetamidossulfonil)fenil-N4-[4-(N-acetil-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-198 N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-isobutiril)aminometil]fenil-N2-(3-isobutirilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 55 I-199 N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-isobutiril)aminometil]fenil-N2-(4-isobutirilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-200 Sal de sodio de N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-isobutiril)aminometil]fenil-N2-(3-isobutirilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 60 I-201 Sal de sodio de N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-isobutiril)aminometil]fenil-N2-(4-isobutirilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-202 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-fenilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-203 N2-(3-butirilaminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-butiril-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 65 I-204 N2-(4-butirilaminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-butiril-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;

- I-205 Sal de sodio de N2-(3-butirilaminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-butiril-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-206 Sal de sodio de N2-(4-butirilaminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-butiril-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 5 I-207 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-208 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-etilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-209 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-isopropilaminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 10 I-210 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(2-metoxietil)aminosulfonil-4-metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-211 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-212 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(4-etilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-213 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-etilaminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina; (I-214) N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-propargilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 15 I-215 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-propilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-216 N2-(3-ciclopropilmetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-217 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(3-metoxipropil)aminosulfonil-4-metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 20 I-218 N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-hexanoil)aminometil]fenil-N2-(3-hexanoilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- I-219 Sal de sodio de N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-hexanoil)aminometil]fenil-N2-(3-hexanoilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 25 I-220 N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-valeril)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-valerilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina; y
- I-221 Sal de sodio de N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-valeril)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-valerilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina.
- I-222 Sal de colina de N2-(3-butirilaminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-butiril-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
- 30 I-223 N2-(3-butirilaminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
- I-224 N2-(3-aminosulfonil)fenil- N4-[3-(N-butiril-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
- I-225 N2-[3-(N-acetoximetil-N-butiril)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
- 35 I-226 Sal de colina de N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

En una realización, este compuesto de fórmula (I) es un compuesto representado por la fórmula V como se ha definido anteriormente.

40 En una realización preferida, X es halo. En otra realización preferida, X es flúor. En otra realización preferida, p es 0 y q es 0 o 1. En otra realización preferida, q es 1 y R³ es alquilo.

45 En otra realización, X es flúor, alqu es -CH₂- y cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocíclico.

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

- 50 I-1 N4-(4-Aminosulfonilmetilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- I-2 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- I-3 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- I-4 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- I-5 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 55 I-6 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- I-102 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- I-103 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- I-104 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- I-105 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- I-106 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(N-metilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 60 I-107 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1-metilpiperdin-4-ilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- I-108 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1-metilpiperdin-4-ilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- I-109 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(N-metilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- I-110 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(N,N-dimetilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 65 I-111 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-ciclopropilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina; y

I-112 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-ciclopropilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina.

5 Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden incluir grupos funcionales que pueden enmascararse con progrupos para crear profármacos. Dichos profármacos son normalmente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en su forma de fármaco activo. De hecho, muchos de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en la presente invención incluyen prorestos que son hidrolizables o de otro modo escindibles en las condiciones de uso. Por ejemplo, los grupos éster normalmente sufren hidrólisis catalizada por ácidos para dar el ácido carboxílico parental cuando se exponen a las condiciones ácidas del estómago o a hidrólisis catalizada por bases cuando se exponen a las condiciones básicas del intestino o la sangre. Por lo tanto, cuando se administran a un sujeto por vía oral, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina que incluyen restos éster pueden considerarse profármacos de su correspondiente ácido carboxílico, independientemente de si la forma de éster es farmacológicamente activa.

15 El mecanismo mediante el cual se metabolizan los progrupos no es crítico y puede estar causado, por ejemplo, por hidrólisis en las condiciones ácidas del estómago, como se ha descrito anteriormente, y/o por enzimas presentes en el tracto digestivo y/o los tejidos u órganos del cuerpo. De hecho, los progrupos pueden seleccionarse para que se metabolicen en un sitio particular en el organismo. Por ejemplo, muchos ésteres se escinden en las condiciones ácidas halladas en el estómago. Los profármacos diseñados para escindirse químicamente en el estómago en la 2,4-pirimidindiamina activa pueden emplear progrupos que incluyen dichos ésteres. Como alternativa, los progrupos pueden diseñarse para metabolizarse en presencia de enzimas, tales como esterasas, amidasas, lipolasas, y fosfatasas, incluyendo ATPasas y cinasas, etc. Los progrupos que incluyen enlaces capaces de metabolizarse in vivo se conocen de sobra e incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, éteres, tioéteres, sililéteres, sililtioéteres, ésteres, tioésteres, carbonatos, tiocarbonatos, carbamatos, tiocarbamatos, ureas, tioureas, y carboxamidas. En algunos casos, puede seleccionarse un grupo "precursor" que se oxida mediante enzimas oxidativas, tales como, por ejemplo, citocromo P450 del hígado, en un grupo metabolizable.

30 En los profármacos, puede enmascararse cualquier resto funcional disponible con un progrupo para dar un profármaco. Los grupos funcionales en los compuestos de 2,4-pirimidindiamina que pueden enmascararse con progrupos para la inclusión de un proresto incluyen, pero sin limitación, aminas (primarias y secundarias), hidroxilos, sulfanilos (tioles), y carboxilos. Se conocen de sobra en la técnica una gran variedad de progrupos, así como los prorestos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos para dar profármacos. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede enmascararse en forma de un proresto de sulfonato, éster, o carbonato, que puede hidrolizarse in vivo para dar el grupo hidroxilo. un grupo funcional amino puede enmascararse en forma de un proresto de amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que puede hidrolizarse in vivo para dar el grupo amino. Puede enmascararse un grupo carboxilo en forma de un proresto de éster (incluyendo ésteres de sililo y tioésteres), amida, o hidrazida, que puede hidrolizarse in vivo para dar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus respectivos prorestos serán evidentes para los expertos en la materia. Todos estos progrupos, solos o en combinaciones, pueden incluirse en los profármacos.

45 Tal como se divulga en el presente documento, los progrupos pueden unirse a cualquier amina primaria o secundaria disponible, incluyendo, por ejemplo, el átomo de nitrógeno N2 del resto 2,4-pirimidindiamina, el átomo de nitrógeno N4 del resto 2,4-pirimidindiamina, y/o el átomo de nitrógeno primario o secundario incluido en un sustituyente en el compuesto de 2,4-pirimidindiamina.

50 Algunos profármacos descritos en el presente documento son compuestos de 2,4-pirimidindiamina que están sustituidos en el nitrógeno N4 del resto 2,4-pirimidindiamina con un anillo bicíclico que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido que incluye al menos un progrupo en uno o más de los siguientes: los átomos de nitrógeno del anillo bicíclico, el nitrógeno N2 del resto 2,4-pirimidindiamina, y el nitrógeno N4 del resto 2,4-pirimidindiamina.

55 Como se ha indicado anteriormente, no es crítica la identidad del progrupo, con la condición de que pueda metabolizarse en las condiciones de uso deseadas, por ejemplo, en las condiciones ácidas encontradas en el estómago y/o por enzimas encontradas in vivo, para dar un grupo biológicamente activo, por ejemplo, las 2,4-pirimidindiaminas como se describen en el presente documento. Por lo tanto, los expertos en la materia apreciarán que el progrupo puede comprender virtualmente cualquier grupo protector de hidroxilo, amina o tiol conocido o descubierto posteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos protectores adecuados pueden encontrarse, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene y Wuts, 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 (especialmente en las páginas 10-142 (alcoholes, 277-308 (tioles) y 309-405 (aminas)).

60 Además, también puede seleccionarse la identidad de los progrupos para conferir al profármaco características deseables. Por ejemplo, pueden usarse grupos lipófilos para reducir la solubilidad en agua y pueden usarse grupos hidrófilos para aumentar la solubilidad en agua. De este modo, pueden obtenerse profármacos diseñados especialmente para modos de administración seleccionados. El progrupo también puede diseñarse para conferir al profármaco otras propiedades, tales como, por ejemplo, absorción intestinal pasiva mejorada, absorción intestinal mediada por transporte mejorada, protección contra el metabolismo rápido (profármacos de liberación lenta),

65

suministro selectivo de tejido, enriquecimiento pasivo en tejidos diana, y transportadores específicos de direccionamiento. Los grupos capaces de conferir a los profármacos estas características se conocen de sobra y se describen, por ejemplo, en Etmayer et al., 2004, J. Med. Chem. 47(10):2393-2404. Todos los diversos grupos descritos en estas referencias pueden utilizarse en los profármacos descritos en el presente documento.

5 Como se ha indicado anteriormente, los progrupos también pueden seleccionarse para aumentar la solubilidad en agua del profármaco en comparación con el fármaco activo. Por lo tanto, los progrupos pueden incluir o pueden ser grupos adecuados para conferir a las moléculas del fármaco solubilidad en agua mejorada. Dichos grupos se conocen bien e incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, grupos hidrófilos, tales como alquilo, arilo, y arilalquilo, o grupos cicloheteroalquilo sustituidos con uno o más de una amina, alcohol, un ácido carboxílico, un
10 ácido fosforoso, un sulfóxido, un azúcar, un aminoácido, un tiol, un poliol, un éter, un tioéter, y una sal de amina cuaternaria.

Puede confirmarse la idoneidad de cualquier progrupo particular para un modo de administración deseado en ensayos bioquímicos. Por ejemplo, en caso de que se vaya a administrar un profármaco mediante inyección en un
15 tejido u órgano concreto y se conozcan las identidades de las diversas enzimas expresadas en el tejido u órgano, puede ensayarse el metabolismo del profármaco particular en ensayos bioquímicos con las enzimas aisladas. Como alternativa, puede ensayarse el metabolismo del profármaco particular en el compuesto de 2,4-pirimidindiamina activo con extractos de tejido y/u órganos. El uso de extractos de tejido y/u órganos puede ser particularmente conveniente cuando se desconoce la identidad de las enzimas expresadas en los tejidos u órganos diana o en los
20 casos donde las enzimas aisladas no están convenientemente disponibles. Los expertos en la materia serán capaces de seleccionar fácilmente progrupos que tienen propiedades metabólicas (tales como cinéticas) adecuadas para aplicaciones particulares usando dichas pruebas in vitro. Por supuesto, también puede ensayarse el metabolismo adecuado de los profármacos específicos en modelos animales in vitro.

25 Numerosas referencias enseñan el uso y la síntesis de profármacos, incluyendo, por ejemplo, Etmayer et al., anteriormente citado y Bungaard et al., (1989) J. Med. Chem. 32(12): 2503-2507. Además, se enseña la preparación y uso de profármacos de 2,4-pirimidindiaminas específicamente en la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos 60/654.620, presentado el 18 de febrero de 2005, titulada "Pyrimidinediamine Prodrugs and their Uses".

30 Un experto habitual en la materia apreciará que muchos de los compuestos y profármacos de los mismos, así como las diversas especies de compuestos descritas y/o ilustradas específicamente en el presente documento, pueden mostrar los fenómenos de tautomerismo, isomerismo conformacional, isomerismo geométrico, y/o isomerismo óptico. Por ejemplo, los compuestos de la invención y los profármacos de los mismos pueden incluir uno o más
35 centros quirales y/o dobles enlaces y por consiguiente, pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas. Como otro ejemplo, los compuestos de la invención y los profármacos de los mismos pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol, la forma ceto, y mezclas de las mismas. Ya que los diversos nombres de compuestos, fórmulas e ilustraciones de compuestos en la memoria
40 descriptiva y las reivindicaciones pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas, o isoméricas geométricas, debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica, isomérica conformacional, isomérica óptica, y/o isomérica geométrica de los compuestos que tienen una o más de las utilidades descritas en el presente documento, así como mezclas de estas diversas formas isoméricas diferentes. En los casos de rotación limitada alrededor de la estructura central de la 2,4-pirimidindiamina, también son posibles atropisómeros y también se incluyen específicamente en los compuestos de la invención. Se
45 pretende que los compuestos abarcados en el presente documento sean, con la excepción de las formas de isomerismo, químicamente estables y capaces de aislarse.

Dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención y los profármacos de los mismos pueden estar en forma de sales. Dichas sales incluyen sales adecuadas para usos
50 farmacéuticos ("sales farmacéuticamente aceptables"), sales útiles para usos veterinarios, etc. Dichas sales pueden proceder de ácidos o bases, tal como se conoce en la técnica.

En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En general, las sales farmacéuticamente
55 aceptables son aquellas sales que mantienen sustancialmente una o más de las actividades farmacológicas deseadas del compuesto parental y que son adecuadas para su administración a seres humanos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácidos de hidroháluro (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos
60 adecuados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxi-benzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, etc.), ácidos
65 arilsulfónicos (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido

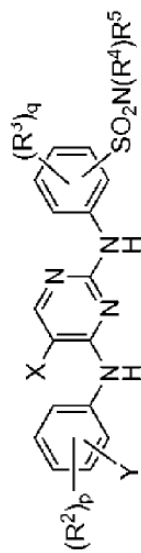
4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, etc.), ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ion metálico (por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, o un ion de aluminio) o se coordina con una base orgánica (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfina, piperidina, dimetilamina, dietilamina, trietilamina, y amoníaco).

10 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y los profármacos de los mismos, así como las sales de los mismos, también pueden estar en forma de hidratos, solvatos, y N-óxidos, tal como se conoce en la técnica.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto, o estereoisómero, tautómero, profármaco, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la tabla 1.

Tabla 1



n.º	Y-	-(R²) _p	-X	-(R³) _q	-SO₂N(R⁴)R⁵
1-1	4-(sulfamoilmetilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO₂NH₂
1-2	3-((N-prop-2-inil)sulfamoilmetilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO₂NH₂
1-3	3-((N-prop-2-inil)sulfamoilmetilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO₂NH₂
1-4	4-((N-prop-2-inil)sulfamoilmetilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO₂NH₂
1-5	4-((N-prop-2-inil)sulfamoilmetilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO₂NH₂
1-6	4-((N-prop-2-inil)sulfamoilmetilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO₂NH₂
1-7	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO₂N(H)CH₂C=CH
1-8	4-(etilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO₂NH₂
1-9	4-(etilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO₂NH₂
1-10	4-(etilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO₂NH₂
1-11	3-(etilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO₂NH₂
1-12	3-(etilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO₂NH₂
1-13	3-(etilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO₂NH₂
1-14	4-(etilsulfonamidoetilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO₂NH₂
1-15	4-(etilsulfonamidoetilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO₂NH₂
1-16	4-(etilsulfonamidoetilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO₂NH₂
1-17	4-(((N-n-propil)etilsulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO₂NH₂
1-18	4-(((N-n-propil)etilsulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO₂NH₂

n.º	Y-	-(R ²) _p	-X	-(R ³) _q	-SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
1-19	4-(((N-n-propil)etilsulfonamido)metilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-20	4-(etilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-21	4-(etilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-22	4-(etilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-23	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-24	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-25	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-26	(S)-4-((1-etilsulfonamido)etilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-27	(S)-4-((1-etilsulfonamido)etilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-28	(S)-4-((1-etilsulfonamido)etilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-29	(R)-4-((1-etilsulfonamido)etilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-30	(R)-4-((1-etilsulfonamido)etilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-31	(R)-4-((1-etilsulfonamido)etilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-32	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-33	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-34	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-35	4-((tiofen-2-sulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-36	4-((tiofen-2-sulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-37	4-((tiofen-2-sulfonamido)metilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-38	4-(etilsulfonamidoetilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-39	4-(etilsulfonamidoetilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-40	4-(etilsulfonamidoetilo)-	p = 0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-41	4-((2-amino-4-metiltiazol-5-sulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂

n.º	Y-	-(R ²) _p	-X	-(R ³) _q	-SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
I-42	4-((2-acetamido-4-metiltiazol-5-sulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-43	4-((2-amino-4-metiltiazol-5-sulfonamido)metilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-44	4-((2-acetamido-4-metiltiazol-5-sulfonamido)metilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-45	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
I-46	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-47	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-48	4-((2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-49	4-((2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-50	4-((2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)metilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-51	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-52	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-53	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
I-54	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-55	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-56	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
I-57	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-58	4-((N-propanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-59	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-60	4-((N-propanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
1-61 Sal de Na	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ N-(⁺ Na)C(O)Et
I-62 Sal de Na	4-((N-propanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-63 Sal de Na	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-64 Sal de Na	4-((N-propanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et

n.º	Y-	-(R ²) _p	-X	-(R ³) _q	-SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
I-65	4-(isopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
I-66	4-(isopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-67	4-(isopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-68	4-(ciclopentilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
I-69	4-(ciclopentilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-70	4-(ciclopentilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-71	4-(ciclohexilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-72	4-(ciclohexilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-73	4-(ciclohexilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-74	4-(etilsulfonamidometilo)-	3-Cl	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-75	4-(etilsulfonamidometilo)-	3-Cl	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-76	4-(etilsulfonamidometilo)-	3-Cl	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-77	4-((N-propanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NHC(O)Et
1-78 Sal de Na	4-((N-propanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NHC(O)Et
1-79	4-((N-propilciclopropilsulfonamido)metilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-80	4-((N-propilciclopropilsulfonamido)metilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-81	4-((N-propilciclopropilsulfonamido)metilo)-	p = 0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-82	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	5-SO ₂ NH ₂	3-SO ₂ NH ₂
I-83	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NHC(O)Et
I-84	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	5-SO ₂ NH ₂	3-SO ₂ NH ₂
I-85	4-((metilsulfonilmetilsulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
I-86	4-((metilsulfonilmetilsulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-87	4-((metilsulfonilmetilsulfonamido)metilo)	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

n.º	Y-	-(R ²) _p	-X	-(R ³) _q	-SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
I-88 Sal de Na	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NHC(O)Et
I-89	4-((piridin-3-sulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
I-90	4-((piridin-3-sulfonamido)metilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-91	4-((N-propanoil)-etilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NHC(O)Et
I-92 Sal de Na	4-((N-propanoil)-etilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NHC(O)Et
I-93	3-((N-propanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-94 Sal de Na	3-((N-propanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-95	4-((piridin-3-sulfonamido)metilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-96	4-((2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)metilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
I-97	4-((2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)metilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-98	4-((2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)metilo)-	p = 0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-99	4-((piridin-3-sulfonamido)metilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
I-100	4-((piridin-3-sulfonamido)metilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-101	4-((piridin-3-sulfonamido)metilo)-	p = 0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-102	3-(N-metilsulfonamidometilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-103	3-(N-metilsulfamoilmetilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-104	3-(N,N-dimetilsulfamoilmetilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-105	3-(N,N-dimetilsulfamoilmetilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-106	4-(N-metilsulfamoilmetilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-107	4-(N-(1-metilpiperidin-4-il)sulfamoil)metilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-108	4-(N-(1-metilpiperidin-4-il)sulfamoil)metilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
I-109	4-(N-metilsulfamoilmetilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-110	4-(N,N-dimetilsulfamoilmetilo)	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

n.º	Y-	-(R ²) _p	-X	-(R ³) _q	-SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
1-111	4-(N-ciclopropilsulfamiloimetilo)-	p = 0	F	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-112	4-(N-ciclopropilsulfamiloimetilo)-	p = 0	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-113	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Cl	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-114	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Cl	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-115	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Cl	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-116	3-((N-propanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-117	4-(isopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-118	4-(isopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-119	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	3-Cl	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-120	3-((N-metil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-121	4-((N-metil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NH ₂
1-122	3-((N-metil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-123	4-(isopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-124	3-((N-metil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-125	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	3-Cl	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-126	4-((N-metil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
1-127	4-((N-metil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-129	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	3-Cl	Me	q = 0	4-SO ₂ NH ₂
1-130	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ N(Et)C(O)OEt
1-131	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH ₂ NH ₂
1-132 Sal de HCl	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH(CH ₂ Ph)NH ₂
1-133	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH ₂ NH ₂
1-134	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH(CH ₂ Ph)NH ₂

n.º	Y-	-(R ²) _p	-X	-(R ³) _q	-SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
1-135 Sal de Na	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH(CH ₂ Ph)NHC(O)OCH ₂ Ph
1-136	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)Et
1-137 Sal de Na	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)Et
1-138	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH(i-pr)NH ₂
1-139	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH(CH ₂ Ph)NHC(O)OCH ₂ Ph
1-140	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH ₂ NHC(O)O ^t Bu
1-141 Sal de Na	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH ₂ NHC(O)O ^t Bu
1-142	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH ₂ NHC(O)OCH ₂ Ph
1-143 Sal de Na	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH ₂ NHC(O)OCH ₂ Ph
1-144	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH(i-pr)NHC(O)OCH ₂ Ph
1-145	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)(1-aminociclopent-1-ilo)
1-146 Sal de HCl	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH(i-pr)NH ₂
1-147 Sal de Na	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)CH(i-pr)NHC(O)OCH ₂ Ph
1-148	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHC(O)(1-NH(Boc)-ciclopent-1-ilo)
1-149	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NHPh
1-150	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHPh
1-151	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-((N-metilpiperidin-4-il)sulfamilo)
1-152	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-((N-metilpiperidin-4-il)sulfamilo)
1-153	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NHCH ₂ Ph
1-154	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	3-SO ₂ NHCH ₂ Ph
1-155	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p = 0	Me	q = 0	4-SO ₂ NHPh
1-156	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHPh
1-157	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-SO ₂ NHCH ₂ Ph

n.º	Y-	-(R ²) _p	-X	-(R ³) _q	-SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
1-158	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHCH ₂ Ph
1-159	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-((N-metilpiperidin-4-il)sulfamoilo)
1-160	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-((N-metilpiperidin-4-il)sulfamoilo)
1-161	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHMe
1-162	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHMe
1-163	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-SO ₂ NHMe
1-164	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-SO ₂ NHCH ₂ C=CH
1-165	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHCH ₂ C=CH
1-166	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-((N-ciclopentil)sulfamoilo)
1-167	4-((N-(ciclopropilsulfonil)propionamido)metilo)-	p=0	Me	q=0	4-SO ₂ NH ₂
1-168	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-(piridin-4-ilmetil)sulfamoilo)
1-169	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-((piridin-4-ilmetil)sulfamoilo)
1-170	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-((N-ciclopentil)sulfamoilo)
1-171	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-((piridin-3-il)sulfamoilo)
1-172	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-SO ₂ NH(i-Pr)
1-173	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NH(i-Pr)
1-174	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-((piridin-3-il)sulfamoilo)
1-175	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-SO ₂ NHEt
1-176	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHEt
1-177	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-SO ₂ NHPr
1-178	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHPr
1-179	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-((N-ciclopropilmetil)sulfamoilo)
1-180	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-((N-ciclopropilmetil)sulfamoilo)

n.º	Y-	-(R ²) _p	-X	-(R ³) _q	-SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
1-181	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-(N-(3-metoxipropil)sulfamoilo)
1-182	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-(N-(3-metoxipropil)sulfamoilo)
1-183	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-(N-(2-metoxietil)sulfamoilo)
1-184	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-(N-(2-metoxietil)sulfamoilo)
1-185	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ NHMe
1-186	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ NHEt
1-187	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ NHPr
1-188	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ N HCH ₂ C=CH
1-189	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH(i-Pr)
1-190	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-(N-(2-metoxietil)sulfamoilo)
1-191	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-(N-(3-metoxipropil)sulfamoilo)
1-192	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-(N-ciclopropilmetil)sulfamoilo)
1-193	3-((N-(ciclopropilsulfonil)acetamido)metilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHC(O)CH ₃
1-194	4-((N-(ciclopropilsulfonil)acetamido)metilo)-	p=0	Me	q=0	4-SO ₂ NHC(O)CH ₃
1-195	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ NHCH ₂ Ph
1-196	3-((N-(ciclopropilsulfonil)acetamido)metilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHC(O)CH ₃
1-197	4-((N-(ciclopropilsulfonil)acetamido)metilo)-	p=0	Me	q=0	4-SO ₂ NHC(O)CH ₃
1-198	3-((N-(ciclopropilsulfonil)isobutiramido)metilo)-	p=0	Me	q=0	3-(N-isobutinisulfamoilo)
1-199	4-((N-(ciclopropilsulfonil)isobutiramido)metilo)-	p=0	Me	q=0	4-(N-isobutinisulfamoilo)
I-200 Sal de Na	3-((N-(ciclopropilsulfonil)isobutiramido)metilo)-	p=0	Me	q=0	3-(N-isobutinisulfamoilo)
1-201 Sal de Na	4-((N-(ciclopropilsulfonil)isobutiramido)metilo)-	p=0	Me	q=0	4-(N-isobutinisulfamoilo)
I-202	4-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ NHPh
I-203	3-((N-(ciclopropilsulfonil)butiramido)metilo)-	p=0	Me	q=0	3-(N-butinisulfamoilo)

n.º	Y-	-(R ²) _p	-X	-(R ³) _q	-SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
I-204	4-((N-(ciclopropilsulfonilo)butiramido)metilo)-	p=0	Me	q=0	4-(N-butirilsulfamoilo)
I-205 Sal de Na	3-((N-(ciclopropilsulfonilo)butiramido)metilo)-	p=0	Me	q=0	3-(N-butirilsulfamoilo)
I-206 Sal de Na	4-((N-(ciclopropilsulfonilo)butiramido)metilo)-	p=0	Me	q=0	4-(N-butirilsulfamoilo)
I-207	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-SO ₂ NHMe
I-208	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHET
I-209	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ NH(i-Pr)
1-210	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-(N-(2-metoxietil)sulfamoilo)
1-211	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ NHMe
1-212	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	4-SO ₂ NHET
1-213	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ NHET
1-214	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ NHCH ₂ C=CH
1-215	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-SO ₂ NHPr
1-216	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-(N-ciclopropilmetil)sulfamoilo)
1-217	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	4-Me	3-(N-(3-metoxipropil)sulfamoilo)
1-218	3-(N-hexanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHC(O)(CH ₂) ₄ Me
1-219 Sal de Na	3-(N-hexanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHC(O)(CH ₂) ₄ Me
I-220	3-(N-pentanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHC(O)(CH ₂) ₃ Me
1-221 Sal de Na	3-(N-pentanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHC(O)(CH ₂) ₃ Me
I-222 Sal de colina	3-(N-butanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHC(O)(CH ₂) ₂ Me
I-223	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHC(O)(CH ₂) ₂ Me
1-224	3-(N-butanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	P=O	Me	q=0	3-SO ₂ NH ₂
1-225	3-(ciclopropilsulfonamidometilo)	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ N(CH ₂ OC(O)Me)C(O)(CH ₂) ₂ Me
1-226 Sal de colina	3-(N-propanoil)-ciclopropilsulfonamidometilo)-	p=0	Me	q=0	3-SO ₂ NHC(O)Et

D. Métodos de la invención

La presente invención proporciona compuestos de 2,4-pirimidindiamina, como se describen en el presente documento, para su uso en terapia para las afecciones descritas en el presente documento. También se divulga en el presente documento el uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones en las que es terapéuticamente útil el uso como diana de la ruta de JAK o la inhibición de las JAK cinasas, en particular de JAK3. Estas incluyen enfermedades donde está implicada la función de los linfocitos, macrófagos o mastocitos. Las afecciones en las que es terapéuticamente útil el uso como diana de la ruta de JAK o la inhibición de las JAK cinasas, en particular de JAK3, incluyen leucemia, linfoma, rechazo de trasplantes (por ejemplo, rechazo de trasplante de islotes pancreáticos), afecciones por trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad de injerto contra hospedador), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, etc.), inflamación (por ejemplo, asma, etc.) y otras afecciones descritas en más detalle en el presente documento.

Tal como se ha indicado anteriormente, pueden tratarse numerosas afecciones usando los compuestos de 2,4-pirimidindiamina sustituidos, profármacos de los mismos, y métodos de tratamiento descritos en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a (1) prevenir que se produzca la enfermedad en un paciente que tiene predisposición a o que aún no muestra síntomas de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o (3) mejorar o causar la regresión de la enfermedad. Tal como se sobreentiende en la técnica, "tratamiento" es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Para los propósitos de esta invención, los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de, pero sin limitación, alivio o mejora de uno o más síntomas, reducción del alcance de una afección, incluyendo una enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), incluyendo enfermedades, prevención de la diseminación de una enfermedad, retraso o ralentización de una afección, incluyendo una enfermedad, progresión, mejora o alivio de la afección, incluyendo una enfermedad, estado, y remisión (tanto total como parcial), ya sea detectable o indetectable. Se prefieren compuestos que sean potentes y que puedan administrarse localmente a dosis muy bajas, de este modo minimizando los efectos adversos sistémicos.

Los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores potentes y selectivos de las JAK cinasas y son particularmente selectivos para las rutas de señalización de citocinas que contienen JAK3. Como consecuencia de esta actividad, los compuestos pueden usarse en una diversidad de contextos in vitro, in vivo, y ex vivo para regular o inhibir la actividad de JAK cinasa, cascadas de señalización en las que las JAK cinasas desempeñan un papel, y las respuestas biológicas efectuadas por dichas cascadas de señalización. Por ejemplo, en una realización, los compuestos pueden ser para su uso en la inhibición de JAK cinasa, ya sea in vitro o in vivo, en virtualmente cualquier tipo celular que expresa a la JAK cinasa, tal como en células hematopoyéticas en las que, por ejemplo, se expresa predominantemente JAK3. También pueden ser útiles en la regulación de las cascadas de transducción de señales en las que están implicadas las JAK3 cinasas, en particular JAK3. Dichas cascadas de transducción de señales dependientes de JAK incluyen, pero sin limitación, las cascadas de señalización de receptores de citocinas que implican a la cadena gamma común, tales como, por ejemplo, las cascadas de señalización del receptor de IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 e IL-21, o de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Los compuestos también pueden ser útiles in vitro o in vivo para regular, y en particular para inhibir, respuestas celulares o biológicas afectadas por dichas cascadas de transducción de señales dependientes de JAK. Dichas respuestas celulares o biológicas incluyen, pero sin limitación, la regulación positiva de IL-4/ramos CD23 y la proliferación de células T mediada por IL-2. De manera importante, los compuestos pueden ser útiles para su uso en la inhibición de JAK cinasas in vivo como estrategia terapéutica hacia el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas, ya sea totalmente o en parte, por una actividad de JAK cinasa (citadas en el presente documento como "enfermedades mediadas por JAK cinasa"). Los ejemplos no limitantes de enfermedades mediadas por JAK cinasa que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos incluyen, pero sin limitación, las siguientes: alergias; asma; enfermedades autoinmunitarias, tales como rechazo de trasplantes (por ejemplo, riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, piel, intestino delgado, intestino grueso, reacción de hospedador contra injertos (HVGR), y enfermedad de injerto contra hospedador (EICH)), artritis reumatoide, y esclerosis lateral amiotrófica; enfermedades autoinmunitarias mediadas por células T, tales como esclerosis múltiple, psoriasis, y síndrome de Sjögren; enfermedades inflamatorias de tipo II, tales como inflamación vascular (incluyendo vasculitis, arteritis, aterosclerosis, y cardiopatía isquémica); enfermedades del sistema nervioso central, tales como ictus; enfermedades pulmonares, tales como bronquitis obliterante e hipertensión pulmonar primaria; reacciones de hipersensibilidad de tipo IV sólidas retrasadas; y neoplasias hematológicas, tales como leucemia y linfomas.

Los ejemplos de enfermedades que están mediadas, al menos en parte, por JAK cinasas que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con los métodos incluyen, pero sin limitación, alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias, tales como rechazo de trasplantes (por ejemplo, riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, piel, reacción de hospedador contra injertos (HVGR), etc.), artritis reumatoide, y esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjögren, enfermedades inflamatorias de tipo II, tales como inflamación vascular (incluyendo vasculitis, arteritis, aterosclerosis y cardiopatía isquémica) u otras enfermedades inflamatorias, tales como artrosis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino idiopática, síndrome del intestino irritable, colon espástico, cicatrización de bajo grado (por ejemplo, escleroderma,

fibrosis aumentada, queloides, cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión de reperfusión y después del infarto de miocardio), y complejo o síndrome de sicca, enfermedades del sistema nervioso central, tales como ictus, enfermedades pulmonares, tales como bronquitis obliterante e hipertensión pulmonar primaria, hipersensibilidad de tipo IV retrasada o mediada por células y neoplasias sólidas y hematológicas, tales como leucemias y linfomas.

En el presente documento se divulga un método para inhibir una actividad de una JAK cinasa, que comprende poner en contacto la JAK cinasa con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la JAK cinasa, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención. el método puede llevarse a cabo in vivo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir una actividad de una JAK cinasa, que comprende poner en contacto in vitro una JAK3 cinasa con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la JAK cinasa, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención.

En una realización específica, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención del rechazo en receptores de trasplantes de órganos y/o tejido (es decir, tratar y/o prevenir el rechazo de aloinjertos). Los aloinjertos pueden rechazarse mediante una reacción inmunitaria mediada por células o humoral del receptor contra los antígenos del trasplante (histocompatibilidad) presentes en las membranas de las células del donante. Los antígenos más fuertes están gobernados por un complejo de locus genéticos denominados antígenos del grupo A de leucocitos (HLA). Junto con los antígenos de los grupos sanguíneos ABO, hay antígenos de trasplante importantes detectables en seres humanos.

El rechazo después del trasplante puede dividirse generalmente en tres categorías: hiperagudo, que sucede después de horas a días después del trasplante; agudo, que sucede de días a meses después del trasplante; y crónico, que sucede de meses a años después del trasplante.

El rechazo hiperagudo está causado principalmente por la producción de anticuerpos del hospedador que atacan al tejido injertado. En una reacción de rechazo hiperagudo, se observan anticuerpos en la vasculatura del trasplante muy poco después del trasplante. Poco después, tiene lugar la coagulación vascular, dando lugar a la isquemia, una eventual necrosis y la muerte. El infarto del injerto no responde a terapias inmunosupresoras. Debido a que pueden identificarse los antígenos de HLA in vitro, se usa la exploración antes del trasplante para reducir de manera significativa el rechazo hiperagudo. Como consecuencia de esta exploración, el rechazo hiperagudo es relativamente infrecuente en la actualidad.

Se cree que el rechazo agudo está mediado por la acumulación de células específicas de antígeno en el tejido injertado. Estas reacciones inmunitarias mediadas por células T contra estos antígenos (es decir, HVGR o GVHR) son el principal mecanismo del rechazo agudo. La acumulación de estas células da lugar al daño del tejido injertado. Se cree que tanto las células T colaboradoras CD4+ como las células T citotóxicas CD8+ están implicadas en el proceso y que el antígeno se presenta por células del donante y dendríticas del hospedador. Las células T CD4+ colaboradoras ayudan a reclutar otras células efectoras, tales como macrófagos y eosinófilos, al injerto. El acceso a las cascadas de transducción de señales de células T (por ejemplo, las cascadas de CD28, CD40L, y CD2) también está implicado.

El rechazo agudo mediado por células puede revertirse en muchos casos intensificando la inmunoterapia. Después de una reversión exitosa, los elementos gravemente dañados del injerto sanan mediante fibrosis y el resto del injerto parece normal. Después de la resolución del rechazo agudo, pueden reducirse las dosis de fármacos inmunosupresores a niveles muy bajos.

El rechazo crónico, que es un problema particular en los trasplantes renales, a menudo progresa de manera insidiosa a pesar del aumento de la terapia inmunosupresora. Se cree que esto se debe, en gran medida, a la hipersensibilidad de tipo IV mediada por células. El perfil patológico difiere de aquel del rechazo agudo. El endotelio arterial está implicado principalmente con proliferación extensiva que puede ocluir gradualmente el lumen del vaso, dando lugar a la isquemia, fibrosis, una íntima engrosada, y cambios ateroscleróticos. El rechazo crónico se debe principalmente a una obliteración progresiva de la vasculatura del injerto y se asemeja a un lento proceso de vasculitis.

En la hipersensibilidad de tipo IV, las células T citotóxicas CD8 y las células T CD4 colaboradoras reconocen a antígenos sintetizados intracelulares o extracelulares cuando está en complejo, respectivamente, con cualquier clase de moléculas del CMH de clase I o clase II. Los macrófagos funcionan como células presentadoras de antígenos y liberan IL-1, lo que promueve la proliferación de células T colaboradoras. Las células T colaboradoras liberan interferón gamma e IL-2, que juntos regulan las reacciones de hiperactividad retrasadas mediadas por la activación de macrófagos y la inmunidad mediada por células T. En el caso del trasplante de órganos, las células T citotóxicas destruyen a las células del injerto en contacto.

Ya que las JAK cinasas desempeñan un papel crítico en la activación de células T, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de muchos aspectos del rechazo de trasplantes, y son particularmente útiles en el tratamiento y/o prevención de reacciones de rechazo que están mediadas, al menos en parte, por células T, tales como HVGR o GVHR. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina también pueden usarse para el tratamiento y/o prevención del rechazo crónico en receptores de trasplantes y, en particular, en receptores de trasplante renal. El compuesto también puede ser para su administración a un tejido o un órgano antes de trasplantar el tejido u órgano en el receptor del trasplante.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, que comprende administrar a un paciente que padece dicha enfermedad autoinmunitaria una cantidad del compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención. En determinadas realizaciones de los métodos, la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple (EM), psoriasis, o síndrome de Sjögren. Dichas enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero sin limitación, aquellas enfermedades autoinmunitarias que se denominan frecuentemente trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de un solo tipo celular y aquellas enfermedades autoinmunitarias que frecuentemente se designan como implicadas en el trastorno autoinmunitario sistémico. Los ejemplos no limitantes de enfermedades denominadas frecuentemente como trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de un solo tipo celular incluyen: tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmunitaria o anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa. Los ejemplos no limitantes de enfermedades autoinmunitarias de un solo órgano o de un solo tipo celular denominadas como implicadas en el trastorno autoinmunitario sistémico incluyen: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso. Las enfermedades autoinmunitarias adicionales, que pueden basarse en células β (humorales) o en células T, incluye síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmunitaria, la diabetes de tipo I o de aparición juvenil, y tiroiditis.

Los tipos de enfermedades autoinmunitarias que pueden tratarse o prevenirse con dichos profármacos incluyen generalmente aquellos trastornos que implican la lesión del tejido que sucede como resultado de una respuesta humoral y/o mediada por células a inmunógenos o antígenos de origen endógeno y/o exógeno. Dichas enfermedades se citan frecuentemente como enfermedades que implican reacciones de hipersensibilidad no anafilácticas (es decir, de tipo II, tipo III y/o tipo IV).

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I son generalmente el resultado de la liberación de sustancias farmacológicamente activas, tales como histamina, por parte de mastocitos y/o basófilos después del contacto con un antígeno exógeno específico. Tal como se ha mencionado anteriormente, dichas reacciones de tipo I desempeñan un papel en numerosas enfermedades, incluyendo asma alérgica, rinitis alérgica, etc.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo II (también citadas como citotóxicas, citolíticas dependientes de complemento o reacciones de hipersensibilidad estimulantes de células) resultan cuando las inmunoglobulinas reaccionan con componentes antigénicos de células o tejidos, o con un antígeno o hapteno que se haya acoplado íntimamente a células o tejido. Las enfermedades que se asocian comúnmente con las reacciones de hipersensibilidad de tipo II incluyen, pero sin limitación, anemia hemolítica autoinmunitaria, eritroblastosis fetal y enfermedad de Goodpasture.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III, (también citadas como reacciones de hipersensibilidad de complejo tóxico, complejo soluble, o complejo inmunitario) son el resultado de la deposición de complejos de antígeno-inmunoglobulina solubles circulantes en vasos o en tejidos, con reacciones inflamatorias agudas acompañantes en el sitio de deposición del complejo inmunitario. Los ejemplos no limitantes de enfermedades de reacción de tipo III prototípicas incluyen la reacción de Arthus, artritis reumatoide, enfermedad del suero, lupus sistémico eritematoso, determinados tipos de glomerulonefritis, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV (frecuentemente llamadas reacciones de hipersensibilidad celular, mediada por células, retrasada, o de tipo tuberculina) están causadas por linfocitos T sintetizados que son el resultado del contacto con un antígeno específico. Los ejemplos no limitantes de enfermedades citadas como implicadas en reacciones de tipo IV son la dermatitis de contacto y el rechazo de aloinjerto.

Las enfermedades autoinmunitarias asociadas con cualquiera de las reacciones de hipersensibilidad no anafilácticas anteriores pueden tratarse o prevenirse con los profármacos descritos en el presente documento. En particular, los métodos pueden usarse para tratar o prevenir aquellas enfermedades autoinmunitarias frecuentemente caracterizadas como trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de tipo celular individual incluyendo, pero sin limitación: tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmunitaria o anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa, así como aquellas enfermedades autoinmunitarias

caracterizadas frecuentemente como implicadas en trastornos autoinmunitarios sistémicos, que incluyen, pero sin limitación: lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso.

- 5 Los expertos en la materia apreciarán que muchas de las enfermedades autoinmunitarias están asociadas con síntomas graves, cuya mejora proporciona un beneficio terapéutico significativo incluso en casos donde la enfermedad autoinmunitaria subyacente no puede mejorarse.

10 La terapia usando los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento puede aplicarse sola, o puede aplicarse en combinación con o junto a otras terapias inmunosupresoras comunes, tales como, por ejemplo, las siguientes: mercaptopurina; corticoesteroides, tales como prednisona; metilprednisona y prednisolona; agentes alquilantes, tales como ciclofosfamida; inhibidores de calcineurina, tales como ciclosporina, sirólimus, y tacrólimus; inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), tales como el micofenolato, mofetilo de micofenolato, y azatioprina; y agentes diseñados para suprimir la inmunidad celular a la vez que se deja intacta la respuesta humoral inmunológica del receptor, incluyendo diversos anticuerpos (por ejemplo, globulina anti-linfocito (ALG), globulina antimonocitos (ATGF), anticuerpos monoclonales anti-células T (OK13)) e irradiación. Estos diversos agentes pueden usarse de acuerdo con sus dosificaciones convencionales o comunes, tal como se especifica en la información de prescripción que acompaña a las formas comercialmente disponibles de los fármacos (véase también: la información de prescripción en la edición de 2006 de The Physician's Desk Reference). La azatioprina está disponible actualmente a través de Salix Pharmaceuticals, Inc., con el nombre comercial AZASAN; la mercaptopurina está disponible actualmente a través de Gate Pharmaceuticals, Inc., con el nombre comercial PURINETHOL; la prednisona y la prednisolona están disponibles actualmente a través de Roxane Laboratories, Inc.; La metilprednisolona está disponible actualmente a través de Pfizer; el sirólimus (rapamicina) está disponible actualmente a través de Wyeth-Ayerst con el nombre comercial RAPAMUNE; el tacrólimus está disponible actualmente a través de Fujisawa, con el nombre comercial PROGRAF; la ciclosporina está disponible actualmente a través de Novartis con el nombre comercial SANDIMMUNE y de Abbott con el nombre comercial GENGRAF; los inhibidores de IMPDH, tales como el micofenolato mofetilo y el ácido micofenólico están disponibles actualmente a través de Roche con el nombre comercial CELLCEPT y de Novartis con el nombre comercial MYFORTIC; la azatioprina está disponible actualmente a través de Glaxo-Smith-Kline con el nombre comercial IMURAN; y hay actualmente anticuerpos disponibles a través de Ortho Biotech con el nombre comercial ORTHOCLONE, de Novartis con el nombre comercial SIMULECT (basiliximab), y de Roche con el nombre comercial ZENAPAX (daclizumab).

35 En otra realización, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina podrían ser para su administración en combinación o como adjunto con un inhibidor de una Syk cinasa. La Syk cinasa es una tirosina cinasa que se sabe que desempeña un papel crítico en la señalización del receptor Fcγ, así como en otras cascadas de señalización, tales como aquellas que implican la señalización del receptor de células B (Turner et al., (2000), Immunology Today 21:148-154) y las integrinas beta (1), beta (2), y beta (3) en neutrófilos (Mocsavi et al., (2002), Immunity 16:547-558). Por ejemplo, La Syk cinasa desempeña un papel central en la señalización del receptor de IgE de alta afinidad en mastocitos que da lugar a la activación y consiguiente liberación de múltiples mediadores químicos que desencadenan los ataques alérgicos. Sin embargo, a diferencia de las JAK cinasas, que ayudan a regular las rutas implicadas en las reacciones de hipersensibilidad retrasada o de tipo IV mediadas por células, la Syk cinasa ayuda a regular las rutas implicadas en las reacciones de hipersensibilidad inmediatas mediadas por IgE de tipo I. Determinados compuestos que afectan a la ruta de Syk pueden o no afectar a las rutas de JAK.

45 Se describen compuestos inhibidores de Syk adecuados, por ejemplo, en el n.º de Serie10/355.543 presentado el 31 de enero de 2003 (publicación n.º 2004/0029902); WO 03/063794; el n.º de Serie10/631.029 presentado el 29 de julio de 2003; WO 2004/014382; el n.º de Serie10/903.263 presentado el 30 de julio de 2004; PCT/US2004/24716 presentado el 30 de julio de 2004 (WO005/016893); el n.º de Serie10/903.870 presentado el 30 de julio de 2004; PCT/US2004/24920 presentado el 30 de julio de 2004; el n.º de Serie60/630.808 presentado el 24 de noviembre de 2004; el n.º de Serie60/645.424 presentado el 19 de enero de 2005; y el n.º de Serie 60/654.620, presentado el 18 de febrero de 2005. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento y los inhibidores de Syk pueden ser útiles solos o en combinación con uno o más tratamientos para el rechazo de trasplantes convencionales, tal como se han descrito anteriormente.

55 En una realización específica, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de estas enfermedades en pacientes que bien inicialmente son insensibles (resistentes) o que se vuelven insensibles al tratamiento con un compuesto inhibidor de Syk o a uno de los demás tratamientos actuales para la enfermedad particular. Asimismo, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina podrían ser útiles en combinación con compuestos inhibidores de Syk en pacientes que son resistentes o insensibles a un compuesto de Syk. Los compuestos inhibidores de Syk con los que pueden administrarse los compuestos de 2,4-pirimidindiamina se han proporcionado anteriormente.

65 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, que comprende administrar a un paciente que padece dicha enfermedad autoinmunitaria una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, como se describen en el presente

documento, y el compuesto se administra en combinación con o de manera adjunta a un compuesto que inhibe a Syk cinasa con un CI_{50} en el intervalo de al menos 10 μM .

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplante de aloinjertos en un receptor de trasplante, que comprende administrar al receptor de trasplantes una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describen en el presente documento. En una realización adicional, el compuesto se administra a un tejido o a un órgano antes de trasplantar el tejido u órgano en el receptor del trasplante.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplante de aloinjertos en un receptor de trasplante, en el que el rechazo es rechazo agudo, que comprende administrar al receptor de trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplante de aloinjertos en un receptor de trasplante, en el que el rechazo es rechazo crónico, que comprende administrar al receptor de trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplante de aloinjertos en un receptor de trasplante, en el que el rechazo está mediado por HVGR o GVHR, que comprende administrar al receptor de trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, tal como se describen en el presente documento.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplante de aloinjertos en un receptor de trasplante, en el que el trasplante de aloinjertos se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado, y un pulmón, que comprende administrar al receptor de trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, tal como se describen en el presente documento.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplante de aloinjertos en un receptor de trasplante, en el que el trasplante de aloinjertos se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado, y un pulmón, que comprende administrar al receptor de trasplantes una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, como se describen en el presente documento, en el que el compuesto se administra en combinación con o como adjunto a otro inmunosupresor.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplante de aloinjertos en un receptor de trasplante, en el que el trasplante de aloinjertos se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado, y un pulmón, que comprende administrar al receptor de trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, como se describen en el presente documento, en el que el compuesto se administra en combinación con o como adjunto a otro inmunosupresor, en el que el inmunosupresor se selecciona entre ciclosporina, tacrólimus, sirólimus, un inhibidor de IMPDH, micofenolato, micofenolato mofetilo, un anticuerpo anti-células T, y OKT3.

40 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento son moderadores de citocinas de la señalización de IL-4. Como consecuencia, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden frenar la respuesta de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Por lo tanto, en una realización específica, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina podrían ser útiles en el tratamiento de dichas reacciones y, por lo tanto, la enfermedad asociada con, mediada por, o causada por dichas reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, alergias), de manera profiláctica. Por ejemplo, un paciente alérgico podría tomar uno o más de los compuestos selectivos de JAK descritos en el presente documento antes de una exposición esperada a alérgenos para retrasar la aparición o el progreso de, o eliminar completamente, una respuesta alérgica.

45 Cuando son para su uso en el tratamiento o la prevención de dichas enfermedades, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden administrarse individualmente, en forma de mezclas de uno o más compuestos de 2,4-pirimidindiamina, o en mezcla o combinación con otros agentes útiles para tratar dichas enfermedades y/o los síntomas asociados con dichas enfermedades. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina también pueden administrarse en una mezcla o en combinación con agentes útiles para tratar otras enfermedades o afecciones, tales como esteroides, estabilizantes de la membrana, inhibidores de 5-lipooxigenasa (5LO), inhibidores de la síntesis y receptores de leucotrienos, inhibidores del intercambio de isotipo de IgE o de la síntesis de IgE, inhibidores del intercambio de isotipo de IgG o de la síntesis de IgG, β -agonistas, inhibidores de triptasa, aspirina, inhibidores de ciclooxigenasa (COX), metotrexato, fármacos anti-TNF, retuxina, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores

de PDE4, y antihistamínicos, por nombrar solo algunos. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden ser para su administración por sí solos en forma de profármacos o en forma de composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto o profármaco activo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, tal como se describen en el presente documento.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, que se practica de manera profiláctica, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, como se describen en el presente documento, y se administra antes de la exposición a un alérgeno.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para inhibir una cascada de transducción de señales en la que está implicada JAK3 cinasa, que comprende poner en contacto una célula que expresa un receptor implicado en dicha cascada de señalización con un compuesto, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, tal como se describen en el presente documento.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK cinasa, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir enfermedad mediada por JAK cinasa, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, tal como se describen en el presente documento.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK cinasa, en el que la enfermedad mediada por JAK es HVGR o GVHR, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir enfermedad mediada por JAK cinasa, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describen en el presente documento.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK cinasa, en el que la enfermedad mediada por JAK es rechazo agudo de aloinjertos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir enfermedad mediada por JAK cinasa, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describen en el presente documento.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK cinasa, en el que la enfermedad mediada por JAK es rechazo crónico de aloinjertos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir enfermedad mediada por JAK cinasa, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describen en el presente documento.

40 Los compuestos activos de la invención inhiben típicamente la ruta de JAK/Stat. La actividad de un compuesto específico como inhibidor de una JAK cinasa puede evaluarse in vitro o in vivo. En algunas realizaciones, la actividad de un compuesto específico puede evaluarse en un ensayo celular. Los ensayos adecuados incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o de la actividad de ATPasa de una JAK cinasa. Por lo tanto, se dice que un compuesto inhibe una actividad de una JAK cinasa si inhibe la actividad de fosforilación o de ATPasa de una JAK cinasa con una CI_{50} de aproximadamente 20 μM o menos.

45 "Trastorno proliferativo celular" se refiere a un trastorno caracterizado por la proliferación anormal de células. Un trastorno proliferativo no implica limitación alguna respecto de la velocidad de crecimiento celular, sino que simplemente indica la pérdida de los controles normales que afectan al crecimiento y la división celular. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las células de un trastorno proliferativo pueden tener las mismas velocidades de división celular que las células normales, pero no responden a las señales que limitan dicho crecimiento. Dentro del ámbito de un "trastorno proliferativo celular" se encuentra una neoplasia o tumor, que es un crecimiento anormal de tejido. El cáncer se refiere a cualquiera de las diversas neoplasias caracterizadas por la proliferación de células que tienen la capacidad de invadir el tejido circundante y/o de metastatizar a nuevos sitios de colonización.

50 "Neoplasia hematopoyética" se refiere a un trastorno proliferativo celular que surge de células de linaje hematopoyético. En general, la hematopoyesis es el proceso fisiológico mediante el cual se desarrollan las células no diferenciadas o las células madre en diversas células halladas en la sangre periférica. En la fase inicial del desarrollo, las células madre hematopoyéticas, normalmente halladas en la médula ósea, sufren una serie de divisiones celulares para formar células progenitoras multipotentes que comprometen a dos vías de desarrollo principales: el linaje linfoide y el linaje mieloide. Las células progenitoras dedicadas del linaje mieloide se diferencian

en tres sub-ramas principales comprendidas por las vías de desarrollo eritroides, megacariocíticas y de granulocitos/monocitos. Una vía adicional da lugar a la formación de células dendríticas, que están implicadas en la presentación de antígenos. El linaje eritroide da lugar a los glóbulos rojos de la sangre mientras que el linaje megacariocítico da lugar a las plaquetas de la sangre. Las células dedicadas del linaje de granulocitos/monocitos se divide en las vías de desarrollo de granulocitos o de monocitos, dando lugar la última vía a la formación de neutrófilos, eosinófilos, y basófilos y dando lugar la última vía a los monocitos y macrófagos de la sangre.

Las células progenitoras dedicadas del linaje linfoide se desarrollan en la vía de las células B, la vía de las células T, y la vía de las células no-T/B. De manera similar al linaje mieloide, una vía linfoide adicional parece dar lugar a células dendríticas implicadas en la presentación de antígenos. Las células progenitoras de células B se desarrollan en una célula B precursora (pre-B), que se diferencia en células B responsables de la producción de inmunoglobulinas. Las células progenitoras del linaje de células T se diferencian en células T precursoras (pre-T) que, basándose en la influencia de determinadas citocinas, se desarrollan en células T citotóxicas o colaboradoras/supresoras implicadas en la inmunidad mediada por células. La vía de células no T/B da lugar a la generación de linfocitos citolíticos naturales (NK). Las neoplasias de células hematopoyéticas pueden implicar células de cualquier fase de la hematopoyesis, incluyendo células madre hematopoyéticas, células progenitoras multipotentes, células progenitoras oligopotentes dedicadas, células precursoras, y células diferenciadas maduras. Las categorías de neoplasias hematopoyéticas pueden seguir generalmente las descripciones y criterios diagnósticos empleados por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD 10), Organización Mundial de la Salud (2003)). Las neoplasias hematopoyéticas también pueden caracterizarse basándose en las características moleculares, tales como marcadores de la superficie celular y perfil de expresión génica, fenotipo celular mostrado por las células aberrantes, y/o aberraciones cromosómicas (por ejemplo, eliminaciones, translocaciones, inserciones, etc.) características de determinadas neoplasias hematológicas, tales como el cromosoma Philadelphia encontrado en la leucemia mielógena crónica. Otras clasificaciones incluyen la National Cancer Institute Working Formulation (Cancer, 1982, 49:2112-2135) y la Revised European-American Lymphoma Classification (REAL).

"Neoplasia linfoide" se refiere a un trastorno proliferativo que implica a células del linaje linfoide de la hematopoyesis. Las neoplasias linfoides pueden surgir a partir de células madre hematopoyéticas así como de células progenitoras linfoides dedicadas, células precursoras, y células diferenciadas terminalmente. Estas neoplasias pueden subdividirse basándose en los atributos fenotípicos de las células aberrantes o en el estado diferenciado a partir del cual surgen las células anormales. Las subdivisiones incluyen, entre otras, neoplasias de células B, neoplasias de células T, neoplasias de células NK, y linfoma de Hodgkin.

"Neoplasia mieloide" se refiere a un trastorno proliferativo de células del linaje mieloide de la hematopoyesis. Las neoplasias pueden surgir a partir de células madre hematopoyéticas, células progenitoras mieloides dedicadas, células precursoras, y células diferenciadas terminalmente. Las neoplasias mieloides pueden subdividirse basándose en los atributos fenotípicos de las células aberrantes o en el estado diferenciado a partir del cual surgen las células anormales. Las subdivisiones incluyen, entre otras, enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda, y leucemia bifenotípica aguda.

En general, los trastornos proliferativos celulares tratables con los compuestos divulgados en el presente documento se refieren a cualquier trastorno caracterizado por una proliferación celular aberrante. Estos incluyen diversos tumores y cánceres, ya sean benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Las propiedades específicas de los cánceres, tales como la capacidad invasiva en tejidos o la metástasis, pueden usarse como diana usando los métodos descritos en el presente documento. Los trastornos proliferativos celulares incluyen una diversidad de cánceres, incluyendo, entre otras, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, carcinoma escamoso de pulmón, y adenocarcinoma.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para tratar un trastorno de la proliferación celular que es una neoplasia hematopoyética, que es el crecimiento aberrante de células del sistema hematopoyético. Las neoplasias malignas hematopoyéticas pueden tener su origen en células madre pluripotentes, células progenitoras multipotentes, células progenitoras oligopotentes dedicadas, células precursoras, y células diferenciadas terminalmente implicadas en la hematopoyesis. Se cree que algunas neoplasias malignas hematológicas surgen a partir de células madre hematopoyéticas, que tienen la capacidad de auto-renovarse. Por ejemplo, las células capaces de desarrollar subtipos específicos de leucemia mieloide aguda (AML) tras su trasplante muestran los marcadores de superficie celular de las células madre hematopoyéticas, lo que implica a las células hematopoyéticas como fuente de células leucémicas. Los blastos que no tienen un marcador celular característico de las células madre hematopoyéticas parecen ser incapaces de establecer tumores tras su trasplante (Blair et al., 1997, Blood 89:3104-3112). El origen en células madre de determinadas neoplasias malignas hematológicas también se apoya en la observación de que pueden observarse anomalías cromosómicas específicas asociadas con determinados tipos de leucemia en células normales del linaje hematopoyético, así como en blastos leucémicos. Por ejemplo, la translocación recíproca t(9q34;22q11) asociada con aproximadamente un 95% de las leucemias mielógenas crónicas parece estar presente en las células del linaje mieloide, eritroide, y linfoide, lo que

sugiere que la aberración cromosómica se origina en células madre hematopoyéticas. Un subgrupo de células en determinados tipos de CML muestra el fenotipo de marcador celular de las células madre hematopoyéticas.

5 Aunque normalmente las neoplasias hematopoyéticas se originan a partir de células madre, las células progenitoras dedicadas o células más diferenciadas terminalmente de un linaje del desarrollo pueden ser también la fuente de algunas leucemias. Por ejemplo, la expresión forzada de la proteína de fusión Bcr/Abl (asociada con la leucemia mielógena crónica) en células progenitoras mieloides o progenitoras de granulocitos/macrófagos produce una afección similar a la leucemia. Por otra parte, algunas aberraciones cromosómicas asociadas con subtipos de leucemia no se encuentran en la población celular con un fenotipo de marcadores de las células madre hematopoyéticas, pero se encuentran en una población celular que muestra marcadores de un estado más diferenciado de la ruta hematopoyética (Turhan et al., 1995, Blood 85:2154-2161). Por lo tanto, aunque las células progenitoras dedicadas y otras células diferenciadas puedan tener un potencial de división celular limitado, las células leucémicas pueden haber adquirido la capacidad para crecer de manera no regulada, imitando en algunos casos las características de auto-renovación de las células madre hematopoyéticas (Passegue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9).

20 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una neoplasia hematopoyética que sea una neoplasia linfóide, donde las células anormales proceden de y/o muestran el fenotipo característico de células del linaje linfóide. Las neoplasias linfoides pueden subdividirse en neoplasias de células B, neoplasias de células T y NK, y linfoma de Hodgkin. Las neoplasias de células B pueden subdividirse además en neoplasias de células B precursoras y en neoplasias de células B maduras/periféricas. Las neoplasias ilustrativas de células B son leucemia/linfoma linfoblástico de células B (leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras), mientras que las neoplasias ilustrativas de células B maduras/periféricas son la leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células B pequeñas, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmácico, 25 linfoma de células B de la zona marginal esplénica, tricoleucemia, mieloma/plasmacitoma de células plasmáticas, linfoma de células B de la zona marginal extranodal de tipo MALT, linfoma de células B de la zona marginal nodal, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma mediastinal de células B grandes, linfoma de efusión primaria, y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Las neoplasias de células T y de células NK se subdividen además en neoplasias de células T precursoras y neoplasias de células T maduras (periféricas). La neoplasia ilustrativa de células T precursoras es linfoma/leucemia linfoblástica de células T precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras), mientras que las neoplasias ilustrativas de células T maduras (periféricas) son leucemia prolinfocítica de células T y leucemia linfocítica granular de células T, linfoma de células NK agresivo, linfoma/leucemia de células T adultas (HTLV-1), linfoma de células NK/T extranodal, linfoma de células T de tipo enteropático de tipo nasal, linfoma hepatoesplénico de linfocitos T gamma-delta, linfoma de células T subcutáneo similar a la paniculitis, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células T/nulas, de tipo cutáneo primario, de células T periféricas, no caracterizado de otro modo, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, linfoma anaplásico de células grandes, de células T/nulas de tipo sistémico primario. El tercer miembro de las neoplasias linfoides es el linfoma de Hodgkin, también citado como enfermedad de Hodgkin. Los diagnósticos ilustrativos de esta clase que pueden tratarse con los compuestos incluyen, entre otras, linfoma de Hodgkin predominante de linfocitos nodulares, y varias formas clásicas de la enfermedad de Hodgkin, cuyos miembros ilustrativos son el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin con celularidad mixta, y linfoma de Hodgkin con eliminación de linfocitos. En diversas realizaciones, los compuestos inhibidores de JAK pueden ser útiles en el tratamiento de cualquiera de las neoplasias linfoides que están asociadas con la actividad de JAK aberrante.

45 En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es útil en el tratamiento de una neoplasia hematológica que sea una neoplasia mielóide. Este grupo comprende una clase extensa de trastornos proliferativos celulares que implican o muestran el fenotipo característico de las células del linaje mielóide. Las neoplasias mieloides pueden subdividirse en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, y leucemias mieloides agudas. Las enfermedades mieloproliferativas ilustrativas son la leucemia mielógena crónica (por ejemplo, positiva al cromosoma Philadelphia (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrófila crónica, leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, y la trombocitopenia esencial. Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas ilustrativas son la leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica, y la leucemia mielomonocítica juvenil. Los síndromes mielodisplásicos ejemplares son la anemia refractaria, son sideroblastos anillados y sin sideroblastos anillados, citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia multilinea, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con blastosis, síndrome 5q, y síndrome mielodisplásico. En diversas realizaciones, los compuestos inhibidores de JAK pueden ser útiles en el tratamiento de cualquiera de las neoplasias mieloides que están asociadas con la actividad de JAK aberrante.

60 En algunas realizaciones, los compuestos inhibidores de JAK pueden ser útiles en el tratamiento de leucemias mieloides agudas (AML), que representan una clase extensa de neoplasias mieloides que tienen su propia subdivisión de trastornos. Estas subdivisiones incluyen, entre otras, AML con translocaciones citogenéticas recurrentes, AML con displasia multilinea, y otras AML no clasificadas de otro modo. Las AML ilustrativas con translocaciones citogenéticas recurrentes incluyen, entre otras, AML con t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa), AML con eosinófilos de

médula ósea anormales (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), y AML con anomalías 11q23 (MLL). Las AML ilustrativas con displasia multilineal son aquellas que están asociadas con o sin síndrome mielodisplásico anterior. Otras leucemias mieloides agudas no clasificadas en cualquier grupo definible incluyen, AML mínimamente diferenciada, AML sin maduración, AML con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia basófila aguda, y panmielosis aguda con mielofibrosis.

Un medio para ensayar dicha inhibición es la detección del efecto de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina en la regulación positiva de los productos génicos aguas abajo. En el ensayo Ramos/IL4, se estimulan células B con la citocina interleucina-4 (IL-4) dando lugar a la activación de la ruta de JAK/stat mediante la fosforilación de las cinasas de la familia de JAK, JAK1 y JAK3, que a su vez fosforilan y activan al factor de transcripción Stat-6. Uno de los genes regulados positivamente por Stat-6 activada es el receptor de IgE de baja afinidad, CD23. Para estudiar el efecto de los inhibidores (por ejemplo, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento) en las JAK1 y JAK3 cinasas, se estimulan células B Ramos humanas con IL-4 humana. De 20 a 24 horas después de la estimulación, las células se tiñen respecto de la regulación positiva de CD23 usando citometría de flujo (FACS). Una reducción de la cantidad de CD23 presente en comparación con las condiciones de control indica que el compuesto de ensayo inhibe de manera activa la ruta de JAK cinasa. Un ensayo ilustrativo de este tipo se describe en más detalle en el ejemplo 3.

La actividad de los compuestos activos de la invención puede caracterizarse adicionalmente ensayando el efecto de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento en la respuesta proliferativa de las células T primarias humanas. En este ensayo, las células T humanas primarias procedentes de sangre periférica y preactivadas mediante la estimulación del receptor de células T y de CD28, proliferan en cultivo en respuesta a la citocina interleucina-2 (IL-2). Esta respuesta proliferativa es dependiente de la activación de las tirosina cinasas JAK1 y JAK3, que fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-5. Las células T primarias humanas se incuban con los compuestos de 2,4-pirimidindiamina en presencia de IL-2 durante 72 horas, y se mide el criterio de valoración del ensayo de concentración de ATP intracelular para evaluar la viabilidad celular. Una reducción en la proliferación celular en comparación con las condiciones de control es indicativa de la inhibición de la ruta de JAK cinasa. Un ensayo ilustrativo de este tipo se describe en más detalle en el ejemplo 4.

Además, puede caracterizarse la actividad de los compuestos de la invención ensayando el efecto de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento en células de epitelio pulmonar A549 y en células U937. Las células de epitelio pulmonar A549 y las células U937 regulan positivamente la expresión superficial de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una diversidad de diferentes estímulos. Por lo tanto, usando como lectura la expresión de ICAM-1, pueden evaluarse los efectos del compuesto de ensayo en diferentes rutas de señalización en el mismo tipo celular. La estimulación con IL-1 β a través del receptor de IL-1 β activa la ruta de TRAF6 / NF κ B dando como resultado la regulación positiva de ICAM-1. IFN γ induce la regulación positiva de ICAM-1 a través de la activación de la ruta de JAK1/JAK2. Puede cuantificarse la regulación positiva de ICAM-1 mediante citometría de flujo a lo largo de una curva de dosis de compuesto y se calculan los valores de la CE₅₀. Se describen ensayos ejemplares de este tipo en más detalle en los ejemplos 5 y 6.

Los compuestos activos descritos en el presente documento inhiben generalmente a la ruta de JAK cinasa con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 1 mM o menos, según se mide en los ensayos descritos en el presente documento. Por supuesto, los expertos en la materia apreciarán que los compuestos que muestran CI₅₀ menores, (en el orden, por ejemplo, de 100 μ M, 75 μ M, 50 μ M, 40 μ M, 30 μ M, 20 μ M, 15 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 500 μ M, 100 μ M, 10 μ M, 1 μ M, o incluso menor) pueden ser particularmente útiles en aplicaciones terapéuticas. En los casos donde se desea actividad específica para un tipo celular particular, puede ensayarse la actividad del compuesto con el tipo celular deseado y contra-explorarse respecto de la falta de actividad contra otros tipos celulares. El grado de "inactividad" deseado en dichas contra-exploraciones, o la relación deseada de actividad frente a inactividad, puede variar para diferentes situaciones y puede seleccionarse por el usuario.

Los compuestos activos de 2,4-pirimidindiamina también inhiben típicamente la expresión de CD23 estimulada por IL-4 en células B con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 20 μ M o menos, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso menor. Un ensayo adecuado que puede usarse es el ensayo descrito en el ejemplo 3, "Ensayo para línea de células B Ramos estimuladas con IL-4". En determinadas realizaciones, los compuestos activos de 2,4-pirimidindiamina tienen una CI₅₀ menor de o igual a 5 μ M, mayor de 5 μ M pero menor de 20 μ M, mayor de 20 μ M, o mayor de 20 μ M pero menor de 50 μ M en el ensayo descrito en el ejemplo 3.

Además, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina inhiben típicamente una actividad de células T primarias humanas con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 20 μ M o menor, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso menor. La CI₅₀ frente a células T primarias humanas puede determinarse en un ensayo in vitro convencional con células T primarias humanas aisladas. Un ensayo adecuado que puede usarse es el ensayo descrito en el ejemplo 4, "Ensayo de proliferación de células T humanas primarias estimuladas con IL-2". En determinadas realizaciones, los compuestos activos de 2,4-pirimidindiamina tienen una

CI₅₀ menor de o igual a 5 µM, mayor de 5 µM pero menor de 20 µM, mayor de 20 µM, o mayor de 20 µM pero menor de 50 µM en el ensayo descrito en el ejemplo 4.

Los compuestos activos de 2,4-pirimidindiamina también inhiben típicamente la expresión de ICAM1 (CD54) inducida por exposición IFN γ en células U937 o A549 con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 20 µM o menos, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 µM, 1 µM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso menor. La CI₅₀ contra la expresión de ICAM (CD54) en células estimuladas con IFN γ puede determinarse en un ensayo celular funcional con una línea celular aislada de A549 o U937. Los ensayos adecuados que pueden usarse son los ensayos descritos en los ejemplos 5 y 6, "Línea epitelial A549 estimulada con IFN γ " y "Ensayo FACS de ICAM1 con IFN γ en U937", respectivamente. En determinadas realizaciones, los compuestos activos de 2,4-pirimidindiamina tienen una CI₅₀ menor de o igual a 20 µM, mayor de 20 µM, o mayor de 20 µM pero menor de 50 µM en los ensayos descritos en los ejemplos 5 y 6.

E. Composiciones farmacéuticas de la invención

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritas en el presente documento (o los profármacos de los mismos) pueden fabricarse mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, producción de grageas, levigación, emulsión, encapsulamiento, atrapamiento o liofilización. Las composiciones pueden formularse de un modo convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes, o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

El compuesto o profármaco de 2,4-pirimidindiamina puede formularse en las composiciones farmacéuticas tal cual, o en forma de un hidrato, solvato, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como se describen en el presente documento. Típicamente, dichas sales son más solubles en soluciones acuosas que los ácidos y bases libres correspondientes, pero también pueden formarse sales que tengan una menor solubilidad que los ácidos y bases libres correspondientes.

En una realización, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre los compuestos de la presente invención, como se describen en el presente documento, y al menos un excipiente, diluyente, conservante o estabilizante farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la invención son útiles en métodos que pueden ponerse en práctica como estrategia terapéutica hacia el tratamiento de las afecciones descritas en el presente documento. Por lo tanto, en una realización específica, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina (y las diversas formas descritas en el presente documento, incluyendo formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos (en las diversas formas)) pueden ser útiles en el tratamiento de las afecciones descritas en el presente documento en sujetos animales, incluyendo seres humanos. Los métodos comprenden generalmente administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal, hidrato, o N-óxido del mismo, eficaz para tratar la afección. En una realización, el sujeto es un mamífero no humano, incluyendo, pero sin limitación, bóvido, caballo, felinos, caninos, roedor, o primate. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

Los compuestos pueden proporcionarse en una diversidad de formulaciones y dosificaciones. Los compuestos pueden proporcionarse en una forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo casos donde el compuesto puede formularse en las composiciones farmacéuticas tal cual, o en forma de un hidrato, solvato, N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como se describen en el presente documento. Típicamente, dichas sales son más solubles en soluciones acuosas que los ácidos y bases libres correspondientes, pero también pueden formarse sales que tengan una menor solubilidad que los ácidos y bases libres correspondientes.

En una realización, los compuestos se proporcionan en forma de sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables, como se ha indicado anteriormente. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácido, tales como aquellas formadas con ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, o ácido fosfórico. Las sales de grupos amina también pueden comprender sales de amonio cuaternario en las que el átomo de nitrógeno de amino porta un grupo orgánico adecuado, tal como un resto alquilo, alquenilo, alquinilo o alquilo sustituido. Por otro lado, en los casos donde los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden formarse por medios convencionales, tales como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido adecuado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble o en un disolvente, tal como agua, que se retira al vacío, mediante liofilización, o intercambiando los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y sales de los mismos, por ejemplo, hidratos.

5 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden tener uno o más centros asimétricos y por consiguiente, pueden existir en forma tanto de enantiómeros como de diastereoisómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

10 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), mediante pulverizador de inhalación nasal, vaginal, rectal, sublingual, uretral (por ejemplo, supositorio uretral) o por vías de administración tópicas (por ejemplo, gel, pomada, crema, aerosol, etc.) y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones de dosificación unitaria adecuadas que contienen portadores, adyuvantes, excipientes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para cada ruta de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente, tales como ratones, ratas, caballos, ganado bovino, ovejas, perros, gatos, y monos, los compuestos de la invención pueden ser eficaces en seres humanos.

20 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de sobra conocidos en la técnica de farmacia. Las composiciones farmacéuticas pueden, por ejemplo, prepararse poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con un portador líquido, un portador sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo de la presente invención se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden adoptar una forma adecuada para virtualmente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, 25 tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, transdérmica, rectal, y vaginal, o una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación.

30 Para administración tópica, los compuestos o profármacos selectivos de JAK pueden formularse en forma de soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., tal como se conoce en la técnica.

Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para su administración por inyección (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal, o inyección intraperitoneal) así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosal, oral, o pulmonar.

35 Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones, o emulsiones estériles de los compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o envases multidosis, y pueden contener conservantes añadidos.

40 Como alternativa, la formulación inyectable puede proporcionarse en polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo, pero sin limitación, agua estéril despirogenada, tampón, y solución de dextrosa, antes de su uso. Para este fin, los compuestos activos pueden secarse mediante cualquier técnica conocida en la materia, tal como liofilización, y su reconstitución antes de su uso.

45 Para administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes adecuados para la barrera a permear. Dichos penetrantes se conocen en la técnica.

50 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, pastillas para chupar, comprimidos, o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden 55 recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares, películas, o recubrimientos entéricos. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen la 2,4-pirimidindiamina sustituida como principio activo en una forma adecuada para uso oral también pueden incluir, por ejemplo, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido 60 en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen al principio activo (incluyendo fármaco) mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes (por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico); agentes 65

- aglutinantes (por ejemplo, almidón, gelatina, o goma arábica); y agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco). Los comprimidos pueden dejarse sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y de este modo proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua.
- Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, elixires, soluciones, jarabes, o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa, o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina, o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico, cremophore™ o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tamponadoras, conservantes, aromatizantes, colorantes, y agentes edulcorantes según sea adecuado.
- Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo, como es bien conocido.
- Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de un modo convencional.
- Para las rutas de administración rectal y vaginal, los compuestos activos pueden formularse en forma de soluciones (para enemas de retención), supositorios, o pomadas que contienen bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.
- Para administración nasal o administración por inhalación o insuflación, los principios activos o profármacos pueden administrarse de manera conveniente en forma de un pulverizador de aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador mediante el uso de un propulsor adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono, u otro gas adecuado). En el caso de un aerosol a presión, la dosis unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos hechos de gelatina) pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base para polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro sódico. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal o uretral del fármaco. En realizaciones particulares, los compuestos pueden formularse en forma de supositorios uretrales, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de afecciones de la fertilidad, particularmente en varones (por ejemplo, para el tratamiento de la disfunción testicular).
- De acuerdo con la invención, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden usarse para fabricar una composición o medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para administración rectal o uretral. La invención también se refiere a métodos para fabricar composiciones que incluyen compuestos de 2,4-pirimidindiamina en una forma que sea adecuada para administración uretral o rectal, incluyendo supositorios.
- Para uso tópico, pueden usarse cremas, pomadas, gelatinas, geles, soluciones, suspensiones, etc., que contienen los compuestos de 2,4-pirimidindiamina. En determinadas realizaciones, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden formularse para administración tópica con polietilenglicol (PEG). Estas formulaciones pueden comprender opcionalmente ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales, tales como diluyentes, estabilizantes, y/o adyuvantes. En realizaciones particulares, las formulaciones tópicas se formulan para el tratamiento de afecciones alérgicas y/o afecciones de la piel, incluyendo psoriasis, dermatitis de contacto, y dermatitis atópica, entre otras descritas en el presente documento.
- De acuerdo con la invención, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden usarse para fabricar una composición o medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para administración tópica. La invención también se refiere a métodos para fabricar composiciones que incluyen compuestos de 2,4-pirimidindiamina en una forma que sea adecuada para administración tópica.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina también pueden suministrarse mediante cualquiera de una diversidad de dispositivos para inhalación y métodos conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo: la Patente de los Estados Unidos n.º 6.241.969; la Patente de los Estados Unidos n.º 6.060.069; la Patente de los Estados Unidos n.º 6.238.647; la Patente de los Estados Unidos n.º 6.335.316; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.364.838; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.672.581; WO96/32149; WO95/24183; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.654.007; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.404.871; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.672.581; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.743.250; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.419.315; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.558.085; WO98/33480; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.364.833; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.320.094; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.780.014; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.658.878; 5.518.998; 5.506.203; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.661.130; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.655.523; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.645.051; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.622.166; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.577.497; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.492.112; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.327.883; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.277.195; la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 20010041190; la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 20020006901; y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 20020034477.

Entre los dispositivos que pueden usarse para administrar ejemplos particulares de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina se incluyen aquellos bien conocidos en la técnica, tales como inhaladores de dosis medida, nebulizadores de líquido, inhaladores de polvo seco, pulverizadores, vaporizadores térmicos, y similares. Otra tecnología adecuada para la administración de compuestos de 2,4-pirimidindiamina particulares incluye aerosolizadores electrohidrodinámicos.

Además, el dispositivo de inhalación es preferentemente práctico, en el sentido de ser fácil de usar, lo suficientemente pequeño como para transportarse de manera conveniente, capaz de proporcionar múltiples dosis, y duradero. Algunos ejemplos específicos de dispositivos para inhalación disponibles comercialmente son Turbohaler (Astra, Wilmington, DE), Rotahaler (Glaxo, Research Triangle Park, NC), Diskus (Glaxo, Research Triangle Park, NC), el nebulizador Ultravent (Mallinckrodt), el nebulizador Acorn II (Marquest Medical Products, Totowa, NJ) el inhalador de dosis medida Ventolin (Glaxo, Research Triangle Park, NC), y similares. En una realización, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden suministrarse mediante un inhalador o pulverizador de polvo seco.

Tal como reconocerán los expertos en la materia, la formulación de compuestos de 2,4-pirimidindiamina, la cantidad de la formulación suministrada, y la duración de la administración de una sola dosis dependen del tipo de dispositivo de inhalación empleado así como de otros factores. Para algunos sistemas de suministro de aerosol, tales como nebulizadores, la frecuencia de la administración y la duración de tiempo durante la cual se activa el sistema depende principalmente de la concentración de compuestos de 2,4-pirimidindiamina en el aerosol. Por ejemplo, pueden usarse periodos de administración más cortos a mayores concentraciones de compuestos de 2,4-pirimidindiamina en la solución de nebulizador. Los dispositivos tales como los inhaladores de dosis medida pueden producir mayores concentraciones del aerosol y pueden accionarse durante periodos más cortos para suministrar la cantidad deseada de compuestos de 2,4-pirimidindiamina en algunas realizaciones. Los dispositivos, tales como inhaladores de polvo seco, suministran el agente activo hasta que se expelle del dispositivo una carga dada del agente. En este tipo de inhalador, la cantidad de compuestos de 2,4-pirimidindiamina en una cantidad dada del polvo determina la dosis suministrada en una sola administración. La formulación de 2,4-pirimidindiamina se selecciona para proporcionar el tamaño de partícula deseado en el dispositivo de inhalación seleccionado.

Las formulaciones de compuestos de 2,4-pirimidindiamina para su administración a partir de un inhalador de polvo seco pueden incluir típicamente un polvo seco finamente dividido que contiene compuestos de 2,4-pirimidindiamina, pero el polvo también puede incluir un agente voluminizante, tampón, transportador, excipiente, otro aditivo, o similares. Pueden incluirse aditivos en una formulación de polvo seco de compuestos de 2,4-pirimidindiamina, por ejemplo, para diluir el polvo según sea necesario para su suministro a partir del inhalador de polvo particular, para facilitar el procesado de la formulación, para proporcionar propiedades de polvo ventajosas a la formulación, para facilitar la dispersión del polvo a partir del dispositivo de inhalación, para estabilizar la formulación (por ejemplo, antioxidantes o tampones), para proporcionar sabor a la formulación, o similares. Los aditivos típicos incluyen mono, di, y polisacáridos; alcoholes de azúcar y otros polioles, tales como, por ejemplo, lactosa, glucosa, refinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol, almidón, o combinaciones de los mismos; tensioactivos, tales como sorbitoles, difosfatidilcolina, o lecitina; y similares.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que incluye compuestos de 2,4-pirimidindiamina adecuados para su administración por inhalación. De acuerdo con la invención, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden usarse para fabricar una composición o medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para su administración por inhalación. La invención también se refiere a métodos para fabricar composiciones que incluyen compuestos de 2,4-pirimidindiamina en una forma que sea adecuada para administración, incluyendo administración por inhalación. Por ejemplo, puede fabricarse una formulación de polvo seco de varias maneras, usando técnicas convencionales, tales como las descritas en cualquiera de las publicaciones mencionadas anteriormente e incorporadas expresamente al presente documento por referencia, y, por ejemplo, Baker, et al., la Patente de los Estados Unidos n.º 5.700.904. Pueden producirse partículas en el

intervalo de tamaño adecuado para una deposición máxima en el tracto respiratorio inferior mediante micronización, molienda, o similares. Y puede fabricarse una formulación líquida disolviendo los compuestos de 2,4-pirimidindiamina en un disolvente adecuado, tal como agua, a un pH adecuado, incluyendo tampones u otros excipientes.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden fabricarse mediante procesos de mezclado, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales. Las composiciones pueden formularse de un modo convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes, o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

Para administración ocular, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden formularse en forma de una solución, emulsión, suspensión, etc., adecuada para su administración al ojo. Se conocen en la técnica una diversidad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo. Los ejemplos no limitantes se describen en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.261.547; la Patente de los Estados Unidos n.º 6.197.934; la Patente de los Estados Unidos n.º 6.056.950; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.800.807; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.776.445; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.698.219; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.521.222; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.403.841; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.077.033; la Patente de los Estados Unidos n.º 4.882.150; y la Patente de los Estados Unidos n.º 4.738.851.

Para administración prolongada, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden formularse en forma de una preparación en depósito para su administración mediante implante o inyección intramuscular. El principio activo puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles (por ejemplo, como una sal muy poco soluble). Como alternativa, pueden usarse sistemas de administración transdérmica fabricados en forma de un disco o parche adhesivo que libera lentamente los compuestos activos para absorción percutánea. Para este fin, pueden usarse potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica de los compuestos activos. Los parches transdérmicos adecuados se describen en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 5.407.713; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.352.456; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.332.213; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.336.168; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.290.561; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.254.346; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.164.189; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.163.899; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.088.977; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.087.240; la Patente de los Estados Unidos n.º 5.008.110; y la Patente de los Estados Unidos n.º 4.921.475.

Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar compuestos activos o profármacos. También pueden emplearse determinados disolventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), aunque normalmente con el coste de una mayor toxicidad.

Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosis unitaria que contiene a los compuestos activos. El paquete puede, por ejemplo, comprender película metálica o plástica, tal como un paquete de tipo blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para administración.

Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina o los profármacos descritos en el presente documento, o las composiciones de los mismos, se usarán generalmente en una cantidad eficaz para lograr el resultado previsto, por ejemplo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la afección particular que se vaya a tratar. Las composiciones pueden administrarse terapéuticamente para lograr un beneficio terapéutico o profilácticamente para lograr un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se esté tratando y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente, de tal forma que el paciente comunique una mejora en sus sensaciones o afección, independientemente de que el paciente pueda estar todavía afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece una alergia proporciona beneficio terapéutico no solo cuando se erradica o mejora la respuesta alérgica subyacente, sino también cuando el paciente comunica una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia después de la exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración después de la aparición del ataque asmático o una reducción en la frecuencia o la gravedad de los episodios asmáticos. Como otro ejemplo específico, el beneficio terapéutico en el contexto del rechazo de trasplantes incluye la capacidad para aliviar un episodio de rechazo agudo, tales como, por ejemplo, HVGR o EICH, o la capacidad para prolongar el periodo de tiempo entre la aparición de episodios de rechazo agudo y/o la aparición del rechazo crónico. El beneficio terapéutico también incluye detener o frenar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se realiza la mejora.

La cantidad de compuesto administrada dependerá de una diversidad de factores, incluyendo, por ejemplo, de la afección concreta que se esté tratando, del modo de administración, de la gravedad de la afección que se esté

tratando, de la edad y del peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular. La determinación de una dosificación eficaz se encuentra dentro de la capacidad de los expertos en la materia.

5 Tal como se sabe por los expertos en la materia, la dosis preferida de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina también dependerá de la edad, el peso, el estado de salud general, y la gravedad de la afección del individuo que se esté tratando. La dosificación también puede tener que ajustarse al sexo del individuo y/o a la capacidad pulmonar del individuo, donde se administra por inhalación. La dosificación también puede ajustarse a individuos que padecen de más de una afección o aquellos individuos que tienen afecciones adicionales que afecten a la capacidad pulmonar y la capacidad para respirar normalmente, por ejemplo, enfisema, bronquitis, neumonía, e infecciones respiratorias. La dosificación y la frecuencia de la administración de los compuestos o profármacos de los mismos, también dependerá de si los compuestos se formulan para el tratamiento de episodios agudos de una afección o para el tratamiento profiláctico de un trastorno. Por ejemplo, los episodios agudos de afecciones alérgicas, incluyendo asma relacionada con la alergia, rechazo de trasplantes, etc. Un experto en la materia será capaz de determinar la dosis óptima para un individuo particular.

15 Para administración profiláctica, el compuesto puede administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una de las afecciones anteriormente descritas. Por ejemplo, si se desconoce si un paciente es alérgico a un fármaco concreto, el compuesto puede administrarse antes de la administración del fármaco para evitar o mejorar una respuesta alérgica al fármaco. Como alternativa, puede aplicarse la administración profiláctica para evitar la aparición de los síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, puede administrarse a una persona que sufre alergia antes de la exposición prevista al alérgeno. También pueden administrarse compuestos de manera profiláctica a individuos sanos que se exponen repetidamente a agentes conocidos para una de las enfermedades anteriormente descritas para prevenir la aparición del trastorno. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto a un individuo sano que se expone repetidamente a un alérgeno que sabe que induce alergias, tales como látex, en un esfuerzo para prevenir que el individuo desarrolle una alergia. Como alternativa, puede administrarse un compuesto a un paciente que padece asma antes de participar en actividades que desencadenan ataques asmáticos para aminorar la gravedad de, o evitar completamente, un episodio asmático.

30 En el contexto del rechazo de trasplantes, el compuesto puede administrarse mientras que el paciente no está sufriendo una reacción de rechazo agudo para evitar la aparición del rechazo y/o antes de la aparición de indicaciones clínicas de rechazo crónico. El compuesto puede administrarse sistémicamente al paciente así como administrarse al tejido u órgano antes de trasplantar el tejido u órgano en el paciente.

35 La cantidad de compuesto administrada dependerá de una diversidad de factores, incluyendo, por ejemplo, la indicación concreta que se esté tratando, del modo de administración, de si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que se esté tratando y la edad y el peso del paciente, y la biodisponibilidad del compuesto activo particular. La determinación de una dosificación eficaz se encuentra dentro de la capacidad de los expertos en la materia.

40 Las dosificaciones eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos in vitro. Por ejemplo, puede formularse una dosis inicial para su uso en animales para lograr una concentración circulante en sangre o suero del principio activo que se encuentre en o por encima de la CI_{50} del compuesto concreto medido en un ensayo in vitro. El cálculo de las dosis para lograr dichas concentraciones circulantes en sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto concreto se encuentra dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Para orientación, se orienta al lector a Fingl y Woodbury, "General Principles," en: Goodman y Gilman's, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, págs. 1-46, última edición, Pergamon Press, y las referencias citadas en el mismo.

50 Las dosis iniciales también pueden estimarse a partir de datos in vivo, tales como modelos animales. Los modelos útiles para ensayar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente se conocen bien en la técnica. Los modelos animales adecuados de hipersensibilidad o reacciones alérgicas se describen en Foster, (1995) Allergy 50(21 Supl):6-9, discusión 34-38 y Tumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033. Los modelos animales adecuados de rinitis alérgica se describen en Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 y Sugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7. Los modelos animales adecuados de conjuntivitis alérgica se describen en Carreras et al., (1993), Br. J. Ophthalmol. 77(8):509-514; Saiga et al., (1992), Ophthalmic Res. 24(1):45-50; y Kunert et al., (2001), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11):2483-2489. Los modelos animales adecuados de mastocitosis sistémica se describen en O'Keefe et al., (1987), J. Vet. Intern. Med. 1(2):75-80 y Bean-Knudsen et al., (1989), Vet. Pathol. 26(1):90-92. Los modelos animales adecuados de síndrome hiper IgE se describen en Clarman et al., (1990), Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1):46-53. Los modelos animales adecuados de linfoma de células B se describen en Hough et al., (1998), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858 y Hakim et al., (1996), J. Immunol. 157(12):5503-5511. Los modelos animales adecuados de trastornos atópicos, tales como dermatitis atópica, eccema atópico, y asma atópica se describen en Chan et al., (2001), J. Invest. Dermatol. 117(4):977-983 y Suto et al., (1999), Int. Arch. Allergy Immunol. 120(Supl 1):70-75. Los modelos animales adecuados de rechazo de trasplantes, tales como modelos de HVGR, se describen en O'Shea et al., (2004), Nature Reviews Drug Discovery 3:555-564; Cetkovic-Curlje y Tibbles, (2004), Current Pharmaceutical Design 10:1767-1784;

y Chengelian et al., (2003), Science 302:875-878. Los expertos habituales en la materia pueden adaptar dicha información de manera rutinaria para determinar dosis adecuadas para administración a seres humanos.

Las cantidades de dosificación estarán típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 o 0,001 o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser mayores o menores, dependiendo de, entre otros factores, la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, del modo de administración, y diversos factores discutidos anteriormente. La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse de manera individual para proporcionar niveles plasmáticos de los compuestos que son suficientes para mantener un efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse una vez por semana, varias veces por semana (por ejemplo, cada dos días), una vez al día, o múltiples veces al día, dependiendo de, entre otras cosas, del modo de administración, la indicación específica que se esté tratando, y el criterio del médico prescriptor. En los casos de administración local o captación selectiva, tales como administración tópica local, la concentración local efectiva de compuestos activos puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Los expertos en la materia serán capaces de optimizar las dosificaciones locales eficaces sin experimentación indebida.

Preferentemente, los compuestos proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos convencionales. La relación de dosis entre efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos que muestran altos índices terapéuticos.

La divulgación anterior, que se refiere a los requisitos de dosis para los compuestos de 2,4-pirimidindiamina sustituidos, es pertinente para las dosificaciones necesarias para los profármacos también divulgados en el presente documento, con la realización, evidente para el experto en la materia, de que la cantidad de profármacos administrados también dependerá de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la biodisponibilidad de los profármacos particulares y la tasa y eficacia de conversión en compuesto farmacológico activo en la ruta de administración seleccionada. La determinación de una dosis eficaz de profármacos para un uso y modo de administración particular se encuentra dentro de las capacidades de los expertos en la materia.

Las dosis eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos de actividad y metabolismo in vitro. Por ejemplo, puede formularse una dosis inicial de profármaco para su uso en animales para lograr una concentración circulante en sangre o suero del metabolito de principio activo que se encuentre en o por encima de la CI_{50} del compuesto concreto medido en un ensayo in vitro, tal como la CHMC o BMMC in vitro y otros ensayos in vitro descritos en la Solicitud de los Estados Unidos con n.º de Serie 10/355.543 presentada el 31 de enero de 2003 (US2004/0029902A1), la Solicitud Internacional con n.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (WO 03/063794), la Solicitud de los Estados Unidos con n.º de serie 10/631.029, presentada el 29 de julio de 2003, la Solicitud de Internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (WO2004/014382), la Solicitud de los Estados Unidos con n.º de serie 10/903.263, presentada el 30 de julio de 2004, la Solicitud de Internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (WO005/016893). El cálculo de las dosis para lograr dichas concentraciones circulantes en sangre o suero, teniendo en cuenta la biodisponibilidad del profármaco particular a través de la ruta de administración deseada, se encuentra dentro de las capacidades de los expertos en la materia. Para orientación, se orienta al lector a Fingl y Woodbury, "General Principles," en: Goodman y Gilman's, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, págs. 1-46, última edición, Pergamon Press, y las referencias citadas en el mismo.

También se divulgan en el presente documento kits para la administración de la 2,4-pirimidindiamina, el profármaco de la misma, o de formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto que pueden incluir una cantidad de dosificación de al menos una 2,4-pirimidindiamina o una composición que comprende al menos una 2,4-pirimidindiamina, tal como se divulga en el presente documento. Los kits pueden comprender además recipientes y/o instrucciones adecuadas para el uso del compuesto. Los kits también pueden comprender un medio para el suministro de la al menos una 2,4-pirimidindiamina o composiciones que comprenden al menos una 2,4-pirimidindiamina, tal como un inhalador, dispensador de spray (por ejemplo, spray nasal), jeringuilla para inyección, o paquete a presión para cápsulas, comprimidos, supositorios, u otro dispositivo como se ha descrito en el presente documento.

Además, los compuestos de la presente invención pueden ensamblarse en forma de kits. El kit proporciona el compuesto y reactivos para preparar una composición para su administración. La composición puede encontrarse en una forma seca o liofilizada o en una solución, particularmente una solución estéril. En los casos donde la composición está en forma seca, el reactivo puede comprender un diluyente farmacéuticamente aceptable para preparar una formulación líquida. El kit puede contener un dispositivo para la administración o dispensación de las composiciones, incluyendo, pero sin limitación, jeringa, pipeta, parches transdérmicos, o inhalantes.

Los kits pueden incluir otros compuestos terapéuticos para su uso conjuntamente con los compuestos descritos en el presente documento. En una realización, los agentes terapéuticos son compuestos inmunosupresores o antialérgicos. Estos compuestos pueden proporcionarse en una forma separada o mezclados con los compuestos de la presente invención.

Los kits incluirán instrucciones adecuadas para la preparación y administración de la composición, efectos secundarios de las composiciones, y cualquier otra información relevante. Las instrucciones pueden estar en cualquier formato adecuado, incluyendo, pero sin limitación, material impreso, cinta de video, un disco legible en el ordenador, o un disco óptico.

5 También se divulga en el presente documento un kit que comprende un compuesto seleccionado entre los compuestos de la invención o un profármaco de los mismos, envases, e instrucciones para su uso.

10 También se divulga en el presente documento un kit que comprende la formulación farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre los compuestos de la invención o un profármaco de los mismos y al menos un excipiente, diluyente, conservante o estabilizante farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos, envases, e instrucciones para su uso.

15 También se divulgan y proporcionan en el presente documento kits para tratar a un individuo que padece o que es susceptible a las afecciones descritas en el presente documento, que comprenden un recipiente que comprende una cantidad de dosificación de una 2,4-pirimidindiamina o composición, tal como se divulga en el presente documento, e instrucciones para su uso. El recipiente puede ser cualquiera de aquellos conocidos en la técnica y adecuado para el almacenamiento y suministro de formulaciones orales, intravenosas, tópicas, rectales, uretrales o inhaladas.

20 También se divulgan en el presente documento kits que contienen suficientes dosis de la 2,4-pirimidindiamina o de la composición para proporcionar un tratamiento eficaz para un individuo durante un periodo prolongado, tal como una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, u 8 o más semanas.

25 Un experto en la materia apreciará que las realizaciones de la presente invención resumidas anteriormente pueden usarse conjuntamente en cualquier combinación adecuada para generar realizaciones adicionales no citadas de manera expresa anteriormente, y que dichas realizaciones se consideran parte de la presente invención.

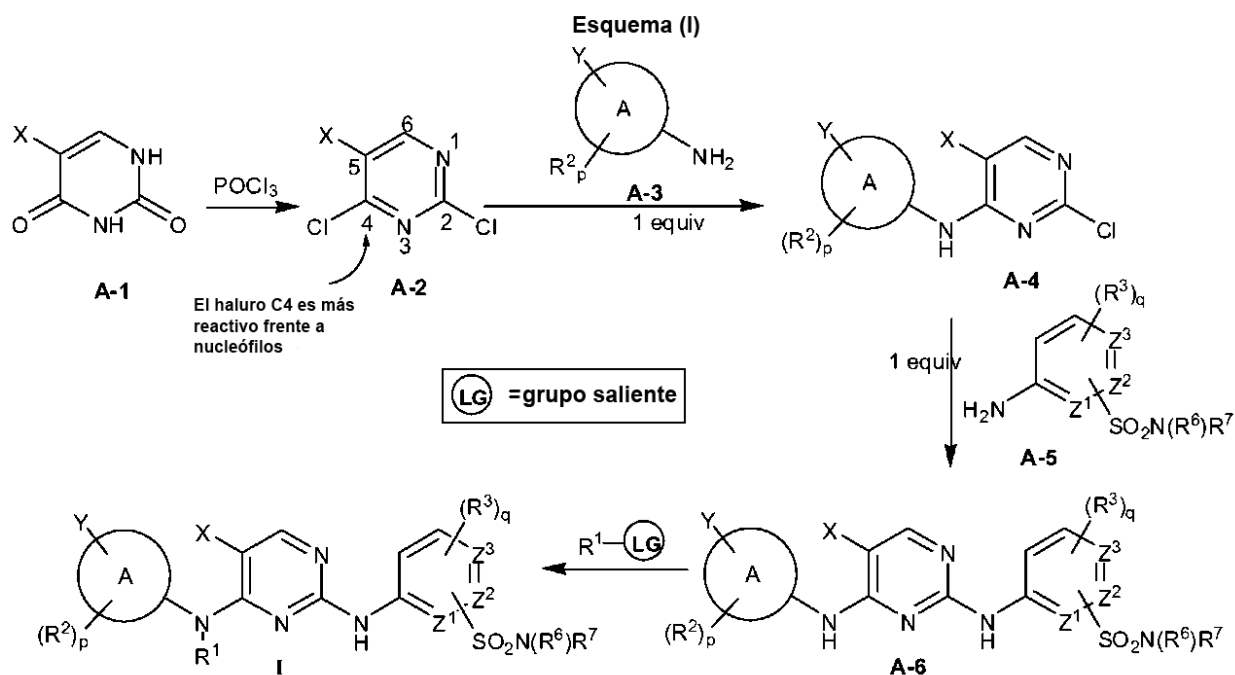
F. Síntesis general de los compuestos de la invención

30 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención y los profármacos de los mismos pueden sintetizarse mediante una diversidad de diferentes rutas sintéticas usando materiales de partida disponibles comercialmente y/o materiales de partida preparados por métodos sintéticos convencionales. Los métodos ejemplares adecuados que pueden adaptarse rutinariamente para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y los profármacos de la invención se encuentran en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.958.935. Los ejemplos específicos que describen la síntesis de numerosos compuestos y profármacos de 2,4-pirimidindiamina, así como los intermedios de los mismos, se describen en la solicitud de cesión común de los Estados Unidos con n.º de Serie 10/355.543, presentada el 31 de enero de 2003 (US2004/0029902A1). Los métodos ilustrativos adecuados que pueden usarse rutinariamente y/o adaptarse para sintetizar compuestos activos de 2,4-pirimidindiamina también pueden encontrarse en la Solicitud Internacional con n.º de Serie PCT/US03/03022, presentada el 31 de enero de 2003 (WO 03/063794), la Solicitud de los Estados Unidos con n.º de serie 10/631.029, presentada el 29 de julio de 2003, la Solicitud de Internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (WO2004/014382), la Solicitud de los Estados Unidos con n.º de serie 10/903.263, presentada el 30 de julio de 2004, la Solicitud de Internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (WO005/016893). Todos los compuestos descritos en el presente documento (incluyendo los profármacos) pueden prepararse mediante la adaptación rutinaria de estos métodos.

45 Los métodos sintéticos ejemplares específicos para las 2,4-pirimidindiaminas descritas en el presente documento también se describen en los ejemplos 1 y 2 a continuación. Los expertos en la materia también serán capaces de adaptar fácilmente estos ejemplos para la síntesis de 2,4-pirimidindiaminas adicionales como se describen en el presente documento.

50 En los esquemas (I)-(VII) se describe una serie de rutas sintéticas ejemplares que pueden usarse para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención, a continuación. Estos métodos pueden adaptarse de manera rutinaria para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y los profármacos descritos en el presente documento.

55 En una realización ilustrativa, los compuestos pueden sintetizarse a partir de uracilos sustituidos o sin sustituir tal como se ilustra en el esquema (I), a continuación:



En el esquema (I), el anillo A es fenilo, R^1 , $(R^2)_p$, $(R^3)_q$, R^6 , R^7 , X, e Y son como se definen en el presente documento y Z^1 , Z^2 , y Z^3 son C. De acuerdo con el esquema (I), se dihalogena el uracilo A-1 en las posiciones 2 y 4 usando un agente de halogenación convencional, tal como POCl_3 (u otro agente halogenante convencional) en condiciones convencionales para dar la 2,4-dicloropirimidina A-2. Dependiendo del sustituyente X, en la pirimidindiamina A-2, el cloruro en la posición C4 es más reactivo hacia los nucleófilos que el cloruro en la posición C2. Esta reactividad diferencial puede aprovecharse para sintetizar las 2,4-pirimidindiaminas I haciendo reaccionar la 2,4-dicloropirimidina A-2 en primer lugar con un equivalente de amina A-3, proporcionando la 4N-sustituida-2-cloro-4-pirimidinamina A-4, y después con la amina A-5, proporcionando un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6, donde el nitrógeno N4 puede alquilarse de manera selectiva para dar compuestos de fórmula I.

Típicamente, el haluro C4 es más reactivo hacia los nucleófilos, tal como se ilustra en el esquema (I). Sin embargo, tal como reconocerán los expertos en la materia, la identidad del sustituyente X puede alterar esta reactividad. Por ejemplo, cuando X es trifluorometilo, se obtiene una mezcla 50:50 de 4N-sustituida-4-pirimidinamina A-4 y la correspondiente 2N-sustituida-2-pirimidinamina. También puede controlarse la regioselectividad de la reacción ajustando el disolvente y otras condiciones sintéticas (tales como la temperatura), tal como se conoce en la técnica.

Las reacciones ilustradas en el esquema (I) pueden producirse más rápidamente cuando las mezclas de reacción se calientan mediante microondas. Cuando se calientan de este modo, pueden usarse las siguientes condiciones: calor a 175°C en etanol durante 5-20 min en un reactor Smith (Personal Chemistry, Uppsala, Suecia) en un tubo cerrado herméticamente (a una presión de 20 bar).

Los materiales de partida del uracilo A-1 pueden adquirirse de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas convencionales de química orgánica. Los uracilos comercialmente disponibles que pueden usarse como materiales de partida en el esquema (I) incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, uracilo (Aldrich n.º 13.078-8; Registro CAS 66-22-8); 5-bromouracilo (Aldrich n.º 85.247-3; Registro CAS 51-20-7); 5-fluorouracilo (Aldrich n.º 85.847-1; Registro CAS 51-21-8); 5-yodouracilo (Aldrich n.º 85.785-8; Registro CAS 696-07-1); 5-nitouracilo (Aldrich n.º 85.276-7; Registro CAS 611-08-5); y 5-(trifluorometil)-uracilo (Aldrich n.º 22.327-1; Registro CAS 54-20-6). Hay disponibles uracilos 5-sustituidos adicionales de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA, y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporcionan varias referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

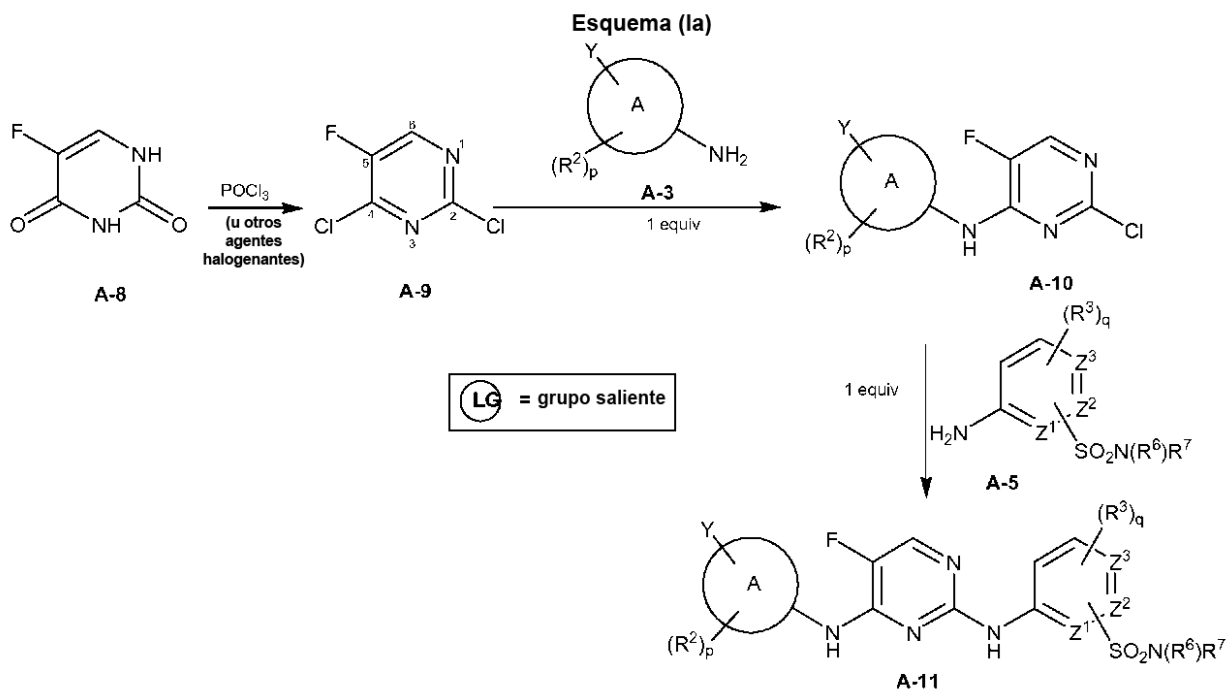
Las aminas A-3 y A-5 pueden adquirirse de proveedores comerciales o, como alternativa, pueden sintetizarse usando técnicas convencionales. Por ejemplo, las aminas adecuadas pueden sintetizarse a partir de precursores nitro usando química convencional. En la sección de ejemplos se proporcionan reacciones ejemplares específicas. Véase también Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. y John Wiley & Sons, Inc.

Los técnicos expertos reconocerán que en algunos casos, las aminas A-3 y A-5 y/o el sustituyente X en el uracilo A-1 pueden incluir grupos funcionales que requieren protección durante la síntesis. La identidad exacta de cualquier grupo o grupos protectores usados dependerá de la identidad del grupo funcional que se esté protegiendo, y será

evidente para los expertos en la materia. Una guía para seleccionar grupos protectores adecuados, así como estrategias sintéticas para su unión y retirada, puede encontrarse, por ejemplo, en Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999) y las referencias citadas en ese documento (en lo sucesivo "Greene & Wuts").

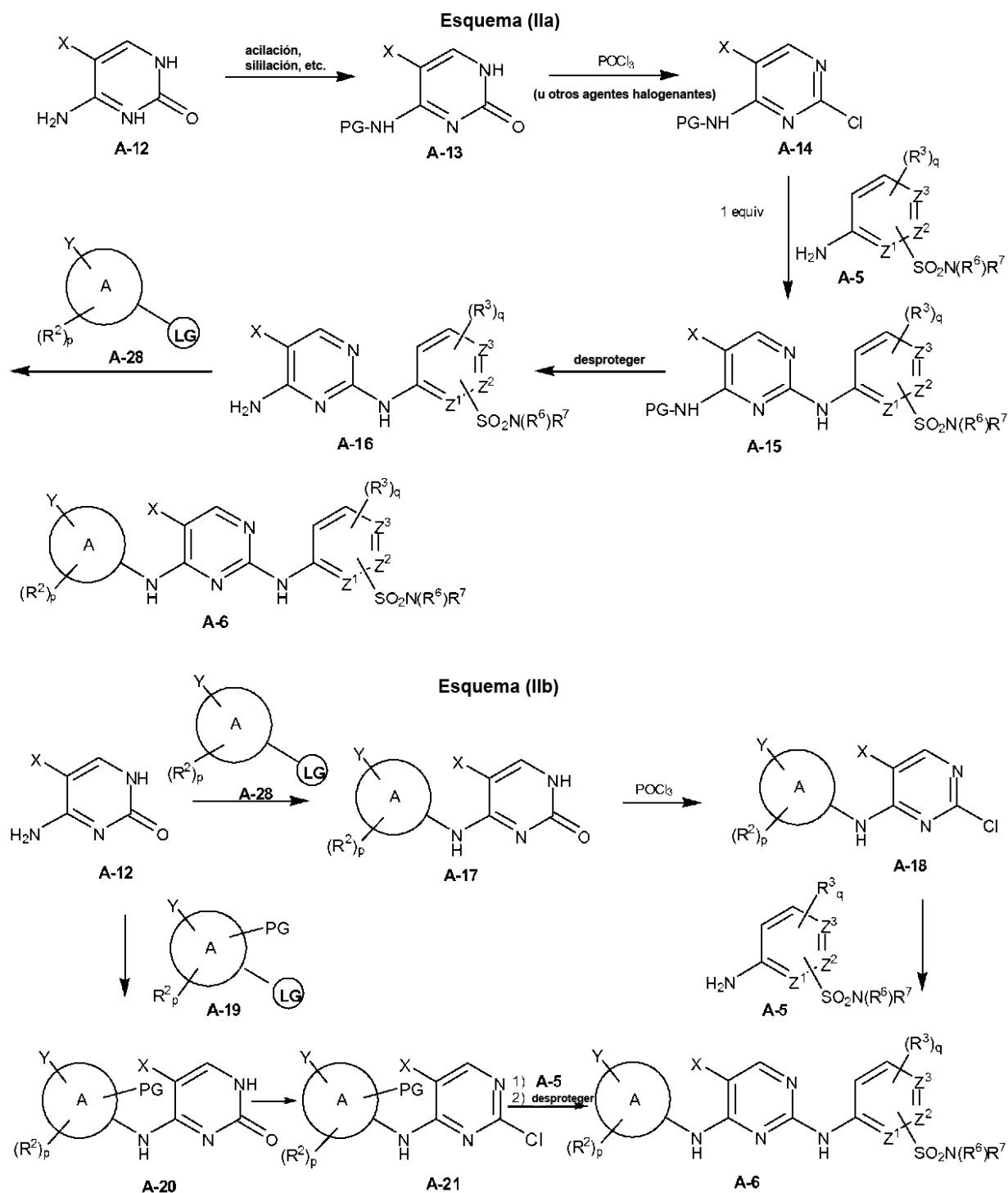
5 Por lo tanto, "grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector puede retirarse selectivamente según se desee durante el transcurso de una síntesis. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Greene & Wuts, tal como se ha mencionado anteriormente, y, además, en Harrison et al.,
 10 Compendium of Synthetic Organic Methods, Volúmenes 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC"), y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos en los que el
 15 grupo hidroxilo se acila para formar ésteres de acetato y benzoato o se alquila para formar éteres de bencilo y tritilo, así como alquiléteres, éteres de tetrahidropirano, trialkilsilil éteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS), aril silil éteres (por ejemplo, trifenilsilil éter), silil éteres mixtos sustituidos con alquilo y arilo, y éteres de alilo.

20 En el esquema (Ia) se ilustra una realización específica del esquema (I) que utiliza 5-fluorouracilo (Aldrich nº 32.937-1) como material de partida, a continuación:



25 En el esquema (Ia), el anillo A, $(R^2)_p$, $(R^3)_q$, R^6 , R^7 , Y, Z^1 , Z^2 , y Z^3 son como se han definido anteriormente para el esquema (I). Puede obtenerse la 2N,4N-disustituida-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina asimétrica A-11 haciendo reaccionar la 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina A-9 con un equivalente de amina A-3 (para dar 2-cloro-N4-sustituida-5-fluoro-4-pirimidinamina A-10) seguido de uno o más equivalentes de la amina A-5.

30 En otra realización ejemplar, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden sintetizarse a partir de citosinas sustituidas o sin sustituir, tal como se ilustra en los esquemas (IIa) e (IIb), a continuación:

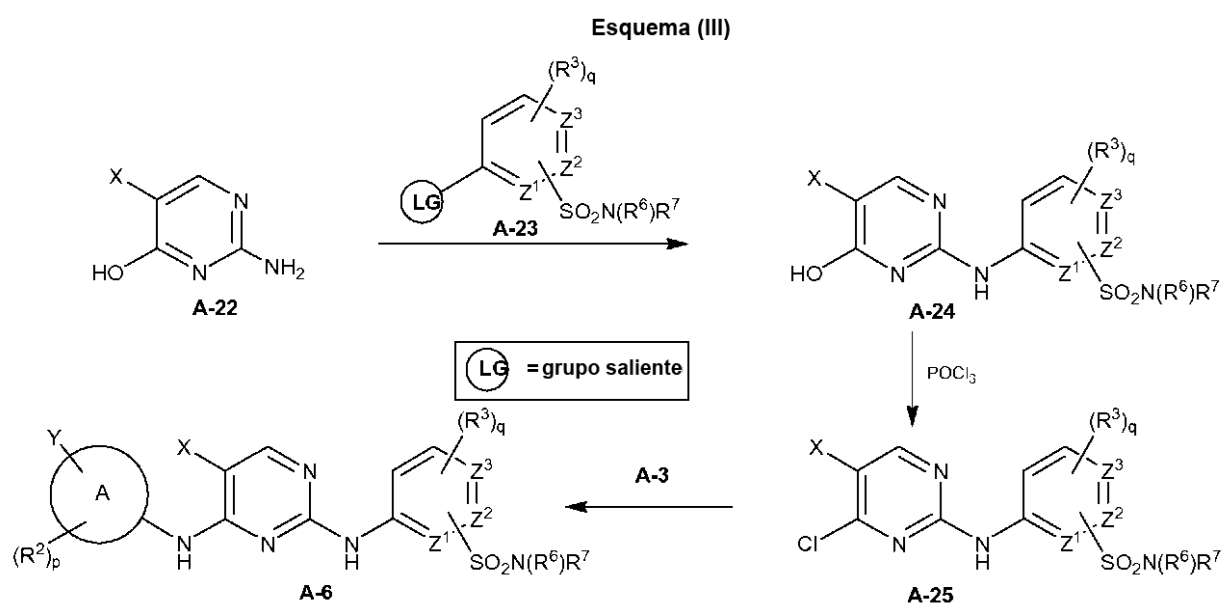


En los esquemas (IIa) e (IIb), el anillo A, (R²)_p, (R³)_q, R⁶, R⁷, X, Y, Z¹, Z², y Z³ son como se han definido anteriormente para el esquema (I) y PG representa un grupo protector. En referencia al esquema (IIa), la amina exocíclica C4 de la citosina A-12 se protege en primer lugar con un grupo protector PG adecuado para dar la citosina protegida en N4 A-13. Para una orientación específica referente a grupos protectores útiles en este contexto, véase Vorbrüggen y Ruh-Pohlentz, 2001, Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, NY, págs. 1-631 ("Vorbrüggen"). La citosina protegida A-13 se halogena en la posición C2 usando un reactivo de halogenación convencional en condiciones convencionales para dar la 2-cloro-4N-protegida-4-pirimidinamina A-14. La reacción con la amina A-5 da A-15, que, tras la desprotección de la amina exocíclica C4, da A-16. La reacción de A-16 con el electrófilo A-28 proporciona el derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6.

Como alternativa, en referencia al esquema (IIb), la citosina A-12 puede hacerse reaccionar con el electrófilo A-28 o A-19 para dar la citosina N4-sustituida A-17 o A-20, respectivamente. Estas citosinas sustituidas pueden halogenarse después como se ha descrito anteriormente, desprotegerse (en el caso de la citosina N4-sustituida A-20) y hacerse reaccionar con la amina A-5 para dar la 2,4-pirimidindiamina A-6.

Las citosinas comercialmente disponibles que pueden usarse como materiales de partida en los esquemas (IIa) e (IIb) incluyen, pero sin limitación, citosina (Aldrich n.º 14.201-8; Registro CAS 71-30-7); N⁴-acetilcitosina (Aldrich n.º 37.791-0; Registro CAS 14631-20-0); 5-fluorocitosina (Aldrich n.º 27.159-4; Registro CAS 2022-85-7); y 5-(trifluorometil)-citosina. Otras citosinas adecuadas útiles como materiales de partida en los esquemas (IIa) están disponibles en General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA, y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporcionan varias referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

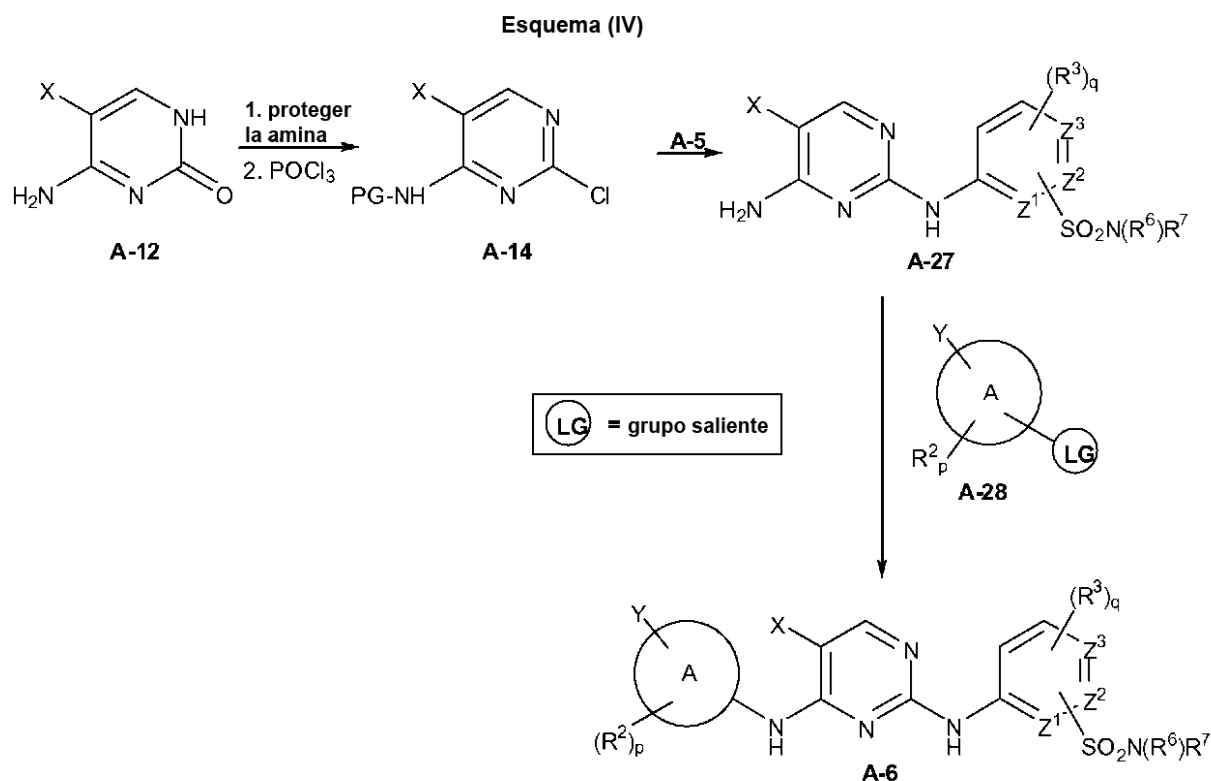
En otra realización ejemplar más, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden sintetizarse a partir de 2-amino-4-pirimidinoles sustituidos o sin sustituir, como se ilustra en el esquema (III), a continuación:



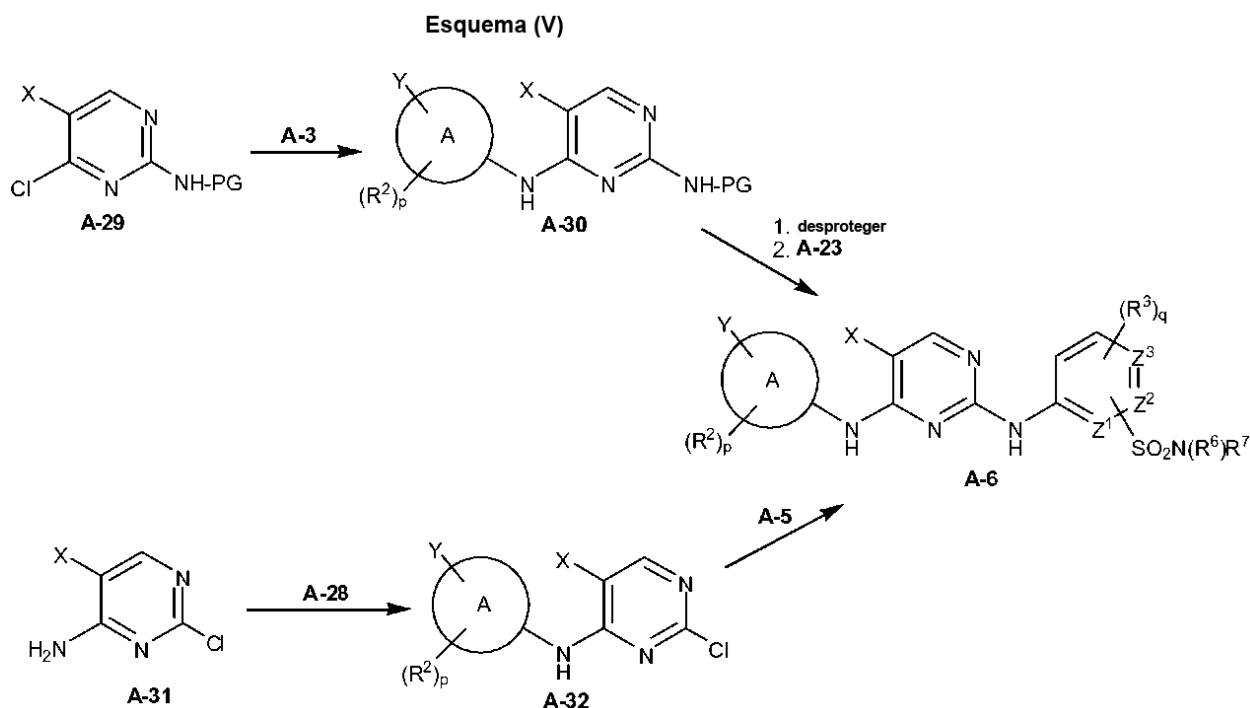
En el esquema (III), el anillo A, (R²)_p, (R³)_q, R⁶, R⁷, X, Y, Z¹, Z², y Z³ son como se han definido anteriormente para el esquema (I) y LG es un grupo saliente como se describe en más detalle en relación con el esquema IV, más adelante. En referencia al esquema (III), el 2-amino-4-pirimidinol A-22 se hace reaccionar con el agente arilante A-23 para dar el N2-sustituido-4-pirimidinol A-24, que después se halogena como se ha descrito anteriormente para dar la N2-sustituida-4-halo-2-pirimidindiamina A-25. La reacción adicional con la amina A-3 proporciona el derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6.

Los 2-amino-4-pirimidinoles A-22 comercialmente disponibles que pueden usarse como materiales de partida en el esquema (III) están disponibles de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA, y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporcionan varias referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

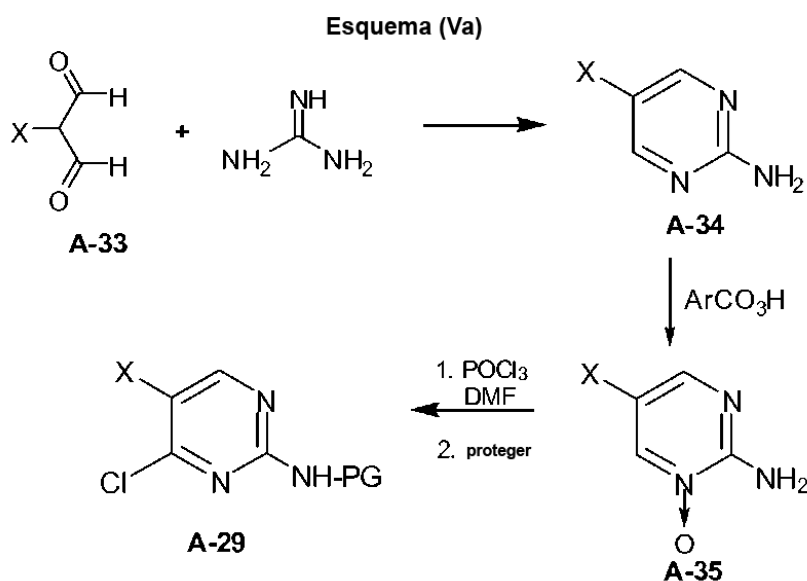
Como alternativa, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden prepararse a partir de 4-amino-2-pirimidinoles sustituidos o sin sustituir tal como se ilustra en el esquema (IV), a continuación:



- En el esquema (IV), el anillo A, $(R^2)_p$, $(R^3)_q$, R^6 , R^7 , X, Y, Z^1 , Z^2 , y Z^3 son como se han definido anteriormente para el esquema (I). En referencia al esquema (IV), la amina exocíclica C4 de la citosina A-12 se protege en primer lugar con un grupo protector PG adecuado y la 2-hidroxi citosina resultante se halogena en la posición C2 usando un reactivo de halogenación convencional en condiciones convencionales para dar 2-cloro-4N-protegida-4-pirimidinamina A-14. La reacción de A-14 con la amina A-5 proporciona la N2-sustituida-2,4-pirimidindiamina A-27. La reacción posterior con el compuesto A-28, que incluye un grupo saliente adecuado, proporciona un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6. El compuesto A-28 puede incluir virtualmente cualquier grupo saliente que pueda desplazarse por el amino C4 de la N2-sustituida-2,4-pirimidindiamina A-27. Los grupos salientes adecuados incluyen, pero sin limitación, halógenos, metanosulfoniloxi (mesiloxi; "OMs"), trifluorometanosulfoniloxi ("OTf") y p-toluenosulfoniloxi (tosiloxi; "OTs"), benceno sulfoniloxi ("besilato"), y m-nitro benceno sulfoniloxi ("nosilato"). Otros grupos salientes adecuados serán evidentes para los expertos en la materia.
- 5
- 10
- 15 Los materiales de partida de 4-amino-2-pirimidinol sustituidos pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporcionan varias referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.
- 20 En otra realización ejemplar más, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden prepararse a partir de 2-cloro-4-aminopirimidinas o 2-amino-4-cloropirimidinas tal como se ilustra en el esquema (V), a continuación:

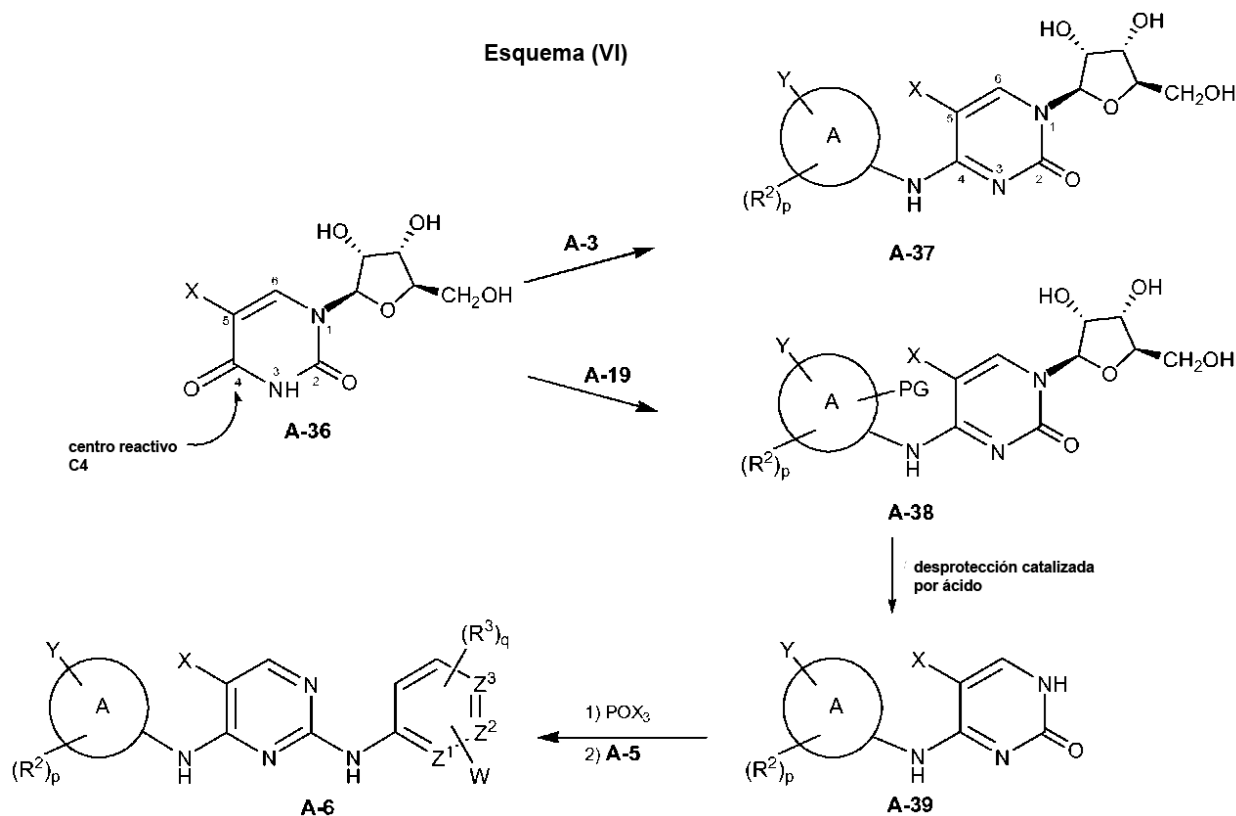


- En el esquema (V), el anillo A, (R²)_p, (R³)_q, R⁶, R⁷, X, Y, Z¹, Z², y Z³ son como se definen para el esquema (I) y el grupo saliente es como se define para el esquema (IV). En referencia al esquema (V), la 2-amino-4-cloropirimidina protegida A-29 se hace reaccionar con la amina A-3 para dar la 4N-sustituida-2,4-pirimidindiamina A-30, que, después de la desprotección y la reacción con el compuesto A-23, proporciona un derivado de N2,N4-2,4-pirimidindiamina A-6. Como alternativa, la 2-cloro-4-amino-pirimidina A-31 puede hacerse reaccionar con el compuesto A-28 para dar el compuesto A-32, que, tras reaccionar con la amina A-5, proporciona A-6.
- 5
- 10 Hay disponible una diversidad de pirimidinas A-29 y A-31 adecuadas para su uso como materiales de partida en el esquema (V) de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA, y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporcionan varias referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.
- 15 Como alternativa, las 4-cloro-2-pirimidinaminas A-29 pueden prepararse tal como se ilustra en el esquema (Va):



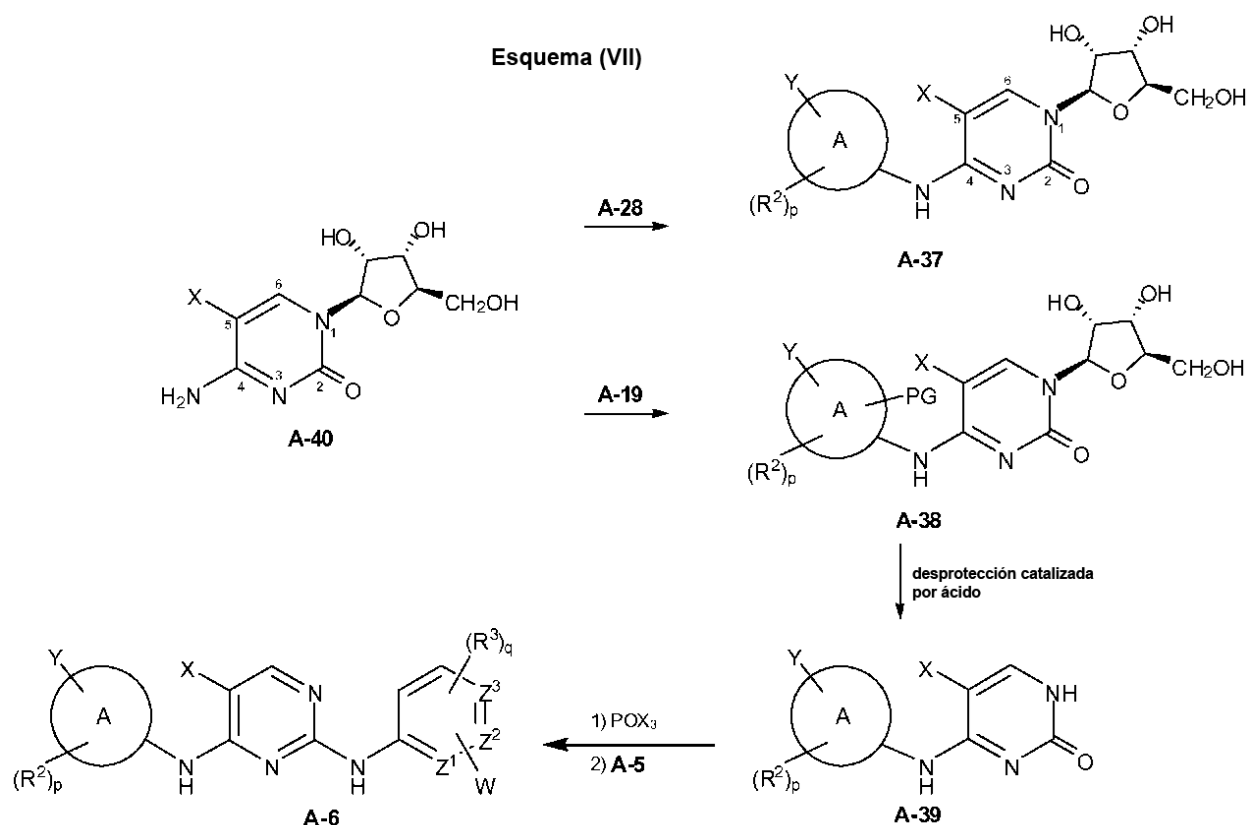
En el esquema (Va), X es como se ha definido anteriormente para el esquema I. En el esquema (Va), se hace reaccionar el dialdehído A-33 con guanidina para dar la 2-pirimidinamina A-34. La reacción con un perácido, tal como ácido m-cloroperbenzoico, ácido trifluoroperacético, o complejo de urea-peróxido de hidrógeno proporciona el N-óxido A-35, que después se halogena y se protege la amina para dar la 4-cloro-2-pirimidinamina A-29. Las 4-halo-2-pirimidinaminas correspondientes pueden obtenerse usando reactivos de halogenación adecuados.

En otra realización ejemplar más, los compuestos de 2,4-pirimidinamina de la invención pueden prepararse a partir de uridinas sustituidas o sin sustituir, tal como se ilustra en el esquema (VI), a continuación:



En el esquema (VI), el anillo A, (R²)_p, (R³)_q, R⁶, R⁷, X, Y, Z¹, Z², y Z³ son como se han definido anteriormente para el esquema (I) y PG representa un grupo protector, tal como se describe en relación con el esquema (IIb). De acuerdo con el esquema (VI), la uridina A-36 tiene un centro reactivo C4 de tal forma que la reacción con la amina A-3 o la amina protegida A-19 proporciona la citidina N4-sustituida A-37 o A-38, respectivamente. La desprotección catalizada por ácido de A-37 o A-38 N4-sustituida (cuando "PG" representa un grupo protector lábil a ácidos) proporciona la citosina N4-sustituida A-39, que posteriormente puede halogenarse en la posición C2 y hacerse reaccionar con la amina A-5 para dar un derivado de 2,4-pirimidinamina A-6.

También pueden usarse las citidinas como materiales de partida de una manera análoga, tal como se ilustra en el esquema (VII), a continuación:



En el esquema (VII), el anillo A, $(R^2)_p$, $(R^3)_q$, R^6 , R^7 , X, Y, Z^1 , Z^2 , y Z^3 son como se ha definido anteriormente en el esquema (I) y PG representa un grupo protector, como se ha descrito anteriormente. En referencia al esquema (VII), la citidina A-40 tiene una amina C4-reactiva de tal forma que la reacción con el electrófilo A-28 o A-19 proporciona la citidina N4-sustituida A-37 o A-38, respectivamente. Estas citidinas A-37 y A-38 se tratan después como se ha descrito anteriormente para el esquema (VI) para dar un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6.

Aunque los esquemas (VI) y (VII) se ejemplifican con ribonucleósidos, los expertos en la materia apreciarán que también funcionarán los correspondientes 2'-desoxirribo y 2',3'-didesoxirribonucleósidos, así como nucleósidos que incluyen azúcares o análogos de azúcar distintos de ribosa.

Se conocen en la técnica numerosas uridinas y citidinas útiles como materiales de partida en los esquemas (VI) y (VII) e incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, 5-trifluorometil-2'-desoxicitidina (Chem. Sources n.º ABCR F07669; Registro CAS 66.384-66-5); 5-bromouridina (Chem. Sources Int'l 2000; Registro CAS 957-75-5); 5-yodo-2'-desoxiuridina (Aldrich n.º 1-775-6; Registro CAS 54-42-2); 5-fluorouridina (Aldrich n.º 32.937-1; Registro CAS 316-46-1); 5-yodouridina (Aldrich n.º 85.259-7; Registro CAS 1024-99-3); 5-(trifluorometil)uridina (Chem. Sources Int'l 2000; Registro CAS 70-00-8); y 5-trifluorometil-2'-desoxiuridina (Chem. Sources Int'l 2000; Registro CAS 70-00-8). Las uridinas y citidinas adicionales que pueden usarse como materiales de partida en los esquemas (VI) y (VII) están disponibles de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA, y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporcionan varias referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

Aunque muchos de los esquemas sintéticos descritos anteriormente no ilustran el uso de grupos protectores, los expertos en la materia reconocerán que, en algunos casos, determinados sustituyentes, tales como, por ejemplo, R^2 y/o R^4 , pueden incluir grupos funcionales que requieren protección. La identidad exacta del grupo protector usado dependerá de, entre otras cosas, la identidad del grupo funcional que se esté protegiendo y de las condiciones de reacción usadas en el esquema sintético particular y serán evidentes para los expertos en la materia. Puede hallarse orientación para seleccionar grupos protectores y su acoplamiento y retirada adecuados para una aplicación particular, por ejemplo, en Greene & Wuts, anteriormente citado.

Los profármacos como se describen en el presente documento pueden prepararse mediante modificación rutinaria de los métodos anteriormente descritos. Como alternativa, dichos profármacos pueden prepararse haciendo reaccionar una 2,4-pirimidindiamina 6 adecuadamente protegida con un progrupo adecuado. Las condiciones para llevar a cabo dichas reacciones y para desproteger el producto para dar un profármaco como se describe en el presente documento son de sobra conocidas.

Se conocen en la técnica muchas referencias que enseñan métodos útiles para sintetizar pirimidinas, así como los materiales de partida descritos en los esquemas (I)-(VII). Para una orientación específica, se remite al lector a Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (Una división de John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Suplemento I (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (Una división de John Wiley & Sons), Nueva York (Brown II"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Suplemento II (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1985, Una Publicación de Interscience (John Wiley & Sons), Nueva York (Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 52 (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, págs. 1-1509 ("Brown IV"); Kenner, G. W. y Todd, A., en Heterocyclic Compounds, Volumen 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, Nueva York, Capítulo 7 (pirimidinas); Paquette, L. A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, 1968, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, págs. 1 - 401 (síntesis de uracilo págs. 313, 315; síntesis de pirimidindiamina págs. 313-316; síntesis de amino pirimidindiamina pág. 315); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 3ª Edición, 1995, Chapman y Hall, Londres, Reino Unido, págs. 1 - 516; Vorbrüggen, H. y Ruh-Pohlentz, C., Handbook of Nucleoside Syntheses, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, págs. 1-631 (protección de pirimidinas por acilación págs. 90-91; sillación de pirimidinas págs. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 4ª Edición, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, Reino Unido, págs. 1 - 589; y Comprehensive Organic Syntheses, Volúmenes 1-9 (Trost, B. M. y Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, Reino Unido.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ion metálico (por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio) o se coordina con una base orgánica (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfina, piperidina, dimetilamina, dietilamina, trietilamina, amoniaco, etc.).

Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y los profármacos de los mismos, así como las sales de los mismos, también pueden estar en forma de hidratos, solvatos y N-óxidos, tal como se conocen en la técnica.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto, o estereoisómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionados de las tablas I y II.

IV. Ejemplos

La invención se entiende además por referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende que sean meramente ejemplares de la invención. La presente invención no se limita en su alcance a las realizaciones ejemplificadas, que están pensadas únicamente como ilustraciones de aspectos individuales de la invención. Cualquier método que sea funcionalmente equivalente se encuentra dentro del alcance de la invención. Varias modificaciones de la invención además de las que se describen en el presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción precedente y las figuras adjuntas. Dichas modificaciones se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

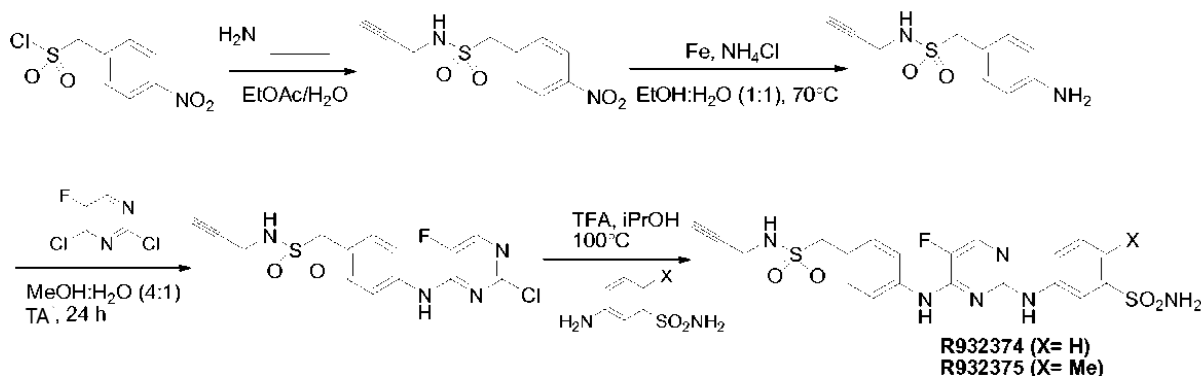
En los ejemplos a continuación, así como a lo largo de la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. En caso de que no se definan, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

45 TFA = ácido trifluoroacético
 ml = mililitro
 mmol = milimol
 ng = nanogramo
 nM = nanomolar
 50 DMSO = dimetilsulfóxido
 s = singlete
 d = doblete
 t = triplete
 c = cuadruplete
 55 m = multiplete
 dd = doblete doble
 a = ancho
 MS = espectro de masas
 LC = cromatografía líquida
 60 Pd/C = paladio sobre carbono
 HCl = ácido clorhídrico
 ul = microlitro
 mg = miligramo
 psi = libras por pulgada cuadrada
 65 NH₄Cl = cloruro de amonio
 N = normal

μM = micromolar
 rpm = revoluciones por minuto
 ta = temperatura ambiente
 iPrOH = isopropanol
 ac. = acuoso

Ejemplo 1

(I-4): N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonylmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina



A una suspensión enfriada (0°C) de 4-nitrofenilmetanosulfonylcloruro (0,510 g, 2,16 mmol) en acetato de etilo (3,0 ml) se le añadió una solución de propargilamina (1,0 ml, 14,5 mmol) en agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con HCl 1N (10 ml), agua (10 ml), y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío para dar 4-(prop-2-inilaminosulfonylmetil)nitrobenzene en forma de un sólido de color bronceado (0,437 g), que se usó sin purificación adicional. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 8,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,48 (s, 3H), 3,98 (dd, $J = 2,7$ y 6,3 Hz, 2H), 2,48 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 253 (M^+).

El 4-(Prop-2-inilaminosulfonylmetil)nitrobenzene (0,437 g, 1,72 mmol), hierro (0,48 g, 8,6 mmol), y NH_4Cl (0,24 g, 4,5 mmol) se agitaron vigorosamente en etanol:agua (1:1, 40 ml) a 70°C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en metanol amoniacal 2N al 10% en diclorometano, se sonicó, y se filtró a través de Celite. La concentración dio la 4-(prop-2-inilaminosulfonylmetil)anilina en forma de un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano rampeado a metanol:diclorometano (0,75:100)). $^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,45 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,68 (dd, $J = 2,1$ y 5,7 Hz, 2H), 3,31 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 225 (MH^+).

La 4-(Prop-2-inilaminosulfonylmetil)anilina (0,353 g, 1,57 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,471 g, 2,81 mmol) se agitaron en metanol:agua (4:1, 10 ml) a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con HCl 1N (25 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano rampeado a metanol:diclorometano (3:100)) para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonylmetil)fenil]-4-pirimidindiamina en forma de un sólido de color blanquecino (0,255 g). $^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,03 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,78 (dd, $J = 2,4$ y 5,7 Hz, 2H), 3,34 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H); LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 356 (MH^+).

La 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonylmetil)fenil]-4-pirimidindiamina (34 mg, 0,096 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (33 mg, 0,19 mmol), y ácido trifluoroacético (11 μl , 0,14 mmol) se combinaron con iPrOH (0,40 ml) en un vial sellado y se calentó a 100°C durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con HCl 1N (80 ml). El producto en bruto se aisló mediante filtración. Se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano rampeado a metanol:diclorometano (3:100)) proporcionó N2-(3-aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonylmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina (I-4) en forma de un sólido de color blanquecino. $^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,57 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,15-8,08 (m, 2H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,62 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,26 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,35 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 492 (MH^+).

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar al ejemplo 1 o por métodos descritos en el presente documento o conocidos para los expertos en la materia.

(1-2): N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,61-9,54 (m, 2H), 8,16 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,75-7,59 (m, 5H), 7,63 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,28 (t, J= 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 492 (MH⁺).

5 (1-3): N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,50 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,13 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,93 (t, J= 8,7 Hz, 2H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 3H), 7,27 (s, 2H), 7,10 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,27 (t, J= 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 492 (MH⁺).

10 (I-5): N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina (X = Me):

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,48 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 7,92 (dd, J= 8,4 y 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,63 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,20 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 506 (MH⁺).

(1-6): N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,72 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,18 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,84-7,78 (m, 4H), 7,68-7,62 (m, 3H), 7,36 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,13 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,34 (t, J= 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 492 (MH⁺).

(I-7): 5-Fluoro-N4-[4-(ciclopropilsulfonilaminometil)fenil]-N2-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,69 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,07 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,74 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,42 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 4,16 (d, J= 3,6 Hz, 2H), 3,66 (c, J= 2,4 Hz, 2H), 3,06 (t, J= 2,4 Hz, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 4H); LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 532 (MH⁺).

30 (1-8): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 2,93 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 4,12 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,13 (a, 2H), 7,31 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,58 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,17 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 9,60 (a, 1H), 9,74 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 200,98; LCMS: pureza: 96,26%; MS (m/e): 481,05 (MH⁺).

(1-9): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 2,92 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 4,11 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,28 (a, 2H), 7,29 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,56 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,14 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,57 (a, 1H), 9,66 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,39; LCMS: pureza: 98,14%; MS (m/e): 481,09 (MH⁺).

45 (1-10): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,15 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,92 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,11 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,28 (a, 2H), 7,30 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,57 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,83 (dd, J= 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,15 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,76 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,27; LCMS: pureza: 97,10%; MS (m/e): 495,01 (MH⁺).

(I-11): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

55 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,94 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,14 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 7,11 (m, 3H), 7,33 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,73 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,15 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,52 (a, 1H), 9,54 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,39; LCMS: pureza: 93,38%; MS (m/e): 481,11 (MH⁺).

(I-12): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

60 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 2,95 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,13 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,60 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,60 (a, 1H), 9,66 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,14; LCMS: pureza: 92,32%; MS (m/e): 481,11 (MH⁺).

(1-13): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,17 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,95 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,12 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 7,07 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,25 (a, 2H), 7,30 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,59 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J= 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,12 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,47 (a, 1H), 9,59 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,73; LCMS: pureza: 99,49%; MS (m/e): 495,41 (MH+).
- (1-14): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- 10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,14 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,75 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,94 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 3,15 (m, 2H), 7,12 (a, 3H), 7,21 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,61 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,12 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,51 (a, 1H), 9,63 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,27; LCMS: pureza: 95,18%; MS (m/e): 495,09 (MH+).
- (1-15): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- 15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,14 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,74 (t, J= 8,1 Hz, 2H), 2,95 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,19 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,27 (a, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,94 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,12 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,49 (a, 1H), 9,62 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,65; LCMS: pureza: 94,71%; MS (m/e): 495,44 (MH+).
- 20 (I-16): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,13 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,74 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,94 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 3,14 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 7,10 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,27 (a, 2H), 7,65 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,81 (dd, J= 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,14 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,77 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,30; LCMS: pureza: 99,94%; MS (m/e): 509,47 (MH+).
- 25 (1-17): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propilamino)metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,74 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,23 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,41 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 3,08 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 7,11 (a, 2H), 7,33 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,15 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,47 (a, 1H), 9,62 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,38; LCMS: pureza: 89,49%; MS (m/e): 523,18 (MH+).
- 30 (1-18): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propilamino)metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- 35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,74 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,23 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,41 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 3,04-3,17 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 7,26 (a, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,83 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,96 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 3,3 Hz, 2H), 9,42 (a, 1H), 9,53 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,84; LCMS: pureza: 97,59%; MS (m/e): 523,36 (MH+).
- 40 (I-19): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propilamino)metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- 45 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,74 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,23 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,42 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,04-3,17 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 7,16 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,24 (a, 2H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,92 (dd, J= 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Hz, 2H), 9,38 (a, 1H), 9,42 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,44; LCMS: pureza: 98,54%; MS (m/e): 537,49 (MH+).
- (I-20): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
- 50 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,95 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 4,17 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,24 (a, 2H), 7,38 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,53 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,62 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 9,67 (a, 1H), 10,50 (a, 1H); LCMS: pureza: 90,57%; MS (m/e): 477,44 (MH+).
- (I-21): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
- 55 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,94 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,15 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 7,36 (m, 5H), 7,50 (d, J= 7,5 Hz, 3H), 7,66 (m, 2H), 7,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,71 (a, 1H), 10,46 (a, 1H); LCMS: pureza: 99,29%; MS (m/e): 477,44 (MH+).
- 60 (1-22): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,16 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,94 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,15 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,50 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,64 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 9,67 (a, 1H), 10,32 (a, 1H); LCMS: pureza: 99,67%; MS (m/e): 491,45 (MH+).
- 65 (I-23): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 4,18 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 7,15 (a, 2H), 7,33 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 8,1 Hz, 3H), 7,72 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,18 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 9,69 (a, 1H), 9,83 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 200,76; LCMS: pureza: 99,66%; MS (m/e): 493,37 (MH+).

5 (1-26): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1S-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,06 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,41 (d, J= 7,2 Hz, 3H), 2,61-2,84 (m, 2H), 4,44 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,12 (a, 2H), 7,34 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,71 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,56 (a, 1H), 9,70 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,20; LCMS: pureza: 97,32%; MS (m/e): 495,27 (MH+).

10 (1-29): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1R-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,06 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,41 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 2,61-2,86 (m, 2H), 4,44 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,13 (a, 2H), 7,35 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,70 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,58 (a, 1H), 9,73 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,13; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 495,37 (MH+).

15 (I-24): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 4,16 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,29 (a, 2H), 7,31 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,73 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,92 (dt, J= 2,7, 6,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,17 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,72 (a, 1H), 9,79 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,02; LCMS: pureza: 98,59%; MS (m/e): 493,39 (MH+).

20 (1-25): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,27 (a, 2H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,84 (dd, J= 8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,70 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,51; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 507,39 (MH+).

25 (1-27): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1S-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,06 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,40 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 2,60-2,82 (m, 2H), 4,42 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,32 (d, J= 8,1 Hz, 3H), 7,38 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,96 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Hz, 2H), 9,38 (a, 1H), 9,52 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,99; LCMS: pureza: 86,90%; MS (m/e): 495,39 (MH+).

30 (I-28): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1S-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,06 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,40 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 2,62-2,82 (m, 2H), 4,42 (t, J= 6,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,22 (a, 2H), 7,32 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,90 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,33 (a, 1H), 9,40 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,57; LCMS: pureza: 93,70%; MS (m/e): 509,25 (MH+).

35 (1-30): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1R-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,06 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,40 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 2,60-2,82 (m, 2H), 4,42 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,32 (d, J= 8,4 Hz, 3H), 7,38 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,96 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 3,9 Hz, 2H), 9,38 (a, 1H), 9,52 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,97; LCMS: pureza: 93,94%; MS (m/e): 495,39 (MH+).

40 (I-31): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1R-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,06 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,40 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,59-2,80 (m, 2H), 4,42 (t, J= 6,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,23 (a, 2H), 7,32 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,90 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,34 (a, 1H), 9,41 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,57; LCMS: pureza: 89,86%; MS (m/e): 509,41 (MH+).

45 (I-32): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (m, 4H), 4,20 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,12 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,13 (a, 2H), 7,34 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,72 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,17 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,63 (a, 1H), 9,66 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,11; LCMS: pureza: 98,00%; MS (m/e): 493,42 (MH+).

60 (I-33): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 4H), 4,18 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,08 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,28 (a, 2H), 7,31 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,55 (a, 1H), 9,58 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,34; LCMS: pureza: 98,59%; MS (m/e): 493,42 (MH+).

5 (1-34): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 4H), 4,18 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,27 (a, 2H), 7,32 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,74 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,13 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,56 (a, 1H), 9,68 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,50; LCMS: pureza: 96,85%; MS (m/e): 507,43 (MH+).

10 (1-35): N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(tiofen-2-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,04 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,15 (a, 2H), 7,16 (t, J= 4,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,59 (dd, J= 1,2, 3,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,90 (dd, J= 1,2,4,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,34 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,55 (a, 1H), 9,70 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,05; LCMS: pureza: 83,50%; MS (m/e): 535,35 (MH+).

20 (1-36): N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(tiofen-2-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,03 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,16 (t, J= 4,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,28 (a, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,59 (dd, J= 1,5, 3,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,33 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,59 (a, 1H), 9,68 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,37; LCMS: pureza: 96,97%; MS (m/e): 535,34 (MH+).

25 (1-37): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(tiofen-2-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,48 (s, 3H), 4,03 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,15 (t, J= 4,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,58 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,85 (dd, J= 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J= 1,2, 4,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,12 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,33 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,62 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,76; LCMS: pureza: 92,93%; MS (m/e): 549,03 (MH+).

35 (1-38): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,15 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,80 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 2,96 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 3,18 (m, 2H), 7,15 (t, J= 5,1 Hz, 1H), 7,23 (a, 2H), 7,28 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 9,66 (a, 1H), 10,45 (a, 1H); LCMS: pureza: 99,70%; MS (m/e): 491,23 (MH+).

40 (1-39): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,15 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,74 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,95 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 3,15 (c, J= 5,1 Hz, 2H), 7,10 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,22 (a, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,65 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,01 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,28 (a, 1H); LCMS: pureza: 98,77%; MS (m/e): 491,43 (MH+).

(I-40): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,14 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,74 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,95 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 3,15 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,17 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,18 (a, 2H), 7,64 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,93 (dd, J= 2,1, 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,16 (a, 1H); LCMS: pureza: 99,54%; MS (m/e): 505,31 (MH+).

55 (1-41): N4-[4-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,26 (s, 3H), 3,99 (d, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,43 (a, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,37 (a, 1H), 9,52 (a, 1H), 11,52 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ -201,89; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 565,24 (MH+).

60 (I-42): N4-[4-(2-acetilamino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

65 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,14 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,19 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,26 (a, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,74 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,36 (t, 1H), 9,36 (a, 1H), 9,52 (a, 1H), 12,44 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,84; LCMS: pureza: 99,32%; MS (m/e): 607,32 (MH+).

(1-43): N4-[4-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,26 (s, 3H), 4,00 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,23 (a, 2H), 7,58 (a, 2H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,91 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 8,03 (t, 1H), 8,07 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,33 (a, 1H), 9,41 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 202,45; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 577,47 (MH+).

(I-44): N4-[4-(2-acetilamino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,14 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,23 (a, 2H), 7,74 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 9,32 (a, 1H), 9,41 (a, 1H), 12,44 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 202,41; LCMS: pureza: 99,77%; MS (m/e): 621,34 (MH+).

15 (I-45): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,91 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 4,18 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,07 (a, 2H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J= 8,7 Hz, 3H), 7,67 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,35 (a, 1H), 9,39 (a, 1H); LCMS: pureza: 95,56%; MS (m/e): 489,19 (MH+).

20 (I-46): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,90 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,23 (a, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,58 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,01 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,29 (a, 1H), 9,29 (a, 1H); LCMS: pureza: 96,15%; MS (m/e): 489,40 (MH+).

(I-47): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,90 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,12 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,19 (a, 2H), 7,28 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (dd, J= 2,1, 8,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,25 (a, 1H), 9,18 (a, 1H); LCMS: pureza: 93,49%; MS (m/e): 503,42 (MH+).

(I-48): N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 4,20 (s, 2H), 4,40 (c, J= 9,9 Hz, 2H), 7,12 (a, 2H), 7,30 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,15 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,29 (a, 1H), 9,46 (a, 1H), 9,61 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 201,35, -100,92; LCMS: pureza: 78,79%; MS (m/e): 535,36 (MH+).

(I-49): N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 4,18 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 4,40 (c, J= 9,9 Hz, 2H), 7,26 (a, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,79 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,96 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,27 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,41 (a, 1H), 9,52 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 201,90, - 100,93; LCMS: pureza: 96,17%; MS (m/e): 535,27 (MH+).

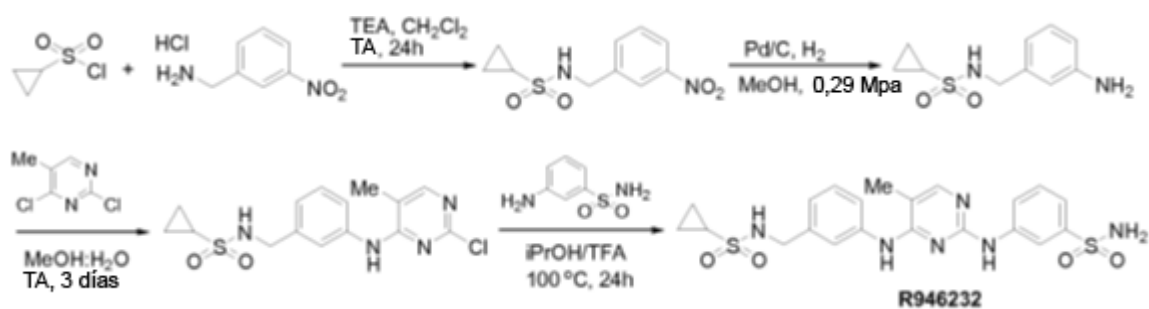
45 (1-50): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 4,18 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 4,40 (c, J= 9,9 Hz, 2H), 7,17 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,23 (a, 2H), 7,28 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,90 (dd, J= 2,7, 7,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,27 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,36 (a, 1H), 9,40 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 202,47, - 100,92; LCMS: pureza: 86,53%; MS (m/e): 549,33 (MH+).

(I-1): N4-(4-Aminosulfonilmetilnefenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,43 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,4 Hz), 7,82 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,29 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,22 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 6,80 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,21 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 468 (MH+).

Ejemplo 2



(I-51): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

- 5 Se disolvieron 3-nitrobenzilamina HCl (1,48 g=, cloruro de ciclopropanosulfonilo (1 g) y trietilamina (2,98 ml) en diclorometano (20 ml). La solución de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución ac. 1N de HCl (50 ml) y agua (100 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Se evaporó la solución orgánica para dar N-ciclopropilsulfonil-3-nitrobenzilamina.
- 10 La N-ciclopropilsulfonil-3-nitrobenzilamina se disolvió en metanol (50 ml) y se le añadió a la solución Pd-C al 10%. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en atmósfera de hidrógeno (~0,29 MPa (40 psi)) durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración sobre celite y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó para dar N-ciclopropilsulfonil-3-aminobenzilamina. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (d, J= 6,6 Hz, 4H), 2,44 (m, 1H), 4,00 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 5,08 (a, 2H), 6,44 (t, J= 9,0 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,94 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J= 6,6 Hz, 1H).
- 15 La N-ciclopropilsulfonil-3-aminobenzilamina y la 2,6-dicloro-5-metilpirimidina (1,5 g) se disolvieron en metanol (10 ml) y agua (2 ml). La solución de reacción se agitó a ta durante 3 d. La solución de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo 2 x 150 ml). Se evaporaron las capas orgánicas y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna (diclorometano, EtOAc) para dar 2-cloro-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-4-pirimidinamina. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,83-0,89 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 4,17 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,64 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,87 (a, 1H).
- 20 La 2-cloro-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-4-pirimidinamina (800 mg) y la 3-aminobencenosulfonamida (800 mg) se suspendieron en isopropanol (10 ml) y TFA (10 gotas). La solución se calentó a 100 °C durante una noche. La solución se diluyó con metanol (100 ml), se sonicó, y el precipitado se retiró por filtración para dar N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina (I-51). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,81-0,95 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,23 (a, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,61 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,71 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,00 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,22 (a, 1H); LCMS: pureza: 94,01%; MS (m/e): 489,01 (MH⁺).
- 25
- 30

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar al ejemplo 2 o por métodos descritos en el presente documento o conocidos para los expertos en la materia.

- 35 (I-52): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,20 (a, 2H), 7,29 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,93 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,12 (a, 1H); LCMS: pureza: 96,74%; MS (m/e): 503,40 (MH⁺).
- 40 (I-53): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-ciclopropilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,83 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 3,22 (c, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,23 (a, 2H), 7,28 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,92 (s, 1H), 9,63 (a, 1H), 10,42 (a, 1H); LCMS: pureza: 92,94%; MS (m/e): 503,40 (MH⁺).
- 45 (I-54): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-ciclopropilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,80 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 3,21 (c, J= 6,9 Hz, 2H), 7,17 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,35 (a, 2H), 7,40 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 9,59 (a, 1H), 10,30 (a, 1H); LCMS: pureza: 97,75%; MS (m/e): 503,39 (MH⁺).
- 50 (I-55): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-ciclopropilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,80 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 3,21 (c, J= 6,9 Hz, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,25 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,35 (a, 2H), 7,44 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,60 (a, 1H), 10,27 (a, 1H); LCMS: pureza: 98,96%; MS (m/e): 517,41 (MH+).

5 (I-56): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 4,20 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,09 (a, 3H), 7,33 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,37 (a, 1H); LCMS: pureza: 94,36%; MS (m/e): 489,39 (MH+).

10

(I-57): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (m, 7H), 2,22 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,46 (m, 1H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,58 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,07 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,40 (a, 1H), 9,59 (a, 1H), 11,95 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,64; LCMS: pureza: 93,76%; MS (m/e): 549,39 (MH+).

15

(I-58): N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

20

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,00 (t, J= 6,9 Hz, 3H), 1,10 (m, 4H), 2,21 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,66 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,24 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,05 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,44 (a, 1H), 9,59 (a, 1H), 11,95 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,64; LCMS: pureza: 98,43%; MS (m/e): 605,39 (MH+).

25

(I-59): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (m, 7H), 2,24 (c, J= 7,8 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,78 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 8,02 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,37 (a, 1H), 9,50 (a, 1H), 12,03 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,22; LCMS: pureza: 98,80%; MS (m/e): 563,31 (MH+).

30

(I-60): N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

35

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,00 (t, J= 6,9 Hz, 3H), 1,10 (m, 4H), 2,24 (c, J= 7,8 Hz, 2H), 2,67 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,02 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,42 (a, 1H), 9,50 (a, 1H), 12,02 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,28; LCMS: pureza: 96,49%; MS (m/e): 619,42 (MH+).

40

(I-61): Sal de sodio de N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,85 (m, 7H), 2,01 (c, 2H), 4,14 (d, 2H), 7,30 (d, J= 8,7 Hz, 4H), 7,59 (t, 1H), 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,09 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,34 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,64; LCMS: pureza: 88,05%; MS (m/e): 549,39 (MH+).

45

(I-62): Sal de sodio de N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

50

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,84 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,01 (t, J= 6,9 Hz, 3H), 1,09 (m, 4H), 1,93 (c, 2H), 2,67 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,23 (d, J= 8,7 Hz, 4H), 7,82 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,08 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,36 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,64; LCMS: pureza: 92,66%; MS (m/e): 605,40 (MH+).

55

(I-63): Sal de sodio de N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,86 (m, 7H), 1,99 (m, 2H), 4,15 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,29 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,81 (d, J= 9,0 Hz, 3H), 8,06 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,30 (a, 2H); LCMS: pureza: 97,08%; MS (m/e): 563,40 (MH+).

60

(I-64): Sal de sodio de N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,86 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,00 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,08 (m, 4H), 2,66 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,23 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,08 (d, 1H), 9,36 (a, 2H); LCMS: pureza: 92,09%; MS (m/e): 619,41 (MH+).

5 (I-65): N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,21 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 3,08 (m, J= 6,9 Hz, 1H), 4,14 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,11 (a, 2H), 7,30 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,63 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,82 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 9,44 (a, 1H), 9,61 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 162,33; LCMS: pureza: 87,52%; MS (m/e): 495,30 (MH+).

10

(I-66): N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,20 (d, J= 6,9 Hz, 6H), 3,06 (m, J= 6,3 Hz, 1H), 4,13 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,26 (a, 2H), 7,28 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,54 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,97 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 9,39 (a, 1H), 9,52 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 162,84; LCMS: pureza: 95,00%; MS (m/e): 495,30 (MH+).

15

(I-67): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,20 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 3,06 (m, J= 6,3 Hz, 1H), 4,13 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,22 (a, 2H), 7,28 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,52 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,34 (a, 1H), 9,40 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 163,40; LCMS: pureza: 94,12%; MS (m/e): 509,38 (MH+).

20

25

(I-68): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopentilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,51-1,63 (m, 4H), 1,84 (c, J= 6,5 Hz, 4H), 3,42 (m, J= 7,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,11 (a, 2H), 7,30 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,75 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,44 (a, 1H), 9,61 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,00; LCMS: pureza: 94,73%; MS (m/e): 521,36 (MH+).

30

(I-69): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopentilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,52 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 1,62 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 1,84 (c, J= 6,9 Hz, 4H), 3,41 (m, J= 7,5 Hz, 1H), 4,13 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,26 (a, 2H), 7,28 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,55 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,96 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 9,39 (a, 1H), 9,52 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,91; LCMS: pureza: 98,85%; MS (m/e): 521,38 (MH+).

35

40 (I-70): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopentilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,52 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 1,62 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 1,84 (c, J= 6,9 Hz, 4H), 3,41 (m, J= 7,8 Hz, 1H), 4,13 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,23 (a, 2H), 7,28 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,55 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,91 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 9,35 (a, 1H), 9,41 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,46; LCMS: pureza: 97,24%; MS (m/e): 535,05 (MH+).

45

(I-71): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclohexilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,14 (m, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 4,13 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 7,11 (a, 2H), 7,30 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,75 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 9,44 (a, 1H), 9,61 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 162,32; LCMS: pureza: 86,73%; MS (m/e): 535,24 (MH+).

50

(I-72): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclohexilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,14 (m, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 4,11 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,26 (a, 2H), 7,28 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,52 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,97 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 9,39 (a, 1H), 9,52 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 162,84; LCMS: pureza: 97,80%; MS (m/e): 535,38 (MH+).

55

60

(I-73): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclohexilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,14 (m, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 4,11 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,23 (a, 2H), 7,28 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,52 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,91 (dd, J= 2,1, 8,4 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 9,35 (a, 1H), 9,41 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 163,40; LCMS: pureza: 94,72%; MS (m/e): 549,41 (MH+).

(I-74): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-cloro-4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,20 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,05 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,22 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,14 (a, 2H), 7,38 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,85 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,18 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 9,47 (a, 1H), 9,71 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 161,97; LCMS: pureza: 89,12%; MS (m/e): 515,29 (MH+).

15 (I-75): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-cloro-4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,20 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,05 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,21 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,26 (a, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,63 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,88 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,15 (d, J= 3,3 Hz, 2H), 9,33 (a, 1H), 9,65 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 162,34; LCMS: pureza: 97,03%; MS (m/e): 515,30 (MH+).

20 (I-76): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-cloro-4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,20 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 3,04 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 4,21 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,25 (a, 2H), 7,35 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J= 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J= 2,1, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 9,23 (a, 1H), 9,62 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 162,88; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 529,35 (MH+).

(I-77): N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,88 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,02 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,10 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,18 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,69 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,25 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,54 (a, 1H); LCMS: pureza: 89,06%; MS (m/e): 601,64 (MH+).

35 (I-78): Sal de sodio de N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,84 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,02 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,07 (d, J= 6,3 Hz, 4H), 1,91 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,69 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,23 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,73 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,16 (a, 1H); LCMS: pureza: 89,53%; MS (m/e): 601,55 (MH+).

(I-79): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propilamino)metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,73 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,00 (m, 4H), 1,44 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 3,76 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,22 (a, 2H), 7,41 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 9,67 (a, 1H), 10,48 (a, 1H); LCMS: pureza: 96,85%; MS (m/e): 531,47 (MH+).

(I-80): N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propilamino)metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,75 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,00 (m, 4H), 1,45 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,66 (p, J= 6,3 Hz, 1H), 3,08 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,24 (a, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,74 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,01 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,36 (a, 1H), 9,34 (a, 1H); LCMS: pureza: 92,07%; MS (m/e): 531,33 (MH+).

55 (I-81): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propilamino)metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,75 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,99 (m, 4H), 1,46 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,66 (p, J= 6,6 Hz, 1H), 3,09 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,10 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,20 (a, 2H), 7,31 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,28 (a, 1H), 9,20 (a, 1H); LCMS: pureza: 98,54%; MS (m/e): 545,22 (MH+).

(I-82): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3,5-diaminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 4,15 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,50 (a, 4H), 7,58 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,15 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 2H), 9,47 (a, 1H), 9,87 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 161,39; LCMS: pureza: 95,79%; MS (m/e): 572,29 (MH+).

5 (I-83): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,87 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 0,90 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,60 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,85 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,53 (a, 1H); LCMS: pureza: 98,27%; MS (m/e): 545,12 (MH+).

10 (I-84): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3,5-diaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,91 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 4,14 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,48 (a, 4H), 7,57 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,82 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,31 (a, 1H), 8,44 (s, 2H), 9,64 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 161,39; LCMS: pureza: 88,07%; MS (m/e): 568,08 (MH+).

15 (I-85): N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(metilsulfonilmetilsulfonilamino)metil]fenil-2,4-pirimidindiamina

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,19 (s, 3H), 4,21 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,13 (a, 2H), 7,31 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,81 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,17 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,25 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,60 (a, 1H), 9,72 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 161,95; LCMS: pureza: 87,84%; MS (m/e): 545,01 (MH+).

(I-86): N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(metilsulfonilmetilsulfonilamino)metil]fenil-2,4-pirimidindiamina

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,18 (s, 3H), 4,20 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,28 (a, 2H), 7,30 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,76 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,94 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,22 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,58 (a, 1H), 9,64 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 162,38; LCMS: pureza: 88,57%; MS (m/e): 545,00 (MH+).

30 (I-87): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(metilsulfonilmetilsulfonilamino)metil]fenil-2,4-pirimidindiamina

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,18 (s, 3H), 4,20 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,19 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,25 (a, 2H), 7,29 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,23 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 9,55 (a, 2H); LCMS: pureza: 89,56%; MS (m/e): 559,04 (MH+).

(I-88): Sal de sodio de N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

CLEM: pureza: 82,56%; EM (m/e): 545,22 (MH+).

40 (I-89): N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

45 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,05 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,11 (a, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (dd, J= 4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,81 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,13 (m, 2H), 8,39 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 8,76 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,91 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 9,40 (a, 1H), 9,59 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 162,26; LCMS: pureza: 99,68%; MS (m/e): 530,00 (MH+).

(I-90): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,03 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,16 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,23 (a, 2H), 7,57 (dd, J= 5,4, 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,90 (dd, J= 1,8, 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,38 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 8,76 (dd, J= 1,5, 5,1 Hz, 1H), 8,91 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 9,32 (a, 1H), 9,40 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 163,35; LCMS: pureza: 98,98%; MS (m/e): 544,03 (MH+).

55 (I-91): N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

60 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 0,98 (t, J= 6,9 Hz, 3H), 1,24 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,18 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,61 (c, J= 6,9 Hz, 2H), 3,59 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,27 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,87 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,42 (a, 1H), 9,55 (a, 1H), 11,75 (a, 1H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 589,13 (MH+).

(I-92): Sal de sodio de N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

ES 2 622 493 T3

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,84 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 0,98 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,24 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,94 (c, J= 6,9 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,62 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 3,58 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 7,26 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,30 (a, 1H), 9,18 (a, 1H); LCMS: pureza: 81,98%; MS (m/e): 589,20 (MH+).

(I-93): N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,88 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,97 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,10 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,21 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,64 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,95 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,67 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,20 (a, 1H), 11,95 (a, 1H); LCMS: pureza: 95,88%; MS (m/e): 601,13 (MH+).

15 (I-94): Sal de sodio de N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,84 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 0,98 (t, J= 6,9 Hz, 3H), 1,10 (m, 4H), 1,90 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,63 (c, J= 6,9 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,91 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,86 (s, 1H); LCMS: pureza: 90,93%; MS (m/e): 601,06 (MH+).

(I-95): N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 4,04 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,17 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,25 (a, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,57 (dd, J= 5,4, 7,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,96 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,11 (m, 3H), 8,37 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 8,76 (dd, J= 1,5, 5,1 Hz, 1H), 8,91 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 9,35 (a, 1H), 9,50 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 162,78; LCMS: pureza: 99,56%; MS (m/e): 530,09 (MH+).

30 (I-96): N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,12 (s, 3H), 4,20 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 4,39 (c, J= 10,2 Hz, 2H), 7,08 (a, 2H), 7,29 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,59 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,37 (a, 1H), 9,39 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 61,83; LCMS: pureza: 98,02%; MS (m/e): 530,83 (MH+).

(I-97): N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,12 (s, 3H), 4,18 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 4,39 (c, J= 10,2 Hz, 2H), 7,23 (a, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,72 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,01 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,27 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 8,31 (a, 1H), 9,30 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 61,84; LCMS: pureza: 99,53%; MS (m/e): 531,39 (MH+).

(I-98): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,10 (s, 3H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 4,40 (c, J= 9,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,20 (a, 2H), 7,27 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,94 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 9,19 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 61,84; LCMS: pureza: 99,71%; MS (m/e): 545,02 (MH+).

(I-99): N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,11 (s, 3H), 4,05 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,09 (a, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,58 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,14 (dt, J= 8,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,40 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 8,76 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,92 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 9,39 (a, 1H); LCMS: pureza: 86,90%; MS (m/e): 526,04 (MH+).

55 (I-100): N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,11 (s, 3H), 4,01 (d, J= 6,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,24 (a, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,58 (dd, J= 4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,01 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,14 (dt, J= 1,8, 7,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,38 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 8,77 (dd, J= 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,92 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 9,30 (a, 1H); LCMS: pureza: 96,15%; MS (m/e): 526,12 (MH+).

(I-101): N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,10 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,16 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,20 (a, 2H), 7,58 (dd, J= 5,1, 7,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,14 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,76 (dd, J= 3,3 Hz, 1H), 8,92 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 9,18 (a, 1H); LCMS: pureza: 93,15%; MS (m/e): 540,14 (MH $^+$).

(I-106): N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(N-metilaminosulfonilmetilen)fenil]-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,56 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,99 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,85 (d, 2H, J= 8,4Hz), 7,35 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,56(s, 3H) : LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 467 (MH $^+$).

(I-102): N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonilmetilen)fenil]-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,13 (d, 2H, J= 10,5Hz), 7,73 (s, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,08 (d, 1H, J= 6,9Hz), 6,93(s, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,55 (s, 3H): LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 467 (MH $^+$).

(I-103): N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonilmetilen)fenil]-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,11 (d, 2H, J= 3,6Hz), 7,90 (d, 2H, J= 8,1Hz), 7,73 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J= 7,2Hz), 6,93(d, 1H, J= 4,8Hz), 4,29 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,50(s, 3H) : LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 481 (MH $^+$).

(I-104): N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonilmetilen)fenil]-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,15 (d, 1H, J= 3,6Hz), 8,08 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, J= 7,8Hz), 7,75 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J= 8,7Hz), 4,38 (s, 2H), 2,70 (s, 6H): LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 481 (MH $^+$).

(I-105): N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonilmetilen)fenil]-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,11 (d, 2H, J= 3,9Hz), 7,95 (d, 1H, J= 7,8Hz), 7,89 (d, 1H, J= 7,8Hz), 7,76 (s, 1H), 7,33 (t, 1H, J= 8,1Hz), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J= 8,1Hz), 7,11 (d, 1H, J= 7,5Hz), 4,37 (s, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,45 (s, 3H): LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 495 (MH $^+$).

(I-107): N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1-metilpiperdin-4-ilaminosulfonilmetilen)fenil]-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,55 (d, 1H, J= 8,1Hz), 9,46 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,17 (s, 2H), 7,92 (m, 3H), 7,38 (m, 4H), 7,16 (d, 1H, J= 6,9Hz), 4,36 (s, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (m a, 4H), 1,86 (m, 4H): LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 564 (MH $^+$).

(I-108): N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1-metilpiperdin-4-ilaminosulfonilmetilen)fenil]-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,59 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,14 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (m a, 4H), 1,85 (m, 4H): LCMS: pureza: 83%; MS (m/e): 550 (MH $^+$).

(I-109): N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(N-metilaminosulfonilmetilen)fenil]-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,45 (d, 2H, J= 9,9Hz), 8,10 (d, 2H, J= 4,2Hz), 7,93 (m, 1H), 7,85 (d, 2H, J= 8,4Hz), 7,32 (d, 2H, J= 8,7Hz), 7,21 (t, 3H, J= 7,8Hz), 6,89 (d, 1H, J= 4,8Hz), 4,29 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,50 (s, 3H): LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 481 (MH $^+$).

(I-110): N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(N,N-dimetilaminosulfonilmetilen)fenil]-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,45 (d, 2H, J= 9,9Hz), 8,10 (d, 2H, J= 4,2Hz), 7,93 (m, 1H), 7,85 (d, 2H, J= 8,4Hz), 7,32 (d, 2H, J= 8,7Hz), 7,21 (t, 3H, J= 7,8Hz), 6,89 (d, 1H, J= 4,8Hz), 4,29 (s, 2H), 2,57 (s, 6H), 2,50 (s, 3H): LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 495 (MH $^+$).

(I-111): N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-ciclopropilaminosulfonilmetilen)fenil]-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,50 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 3,6Hz), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J= 7,8Hz), 7,89 (d, 1H, J= 8,1Hz), 7,75 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,09 (d, 1H, J= 7,5Hz), 4,34 (s, 2H), 2,49 (s, 1H), 0,56 (m, 4H) : LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 493 (MH $^+$).

(I-112): N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-ciclopropilaminosulfonilmetilen)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 8,10 (d, 2H, J= 3,0Hz), 7,89 (d, 2H, J= 8,4Hz), 7,75 (s, 1H), 7,33 (t, 2H, J= 8,1Hz), 7,20 (d, 1H, J= 8,1Hz), 7,09 (d, 1H, J= 7,2Hz), 4,33 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,49 (s, 1H), 0,53 (m, 4H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 507 (MH⁺).

5

(I-149): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-fenilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 4,17 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 6,96 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,18 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,7 Hz, 3H), 7,76 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,00 (s, 1H); LCMS: pureza: 94,71%; MS (m/e): 565,12 (MH⁺).

10

(I-150): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-fenilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 4,16 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 6,97 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,58 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,99 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (a, 1H), 9,35 (a, 1H), 10,21 (s, 1H); LCMS: pureza: 92,55%; MS (m/e): 565,19 (MH⁺).

15

(I-151): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

20

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 1,34 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,62 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); LCMS: pureza: 99,16%; MS (m/e): 586,15 (MH⁺).

25

(I-152): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[3-(1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 1,37 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 4,16 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,23-7,37 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,70 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,04 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); LCMS: pureza: 96,63%; MS (m/e): 586,33 (MH⁺).

30

(I-153): N2-(4-bencilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

35

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 3,92 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 4,17 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 7,24 (m, 5H), 7,32 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,68 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,84 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); LCMS: pureza: 96,62%; MS (m/e): 579,19 (MH⁺).

40

(I-154): N2-(3-bencilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 3,97 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 6H), 7,30 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,59 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,06 (m, 3H), 8,38 (a, 1H), 9,35 (s, 1H); LCMS: pureza: 95,05%; MS (m/e): 579,19 (MH⁺).

45

(I-155): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-fenilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,86 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 4,17 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 6,96 (t, J= 6,9 Hz, 1H), 7,06 (t, 3H), 7,18 (t, 2H), 7,26 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,73 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 10,01 (s, 1H); LCMS: pureza: 85,09%; MS (m/e): 565,18 (MH⁺).

50

(I-156): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-fenilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,87 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 4,17 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 6,97 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,06 (m, 3H), 7,19 (m, 3H), 7,28 (t, J= 8,1 Hz, 2H), 7,60 (t, J= 6,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,68 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 10,22 (s, 1H); LCMS: pureza: 83,10%; MS (m/e): 565,19 (MH⁺).

55

(I-157): N2-(4-bencilaminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,86 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 3,90 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 4,19 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,32 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,82 (d, J= 8,7 Hz, 3H), 7,94 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,41 (s, 1H); LCMS: pureza: 87,95%; MS (m/e): 579,22 (MH⁺).

60

(I-158): N2-(3-bencilaminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

65

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 3,97 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 7H), 7,34 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,60 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,07 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 9,22 (s, 1H); LCMS: pureza: 98,59%; MS (m/e): 579,42 (MH+).

5 (I-159): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,82 (m, 4H), 1,29 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 4,18 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,31 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,79 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,40 (s, 1H); LCMS: pureza: 99,55%; MS (m/e): 586,20 (MH+).

15 (I-160): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[3-(1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (m, 4H), 1,38 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,01 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,22 (s, 1H); LCMS: pureza: 98,17%; MS (m/e): 586,44 (MH+).

(I-161): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,40 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,15 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,36 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,58 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,07 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,31 (s, 1H); LCMS: pureza: 98,90%; MS (m/e): 503,16 (MH+).

(I-162): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,40 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,18 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,61 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,70 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,06 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,25 (s, 1H); LCMS: pureza: 84,33%; MS (m/e): 503,08 (MH+).

(I-163): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,36 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,17 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,11 (c, J= 5,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,60 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,85 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); LCMS: pureza: 98,28%; MS (m/e): 503,15 (MH+).

40 (I-164): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-propargilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

45 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,91 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 3,05 (t, J= 2,4 Hz, 1H), 3,61 (dd, J= 2,4, 6,0 Hz, 2H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,60 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,80 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,46 (s, 1H); LCMS: pureza: 96,96%; MS (m/e): 527,16 (MH+).

(I-165): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-propargilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 3,07 (t, 1H), 3,65 (dd, J= 2,4, 6,0 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,35 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,09 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); LCMS: pureza: 95,54%; MS (m/e): 527,17 (MH+).

(I-166): N2-(4-ciclopentilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

55 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,91 (m, 4H), 1,31 (m, 4H), 1,54 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,55 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,61 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,84 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); LCMS: pureza: 95,61%; MS (m/e): 557,18 (MH+).

60 (I-167): N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

65 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,01 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,10 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,67 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,06 (s, 2H), 7,24 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,82 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); LCMS: pureza: 82,58%; MS (m/e): 545,16 (MH+).

(I-168): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[4-(4-piridilmetil)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 99,67%; MS (m/e): 580,15 (MH+).

(I-169): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[3-(4-piridilmetil)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

5

LCMS: pureza: 99,17%; MS (m/e): 580,16 (MH+).

(I-170): N2-(3-ciclopentilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 1,33 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 3,38 (m, J= 7,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,35 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); LCMS: pureza: 95,61%; MS (m/e): 557,18 (MH+).

15 (I-171): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[4-(3-piridil)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 4,19 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 5,51 (a, 1H), 6,42 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 7,5 Hz, 6H), 8,35 (s, 1H), 8,71 (a, 1H), 9,03 (a, 1H), 9,24 (s, 1H); LCMS: pureza: 84,84%; MS (m/e): 566,14 (MH+).

20

(I-172): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(4-isopropilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,92 (m, 4H), 0,93 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 2,12 (s, 3H), 4,17 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,59 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,83 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,42 (s, 1H); LCMS: pureza: 98,62%; MS (m/e): 531,17 (MH+).

25

(I-173): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-isopropilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 0,93 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 2,12 (s, 3H), 3,25 (m, J= 6,6 Hz, 1H), 4,16 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,35 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,59 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,05 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 531,17 (MH+).

30

(I-174): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-[3-(3-piridil)aminosulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 4,19 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 5,24 (a, 1H), 6,53 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,40 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,65 (m, 4H), 7,82 (d, J= 9,9 Hz, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,73 (d, 1H), 9,04 (a, 1H), 9,24 (s, 1H); LCMS: pureza: 98,43%; MS (m/e): 566,05 (MH+).

35

(I-175): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(4-etilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,91 (m, 4H), 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,72 (p, J= 6,9 Hz, 2H), 4,17 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,22 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); LCMS: pureza: 94,97%; MS (m/e): 517,13 (MH+).

40

45 (I-176): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-etilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 0,98 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,79 (p, J= 5,7 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,36 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,70 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,07 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); LCMS: pureza: 98,72%; MS (m/e): 517,14 (MH+).

50

(I-177): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-propilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,78 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,91 (m, 4H), 1,35 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,68 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 4,17 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,26 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,60 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); LCMS: pureza: 98,73%; MS (m/e): 531,12 (MH+).

55

(I-178): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-propilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,78 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,90 (m, 4H), 1,37 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,70 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,35 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,06 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); LCMS: pureza: 96,70%; MS (m/e): 531,15 (MH+).

60

(I-179): N2-(4-ciclopropilmetilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

65

ES 2 622 493 T3

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,066 (c, J= 5,1 Hz, 2H), 0,34 (c, J= 7,8 Hz, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,91 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,59 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 4,18 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,31 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,40 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,61 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,84 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,43 (s, 1H); LCMS: pureza: 86,70%; MS (m/e): 543,19 (MH+).

(I-180): N2-(3-ciclopropilmetilaminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,084 (c, J= 5,1 Hz, 2H), 0,35 (c, J= 7,8 Hz, 2H), 0,81 (m, 1H), 0,90 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,65 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,35 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,06 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); LCMS: pureza: 98,70%; MS (m/e): 543,20 (MH+).

15 (I-181): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[4-(3-metoxipropil)aminosulfonil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,91 (m, 4H), 1,57 (p, J= 6,6 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,72 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 3,25 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,61 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); LCMS: pureza: 97,46%; MS (m/e): 561,16 (MH+).

(I-182): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(3-metoxipropil)aminosulfonil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,90 (m, 4H), 1,58 (p, J= 6,6 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,79 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 3,26 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,21 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,36 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,61 (a, 1H), 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,07 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,31 (s, 1H); LCMS: pureza: 98,02%; MS (m/e): 561,19 (MH+).

(I-183): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[4-(2-metoxietil)aminosulfonil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,91 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,84 (c, J= 5,7 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 4,17 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,38 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,84 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); LCMS: pureza: 97,78%; MS (m/e): 547,15 (MH+).

35 (I-184): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(2-metoxietil)aminosulfonil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,90 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 4,16 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,35 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,58 (t, 2H), 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,07 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,29 (s, 1H); LCMS: pureza: 99,10%; MS (m/e): 547,12 (MH+).

(I-185): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,90 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,42 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,17 (d, J= 4,5 Hz, 2H), 7,16 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,1 Hz, 3H), 7,60 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); LCMS: pureza: 91,76%; MS (m/e): 517,15 (MH+).

(I-186): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-etilaminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,90 (m, 4H), 0,97 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 4,16 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 7,16 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,60 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); LCMS: pureza: 97,35%; MS (m/e): 531,21 (MH+).

55 (I-187): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-propilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,77 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 0,90 (m, 4H), 1,36 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,73 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,49 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,59 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); LCMS: pureza: 89,69%; MS (m/e): 545,20 (MH+).

(I-188): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-propargilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,02 (t, 1H), 3,66 (dd, J= 2,7, 6,0 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,14 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 8,01 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); LCMS: pureza: 97,36%; MS (m/e): 541,13 (MH+).

5 (I-189): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-isopropilaminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 4H), 0,96 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,98 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,17 (s, 1H); LCMS: pureza: 99,96%; MS (m/e): 545,46 (MH+).

15 (I-190): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(2-metoxietil)aminosulfonil-4-metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,89 (c, J= 5,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,21 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 4,20 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,66 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,78 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 9,65 (a, 1H), 10,27 (a, 1H); LCMS: pureza: 95,71%; MS (m/e): 561,19 (MH+).

25 (I-191): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(3-metoxipropil)aminosulfonil-4-metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 4H), 1,55 (p, J= 6,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,76 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,21 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 4,20 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,62-7,73 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 9,67 (a, 1H), 10,30 (a, 1H); LCMS: pureza: 94,11%; MS (m/e): 575,30 (MH+).

35 (I-192): N2-(3-ciclopropilmetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,024 (c, J= 4,8 Hz, 2H), 0,29 (c, J= 5,7 Hz, 2H), 0,73 (m, 1H), 0,89 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,64 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 4,20 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,22 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,66 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,80 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,65 (a, 1H), 10,26 (a, 1H); LCMS: pureza: 97,33%; MS (m/e): 557,16 (MH+).

45 (I-193): N2-(3-acetamidossulfonil)fenil-N4-[3-(N-acetil-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,10 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 6,95 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,71 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,92 (s, 1H); LCMS: pureza: 94,91%; MS (m/e): 573,14 (MH+).

50 (I-194): N2-(4-acetamidossulfonil)fenil-N4-[4-(N-acetil-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

45 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,10 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,25 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 11,80 (s, 1H); LCMS: pureza: 93,76%; MS (m/e): 573,08 (MH+).

55 (I-195): N2-(3-bencilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 3,96 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 4,20 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,17 (m, 6H), 7,36 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 8,22 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,64 (a, 1H), 10,20 (a, 1H); LCMS: pureza: 95,32%; MS (m/e): 593,11 (MH+).

60 (I-196): Sal de sodio de N2-(3-acetamidossulfonil)fenil-N4-[3-(N-acetil-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

55 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,10 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 6,92 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,89 (s, 1H); LCMS: pureza: 98,55%; MS (m/e): 573,32 (MH+).

60 (I-197): Sal de sodio de N2-(4-acetamidossulfonil)fenil-N4-[4-(N-acetil-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,06 (d, J= 6,6 Hz, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,24 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); LCMS: pureza: 87,22%; MS (m/e): 573,12 (MH+).

5 (I-198): N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-isobutiril)aminometil]fenil-N2-(3-isobutirilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,94 (d, J= 6,9 Hz, 6H), 1,03 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 1,08 (d, J= 6,0 Hz, 4H), 2,13 (s, 3H), 3,06 (p, J= 6,3 Hz, 1H), 3,25 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 6,93 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,64 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,05 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 11,95 (s, 1H); LCMS: pureza: 91,71%; MS (m/e): 629,28 (MH+).

15 (I-199): N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-isobutiril)aminometil]fenil-N2-(4-isobutirilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,92 (d, J= 6,9 Hz, 6H), 1,08 (m, 10H), 2,13 (s, 3H), 2,43 (m, J= 6,9 Hz, 1H), 3,16 (m, J= 6,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 7,24 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,72 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 11,75 (s, 1H); LCMS: pureza: 96,23%; MS (m/e): 629,24 (MH+).

(I-200): Sal de sodio de N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-isobutiril)aminometil]fenil-N2-(3-isobutirilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (d, J= 6,9 Hz, 6H), 1,03 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 1,08 (d, J= 6,3 Hz, 4H), 2,11 (s, 3H), 3,05 (p, J= 6,3 Hz, 1H), 3,24 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 6,89 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,82 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H); LCMS: pureza: 95,01%; MS (m/e): 629,25 (MH+).

30 (I-201): Sal de sodio de N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-isobutiril)aminometil]fenil-N2-(4-isobutirilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,87 (d, J= 6,9 Hz, 6H), 1,07 (m, 10H), 2,11 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 7,22 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,11 (s, 1H); LCMS: pureza: 97,71%; MS (m/e): 629,24 (MH+).

(I-202): N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-fenilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 4,16 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 6,92 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,09-7,19 (m, 3H), 7,28 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,98 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); LCMS: pureza: 91,37%; MS (m/e): 579,19 (MH+).

45 (I-203): N2-(3-butirilaminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-butiril-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,75 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,81 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,10 (m, 4H), 1,42 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 1,52 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,17 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,95 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,66 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,06 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,96 (s, 1H); LCMS: pureza: 94,32%; MS (m/e): 629,67 (MH+).

(I-204): N2-(4-butirilaminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-butiril-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

55 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,74 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 0,85 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,08 (d, J= 6,0 Hz, 4H), 1,41 (c, J= 6,9 Hz, 2H), 1,56 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,14 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 2,65 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,24 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,71 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,87 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 11,76 (s, 1H); LCMS: pureza: 95,92%; MS (m/e): 629,23 (MH+).

60 (I-205): Sal de sodio de N2-(3-butirilaminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-butiril-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

ES 2 622 493 T3

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,77 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 0,82 (t, J= 7,8 Hz, 3H), 1,11 (m, 4H), 1,37 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 1,53 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 1,86 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,60 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,91 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,83 (a, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,87 (s, 1H); LCMS: pureza: 91,88%; MS (m/e): 629,27 (MH+).

(I-206): Sal de sodio de N2-(4-butirilaminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-butiril-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,76 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,85 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,08 (d, J= 6,3 Hz, 4H), 1,37 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 1,56 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 1,84 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,67 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,23 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,11 (s, 1H); LCMS: pureza: 93,45%; MS (m/e): 629,27 (MH+).

15 (I-207): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,87 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,35 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,19 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,32 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,83 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,43 (s, 1H); LCMS: pureza: 96,09%; MS (m/e): 503,18 (MH+).

(I-208): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-etilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,87 (m, 4H), 0,96 (t, J= 6,9 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,75 (p, J= 6,3 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,64 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,47 (a, 1H), 10,11 (a, 1H); LCMS: pureza: 93,59%; MS (m/e): 517,25 (MH+).

(I-209): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-isopropilaminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,86 (m, 4H), 0,92 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 2,16 (s, 3H), 4,16 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,51 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,71 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,55 (a, 1H), 10,13 (a, 1H); LCMS: pureza: 98,47%; MS (m/e): 545,18 (MH+).

(I-210): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(2-metoxietil)aminosulfonil-4-metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,87 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,89 (c, J= 5,7 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,21 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,34 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,54 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 9,39 (a, 1H), 9,96 (a, 1H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 561,17 (MH+).

40 (I-211): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-metilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,88 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,41 (d, J= 5,1 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,60 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); LCMS: pureza: 99,46%; MS (m/e): 517,14 (MH+).

(I-212): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(4-etilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,87 (m, 4H), 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,72 (p, J= 6,6 Hz, 2H), 4,19 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,14 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,34 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,60 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,76 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,78 (a, 1H), 9,61 (a, 1H); LCMS: pureza: 79,55%; MS (m/e): 517,05 (MH+).

(I-213): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3-etilaminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,88 (m, 4H), 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,78 (m, J= 6,3 Hz, 2H), 4,17 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,32 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,61 (m, 4H), 7,87 (m, 3H); LCMS: pureza: 93,18%; MS (m/e): 531,20 (MH+).

(I-214): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-propargilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,88 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,99 (t, 1H), 3,64 (dd, J= 1,8, 5,1 Hz, 2H), 4,17 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,88 (s, 3H), 8,10 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 8,96 (a, 1H), 9,60 (a, 1H); LCMS: pureza: 90,90%; MS (m/e): 541,14 (MH+).

(I-215): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-metil-3-propilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

65

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,74 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 0,87 (m, 4H), 1,34 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,69 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,33 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 9,21 (a, 1H), 9,84 (a, 1H); LCMS: pureza: 95,70%; MS (m/e): 545,16 (MH+).

5 (I-216): N2-(3-ciclopropilmetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,023 (c, J= 5,1 Hz, 2H), 0,29 (c, J= 6,3 Hz, 2H), 0,73 (m, 1H), 0,87 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,64 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,33 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,62 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 9,79 (a, 1H); LCMS: pureza: 91,73%; MS (m/e): 557,14 (MH+).

(I-217): N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(3-metoxipropil)aminosulfonil-4-metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,87 (m, 4H), 1,56 (p, J= 6,3 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,78 (c, J= 6,3 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,22 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 4,17 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 7,84 (m, 3H), 8,99 (a, 1H), 9,64 (a, 1H); LCMS: pureza: 93,24%; MS (m/e): 575,15 (MH+).

20 (I-218): N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-hexanoil)aminometil]fenil-N2-(3-hexanoilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,76 (m, 6H), 1,10 (m, 4H), 1,16 (m, 8H), 1,39 (p, J= 7,2 Hz, 2H), 1,49 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,17 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 2,60 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,94 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,64 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,05 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 11,94 (s, 1H); LCMS: pureza: 94,19%; MS (m/e): 685,27 (MH+).

(I-219): Sal de sodio de N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-hexanoil)aminometil]fenil-N2-(3-hexanoilaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,78 (m, 6H), 1,11 (m, 4H), 1,17 (m, 8H), 1,36 (p, J= 7,2 Hz, 2H), 1,50 (t, 2H), 1,94 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,60 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,91 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,92 (s, 1H); LCMS: pureza: 97,48%; MS (m/e): 685,26 (MH+).

35 (I-220): N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-valeril)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-valerilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,77 (t, J= 7,2 Hz, 6H), 1,10 (m, 4H), 1,13-1,24 (m, 4H), 1,37 (p, J= 7,2 Hz, 2H), 1,48 (p, J= 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,18 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,94 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,67 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,05 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,93 (s, 1H); LCMS: pureza: 92,83%; MS (m/e): 657,49 (MH+).

(I-221): Sal de sodio de N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-valeril)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-valerilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

45 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,78 (m, 6H), 1,10 (m, 4H), 1,14-1,25 (m, 4H), 1,34 (p, J= 7,2 Hz, 2H), 1,49 (p, J= 7,2 Hz, 2H), 1,87 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,61 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,90 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,85 (s, 1H); LCMS: pureza: 94,42%; MS (m/e): 657,73 (MH+).

50 (I-222): Sal de colina de N2-(3-butilaminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-butil-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

55 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,76 (t, J= 8,1 Hz, 3H), 0,82 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,10 (m, 4H), 1,37 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 1,53 (c, J= 6,9 Hz, 2H), 1,85 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,60 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 3,08 (s, 9H), 3,37 (t, J= 4,8 Hz, 2H), 3,81 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 6,90 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,29 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,85 (s, 1H); LCMS: pureza: 93,44%; MS (m/e): 629,10 (MH+).

60 (I-223): N2-(3-butilaminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,75 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,24 (m, 4H), 1,41 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,18 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 4,18 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,05 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,60 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,71 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,09 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 11,96 (a, 1H); LCMS: pureza: 97,11%; MS (m/e): 559,20 (MH+).

5 (I-224): N2-(3-aminosulfonil)fenil- N4-[3-(N-butiril-N-ciclopropilsulfonil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,83 (t, 3H), 1,10 (m, 4H), 1,53 (c, J= 6,9 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,61 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,93 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,10 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,08 (s, 1H); LCMS: pureza: 90,92%; MS (m/e): 559,34 (MH+).

10 (I-225): N2-[3-(N-acetoximetil-N-butiril)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,78 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,88 (m, 4H), 1,42 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,58 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 4,18 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,33 (s, 1H); LCMS: pureza: 86,49%; MS (m/e): 631,09 (MH+).

20 (I-226): Sal de colina de N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,83 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 0,98 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,10 (m, 4H), 1,88 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,08 (s, 9H), 3,38 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 3,81 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,31 (m, 1H), 6,91 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,09 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,86 (s, 1H); LCMS: pureza: 96,43%; MS (m/e): 601,09 (MH+).

Ejemplo 3

30 Ensayo para línea de células B Ramos estimuladas con IL-4

Las células B estimuladas con la citocina interleucina-4 (IL-4) activan la ruta de JAK/stat mediante la fosforilación de las cinasas de la familia de JAK, JAK-1 y JAK-3, que a su vez fosforilan y activan al factor de transcripción Stat-6. Uno de los genes regulados positivamente por Stat-6 activada es el receptor de IgE de baja afinidad, CD23. Para estudiar el efecto de los inhibidores en las cinasas de la familia JAK, se estimulan células B Ramos humanas con IL-4 humana.

La línea de células B Ramos se adquirió a través de la ATCC (n.º de catálogo de la ATCC CRL-1596). Las células se cultivaron en RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, n.º de cat. 10-040-CM) con suero bovino fetal (FBS) al 10 %, inactivado por calor (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, n.º de cat. 12106-500M) de acuerdo con el protocolo de propagación de la ATCC. Las células se mantuvieron a una densidad de 3,5 x 10⁵. El día antes del experimento, las células B Ramos se diluyeron a 3,5 x 10⁵ células/ml para asegurarse de que se encontraban en la fase de crecimiento logarítmica.

Se centrifugaron las células y se suspendieron en RPMI con suero al 5 %. Se usaron 5 x 10⁴ células por cada punto en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos. Se preincubaron las células con compuesto o DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, n.º de cat. D2650) como control de vehículo durante 1 hora en un incubador a 37 °C. Después se estimularon las células con IL-4 (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, n.º de cat. 200-04) hasta una concentración final de 50 unidades/ml durante 20-24 horas. Después se centrifugaron las células y se tiñeron con anti-CD23-PE (BD Pharmigen, San Diego, CA, n.º de cat. 555711) y se analizaron mediante FACS. La detección se realizó usando un citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido a través de Becton Dickinson Biosciences de San Jose, California. La Cl₅₀ calculada basándose en los resultados de este ensayo se proporcionan en la tabla III.

Ejemplo 4

55 Ensayo de proliferación de células T humanas primarias estimuladas con IL-2

Las células T humanas primarias procedentes de sangre periférica y preactivadas mediante la estimulación del receptor de células T y de CD28 proliferan in vitro en respuesta a la citocina interleucina-2 (IL-2). Esta respuesta proliferativa es dependiente de la activación de las tirosina cinasas JAK-1 y JAK-3, que fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-5.

Se prepararon células T humanas primarias del modo siguiente. Se extrajo sangre completa de un voluntario sano, se mezcló a 1:1 con PBS, se dispuso en capas sobre Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, n.º de cat. 17-1440-03) a una proporción de sangre/PBS:ficoll de 2:1 y se centrifugó durante 30min a 4°C a 1750 rpm. Se recuperaron los linfocitos en la interfaz de suero:ficoll y se lavaron dos veces con 5 volúmenes de PBS. Las células se resuspendieron en medio Yssel (Gemini Bio-products, Woodland, CA, n.º de cat. 400-103) que contenía

40 U/ml de IL-2 recombinante (R and D Systems, Minneapolis, MN, n.º de cat. 202-IL (20 µg)) y se sembraron en un matraz recubierto previamente con 1 µg/ml de anti-CD3 (BD Pharmingen, San Diego, CA, n.º de cat. 555336) y 5 µg/ml de anti-CD28 (Immunotech, Beckman Coulter de Brea California, n.º de cat. IM1376). Las células T primarias se estimularon durante 3 a 4 días, después se transfirieron a un nuevo matraz y se mantuvieron en RPMI con FBS al 10% y 40 U/ml de IL-2.

Las células T primarias se lavaron dos veces con PBS para retirar la IL-2 y se resuspendieron en medio de Yssel a 2×10^6 células/ml. Se añadieron 50 µl de suspensión celular que contenía 80 U/ml de IL-2 a cada pocillo de una placa negra de fondo plano de 96 pocillos. Para el control no estimulado, se omitió la IL-2 de la última columna de la placa. Los compuestos se diluyeron en serie en dimetilsulfóxido (DMSO, pureza del 99,7 %, ensayo para cultivo celular, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, n.º de catálogo D2650) a partir de 5 mM en diluciones de factor 3 y después se diluyeron a 1:250 en medio Yssel. Se añadieron 50 µl de compuesto 2X por pocillo por duplicado y se dejó que las células proliferaran durante 72 horas a 37 °C.

La proliferación se midió usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega), que determina el número de células viables en cultivo basado en la cuantificación del ATP presente, como un indicador de células metabólicamente activas. Se descongeló el sustrato y se dejó que alcanzase la temperatura ambiente. Después de mezclar el reactivo Cell Titer-Glo y el diluyente, se añadieron 100 µl a cada pocillo. Las placas se mezclaron en un agitador orbital durante dos minutos para inducir la lisis y se incubaron a temperatura ambiente durante diez minutos más para dejar que se equilibrase la señal. La detección se llevó a cabo usando un contador multimarca Wallac Victor2 1420 adquirido a través de Perkin Elmer, Shelton, CT. La CI_{50} calculada basándose en los resultados de este ensayo se proporcionan en la tabla III.

Ejemplo 5

Línea epitelial A549 estimulada con IFN γ

Las células de epitelio pulmonar A549 regulan positivamente la expresión superficial de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una diversidad de diferentes estímulos. Por lo tanto, usando como lectura la expresión de ICAM-1, pueden evaluarse los efectos del compuesto en diferentes rutas de señalización en el mismo tipo celular. El IFN γ regula positivamente a ICAM-1 a través de la activación de la ruta de JAK/Stat. En este ejemplo, se evaluó la regulación positiva de ICAM-1 por IFN γ .

La línea celular de epitelio pulmonar A549 se obtuvo a través de la American Type Culture Collection. El cultivo rutinario se efectuó con medio F12K (Mediatech Inc., Lenexa, KS, n.º de cat. 10-025-CV) con suero bovino fetal al 10%, 100 U.I. de penicilina y 100 ng/ml de estreptomina (medio F12K completo). Las células se incubaron en una atmósfera humidificada de CO $_2$ al 5 % a 37 °C. Antes de su uso en el ensayo, las células A549 se lavaron con PBS y se tripsinizaron (Mediatech Inc., n.º de cat. 25-052-CI) para desprender las células. La suspensión celular tripsinizada se neutralizó con medio F12K completo y se centrifugó para sedimentar las células. El sedimento celular se resuspendió en medio F12K completo a una concentración de $2,0 \times 10^5$ /ml. Se sembraron 20.000 por pocillo, volumen total de 100 µl, en una placa para cultivo tisular de fondo plano y se dejaron adherir durante una noche. En el día dos, se preincubaron las células A549 con compuesto de ensayo de 2,4-pirimidindiamina o DMSO (control) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, n.º de cat. D2650) durante 1 hora. Después, las células se estimularon con IFN γ (75 ng/ml) (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, n.º de cat. No. 300-02) y se dejaron en incubación durante 24 horas. El intervalo de dosis final de compuesto de ensayo fue de 30 µM a 14 nM en 200 µl de medio F12K que contenía FBS al 5%, DMSO al 0,3 %.

En el día tres, se retiró el medio celular y se lavaron las células con 200 µl de PBS (suero salino tamponado con fosfato). Se tripsinizó cada pocillo para disociar las células, después se neutralizó mediante la adición de 200 µl de medio F12K completo. Las células se sedimentaron y tiñeron con anticuerpo anti-ICAM-1 (CD54) humano de ratón conjugada a APC (BD Pharmingen, San Diego, CA, n.º de cat. 559771) durante 20 minutos a 4 °C. Las células se lavaron con tampón FACS (PBS + FBS al 2%) enfriado en hielo y se analizó la expresión superficial de ICAM-1 mediante citometría de flujo. La detección se realizó usando un citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido a través de BD Biosciences de San Jose, California. Los eventos se clasificaron por dispersión de vivos y se calculó la media geométrica (Becton-Dickinson CellQuest software versión 3.3, Franklin Lakes, NJ). Las medias geométricas se representaron frente a la concentración de compuesto para generar una curva de respuesta a la dosis. La CI_{50} calculada basándose en los resultados de este ensayo se proporcionan en la tabla III.

Ejemplo 6

Ensayo FACS de ICAM1 con IFN γ en U937

Las células monocíticas U937 regulan positivamente la expresión superficial de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una diversidad de diferentes estímulos. Por lo tanto, usando como lectura la expresión de ICAM-1, pueden evaluarse los efectos del compuesto en diferentes rutas de señalización en el mismo tipo celular. El IFN γ regula positivamente a

ICAM-1 a través de la activación de la ruta de JAK/Stat. En este ejemplo, se evaluó la regulación positiva de ICAM-1 por IFN γ .

5 La línea celular monocítica humana U937 se obtuvo a través de la ATCC de Rockville, Maryland, número de catálogo CRL-1593.2, y se cultivaron en medio RPMI-1640 que contenía un 10% (v/v) de FCS. Las células U937 se cultivaron en RPMI al 10%. Después se emplacaron las células a una concentración de 100.000 por cada 160 μ l en placas de fondo plano de 96 pocillos. Después se diluyeron los compuestos de ensayo del modo siguiente: el compuesto de ensayo 10 mM se diluyó 1:5 en DMSO (3 μ l de compuesto de ensayo 10 mM en 12 μ l de DMSO), seguido de una dilución en serie 1:3 del compuesto de ensayo en DMSO (6 μ l de compuesto de ensayo diluido en serie en 12 μ l de DMSO para dar diluciones de factor 3). Después, se transfirieron 4 μ l de compuesto de ensayo a 76 μ l de RPMI al 10% dando como resultado una solución 10X (compuesto de ensayo 100 μ M, DMSO al 5 %). Para los pocillos de control, se diluyeron 4 μ l de DMSO en 76 μ l de RPMI al 10%.

15 El ensayo se realizó por duplicado con 8 puntos (8 concentraciones de dilución de factor 3 a partir de 10 μ l) y 4 pocillos solo de DMSO (pocillos de control) en condiciones estimuladas y 4 pocillos de DMSO solo en condiciones no estimuladas.

20 La placa de compuesto diluido se mezcló 2X usando un multimek (Beckman Coulter de Brea, California) y después se transfirieron 20 μ l de los compuestos diluidos a la placa de 96 pocillos que contenía 160 μ l de células, que después se mezclaron de nuevo dos veces a baja velocidad. Se preincubaron las células y los compuestos durante 30 minutos a 37 °C con CO $_2$ al 5%.

25 La mezcla de estimulación 10X se elaboró preparando una solución de 100 ng/ml de IFN γ humano en RPMI al 10%. Después se estimularon las células y el compuesto con 20 μ l de mezcla de estimulación de IFN γ para dar una concentración final de 10 ng/ml de IFN γ , 10 μ M de compuesto de ensayo, y un 0,5% de DMSO. Las células se mantuvieron en condiciones para estimulación durante 18-24 horas a 37 °C con CO $_2$ al 5%.

30 Se transfirieron las células a una placa de fondo redondo de 96 pocillos para su tinción y se mantuvieron sobre hielo durante el procedimiento de tinción. Las células se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 minutos a 4 °C, tras lo cual se retiró el sobrenadante. Después de la retirada del sobrenadante, se añadió 1 μ l de anticuerpo de ratón anti-ICAM-1 humana conjugado a APC por cada 100 μ l de tampón de FACS. Después, se incubaron las células sobre hielo en la oscuridad durante 30 minutos. Tras la incubación, se añadieron 150 μ l de tampón FACS y las células se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 minutos a 4 °C, tras lo cual se retiró el sobrenadante. Después de la retirada del sobrenadante, se añadieron 200 μ l de tampón FACS y se resuspendieron las células. Después de la suspensión, se centrifugaron las células a 1000 rpm durante 5 min a 4 °C. Después, se retiró el sobrenadante antes de resuspender las células en 150 μ l de tampón FACS.

40 La detección se realizó usando un citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido a través de BD Biosciences de San Jose, California. Las células vivas se clasificaron respecto de dispersión de vivas y se midió la media geométrica de ICAM-APC (Becton-Dickinson CellQuest software versión 3.3, Franklin Lakes, NJ). Se analizó tanto el % de células vivas como la expresión de ICAM-1. Los ensayos de los compuestos de ensayo se llevaron a cabo en paralelo con un compuesto de control de actividad conocida. La CE $_{50}$ para el compuesto de control es típicamente de 40-100 nM. La CI $_{50}$ calculada basándose en los resultados de este ensayo se proporcionan en la tabla III.

Tabla III				
N.º de compuesto	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
I-1	0,3568	0,4179	9999	
I-2	0,6472	3,7263		
I-3	0,2272	0,4583		4,5317
I-4	0,1414	0,1088	18,221	0,9084
I-5	0,1302	0,1195	56,614	0,7104
I-6	0,5588	0,5363		
I-102	0,0901	0,5188	20,484	3,4725
I-103	0,1819	1,0683		
I-104	0,0988	0,679	4,5841	
1-105	0,1239	0,7979	5,8194	

ES 2 622 493 T3

Tabla III				
N.º de compuesto	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
I-106	0,2072	0,1158		3,8242
I-107	2,9344	18,139		
I-108	5,1572	25,752		
I-109	0,1188	0,1389	16,866	1,1926
I-110	0,089	0,1481		1,0277
I-111	0,1536	0,2927		2,2677
I-112	0,2626	0,614		
I-7	0,0735	0,1127		
I-8	0,2349	0,2754	9999	3,25
I-9	0,0801	0,0702	9999	0,9926
I-10	0,094	0,0606	29,498	0,477
I-11	0,25	0,5878		2,7856
I-12	0,17	0,1581	4,5746	1,5761
I-13	0,1355	0,1974	3,6295	0,5356
I-14	0,1436	0,8349	9999	5,2671
I-15	0,0658	0,1841	9999	3,1141
I-16	0,1483	0,5363	9,0101	2,2827
I-17	0,1641	1,0689	8,2383	4445,3
I-18	0,107	0,2716	9999	1,2939
I-19	0,1479	0,4941		1,6447
I-20	0,0736	0,0461	9999	0,6208
I-21	0,0812	0,0589	2,4946	0,3623
I-22	0,0259	0,0822	9999	0,2069
I-23	0,1262	0,1977	9999	3,8494
I-24	0,0592	0,032	9999	0,5077
I-25	0,069	0,0639	8888	0,3628
I-26	0,2521	1,1606	9999	
I-27	0,1177	0,1443	5,8424	1,2427
I-28	0,1154	0,3764		1,1085
I-29	0,2028	0,8823	9999	
I-30	0,0743	0,153	6,0966	1,1578
I-31	0,1041	0,2828		1,0219
I-32	0,3642	1,5602	9999	
I-33	0,1018	0,3145	9999	1,4093
I-34	0,1838	0,4838	5,7035	1,1871
I-35	0,1333	0,4358	9999	8888

ES 2 622 493 T3

Tabla III				
N.º de compuesto	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
I-36	0,0408	0,0639	9999	0,3259
I-37	0,0462	0,1524	27,71	0,3751
I-38	0,1219	0,1895	9999	0,8548
I-39	0,0462	0,058	3,7509	0,6036
I-40	0,0681	0,0924	3,4902	0,3411
I-41	1,0179	2,122		
I-42	1,1463	3,2246		
I-43	0,5367	1,7932		37,805
I-44	1,2177	4,1555		9999
I-45	0,0598	0,0293	7777	0,2835
I-46	0,0268	0,0249	9999	0,1878
I-47	0,028	0,0362	2,8935	0,104
I-48	0,2633	0,7577	29,86	3,757
I-49	0,0468	0,0383	78,902	0,8359
I-50	0,0343	0,0627	9,3473	0,5475
I-51	0,0622	0,0297	2,8041	0,3238
I-52	0,0685	0,0662	2,5463	0,2029
I-53	0,1309	0,1749	9999	0,6045
I-54	0,0943	0,047	4,6916	0,3888
I-55	0,0788	0,0845	3,8786	0,3596
I-56	0,1622	0,3102		0,7255
I-57	12,299			
I-58	11,095			
I-59	6,5002			
I-60	7,08			
I-61	18,945			
I-62	10,695			
I-63	9,4529			
I-64	4,2742			
I-65	0,2113	0,634	10,39	
I-66	0,0694	0,065	8888	0,4718
I-67	0,0824	0,0845	3,2855	0,3209
I-68	0,094	0,1024	4,9488	0,2892
I-69	0,0515	0,05	7,7628	0,1756
I-70	0,043	0,1495	2,5836	0,1586
I-71	0,1197	0,1316	10,52	0,4006

Tabla III				
N.º de compuesto	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
I-72	0,0569	0,0251	2,6645	0,2044
I-73	0,0899	0,071	3,5675	0,3115
I-74	0,362	2,2463	9999	
I-75	0,1811	0,2461		1,2019
I-76	0,1691	0,4626		
I-77	1,2345			
I-78	1,0832			
I-79	0,098	0,0923	8888	0,3449
I-80	0,0371	0,0463	4,1337	0,1431
I-81	0,0736	0,0892		0,2148
I-83	0,1809	0,1516		0,266
I-85	3,0981	3,9016		
I-86	0,5055	0,224		9999
I-87	0,2508	0,3086		5006,6
I-88	0,0599			
I-89	0,4476	1,5026		
I-90	0,1521	0,3487		2,4322
I-91	1,2891			
I-92	0,9596			
I-93	2,8128			
I-94	2,4973			
I-95	0,1595	0,2862		2,6894
I-96	0,0744	0,1054	9999	3,6709
I-97	0,0347	0,0488	13,281	0,2573
I-98	0,0253	0,0521	9999	0,1518
I-99	0,5654	0,9544		
I-100	0,1015	0,1527		0,4886
I-101	0,0624	0,2242		0,4327
I-140	3,936			
I-141	4,7053			
I-142	5,6204			
I-143	7,2875			
I-136	1,6287			
I-116	0,0367	0,0299	1,8338	0,1778
I-137	1,9061			
I-123	0,0836	0,0429	18,954	0,1639

Tabla III				
N.º de compuesto	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
I-118	0,0398	0,0158	2,4784	0,2176
I-117	0,0388	0,0179	2,169	0,0601
I-131	0,5567			
I-133	0,7152	1,2075		
I-129	0,1609	0,4322	7777	2,5064
I-119	0,0535	0,0954	4,4177	0,5349
I-125	0,0949	0,1381	4,0251	0,3886
I-127	0,126	0,2328	9999	0,6158
I-121	0,0736	0,0465	36,461	0,2308
I-126	0,104	0,0742	5,5599	0,2244
I-124	0,0898	0,1321	5,7164	0,3727
I-120	0,0671	0,0473	2,5396	0,0984
I-122	0,0816	0,0883		0,1548
I-139	3,3234			
I-144	7,7204			
I-135	1,0002			
I-134	0,7506			
I-132	0,5938			
I-138	2,3815			
I-148	16,189			
I-146	12,328			
I-145	8,5439			
I-147	13,799	25,074		
I-130	0,5445			
I-115	0,0233	0,0192	2,7217	0,1051
I-114	0,0206	0,0092	5,649	0,0517
I-113	0,0186	0,017	0,8877	0,0471
I-82	1,0986	0,9638		
I-84	0,3551	0,237	9,5335	0,9277
I-149	0,08223	0,19		
I-150	0,08859	0,12729		0,56492
I-151	0,3526	1,07925		

ES 2 622 493 T3

Tabla III				
N.º de compuesto	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
I-152	0,16558	0,71664		
I-153	0,08001	0,11814	9999	8888
I-154	0,08456	0,06193	6,35464	0,18447
I-155	0,25031	1,42812		
I-156	0,26615	1,07878		
I-157	0,24988	1,1013		
I-158	0,29998	0,5314		
I-159	0,53933	7,96064		
I-160	0,24186	3,96195		
I-161	0,01669	0,0112	24,353	0,05105
I-162	0,05789	0,04627	1,9181	0,15506
I-163	0,04674	0,05271	9999	0,14323
I-164	0,06134	0,03283	13,7775	0,16011
I-165	0,03484	0,01989	8,9726	0,15016
I-166	0,08255	0,21212		0,28021
I-167	0,13214	0,11573		0,5872
I-168	0,27815	0,34717		
I-169	0,13978	0,20625		0,47831
I-170	0,13602	0,17191		0,23802
I-171	19,4799	42,2553		
I-172	0,05211	0,08102	9999	0,12251
I-173	0,03481	0,04242	1,88491	0,10871
I-174	1,12317			
I-175	0,04612	0,10203	2,37086	0,07226
I-176	0,00798	0,06454	10,3863	0,04841
I-177	0,01773	0,16024	9999	0,10674
I-178	0,02304	0,12232	5,45019	0,05772
I-179	0,04592	0,28969	9999	0,36528
I-180	0,0257	0,14837	2,22102	0,06217
I-181	0,07306	0,12129	2,34967	0,24262
I-182	0,02568	0,05509	2,24926	0,1029
I-183	0,06672	0,15526	8888	0,20722
I-184	0,01412	0,05172	1,40643	0,09775
I-185	0,0225	0,04105	4,09804	0,08531
I-186	0,01949	0,04001	1,76155	0,07296
I-187	0,07236	0,10105	2,41861	0,17385

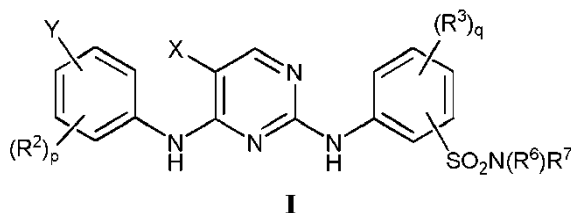
ES 2 622 493 T3

Tabla III				
N.º de compuesto	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
I-188	0,04362	0,57253	5,07933	0,19338
I-189	0,03518	0,03437	1,71662	0,15322
I-190	0,07257	0,10123	1,36072	0,18699
I-191	0,0512	0,07994	3,06433	0,24747
I-192	0,05468	0,04335	2,30116	0,25971
I-193	1,88972			
I-194	1,64595			
I-195	0,06642	0,10434	3,54496	0,22978
I-196	2,04693			
I-197	1,549			
I-198	2,05231			
I-199	1,27294			
I-200	2,31342			
I-201	1,20917			
I-202	0,08648	0,18399	6,05207	0,48216
I-203	3,0177			
I-204	1,04089			
I-205	3,44129			
I-206	0,94595			
I-207	0,0865	0,15751	6,10888	0,31234
I-208	0,07431	0,04575	1,30281	0,25743
I-209	0,11289	0,13127		0,52909
I-210	0,12814	0,14312	2,469	0,17492
I-211	0,10317	0,04819		0,17654
I-212	0,23555	0,1605		0,21505
I-213	0,08816	0,09177		0,12471
I-214	0,16177	0,13597		0,19002
I-215	0,13209	0,11638		0,38537
I-216	0,16058	0,15417		0,58956
I-217	0,08025	0,12875		0,49595
I-218	3,80438			
I-219	2,60437			
I-220	2,01592			
I-221	1,87849			
I-222	3,0337			
I-223	3,69204			

N.º de compuesto	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
I-224	0,02181			
I-225	0,11489			
I-226	5,49011			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

p es 0 o 1;

q es 0 o 1;

X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido, amino, amino sustituido, -COOH, éster de carboxilo, ciano, halo, nitro, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido, cicloalquino C₅₋₁₀, cicloalquino C₅₋₁₀ sustituido; Y es alqu-SO₂N(R⁴)R⁵ y R⁶ y R⁷ son hidrógeno, o Y es alqu-N(R⁴)SO₂R⁵ y R⁶ y R⁷ son como se define a continuación;

alqu se selecciona del grupo que consiste en un grupo alqueno C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, cicloalqueno C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₃₋₁₀ sustituido;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido, cicloalquino C₅₋₁₀, cicloalquino C₅₋₁₀ sustituido, alquinoxilo C₂₋₆, amino, amino sustituido, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, ariloxilo de 6 a 14 miembros, ariloxilo sustituido de 6 a 14 miembros, ciano, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, cicloalquinoxilo C₃₋₁₀, cicloalquinoxilo C₃₋₁₀ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroariloxilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroariloxilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterocicliloxilo de 3 a 15 miembros en donde la porción de heterociclilo tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterocicliloxilo sustituido de 3 a 15 miembros en donde la porción de heterociclilo tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, aminoacilo, aminoaciloxilo, carboxilo, éster de carboxilo, éster de carbonato C₂₋₁₀, nitro, y halo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido, cicloalquino C₅₋₁₀, cicloalquino C₅₋₁₀ sustituido, alquinoxilo C₂₋₆, amino, amino sustituido, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, ariloxilo de 6 a 14 miembros, ariloxilo sustituido de 6 a 14 miembros, ciano, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, cicloalquinoxilo C₃₋₁₀, cicloalquinoxilo C₃₋₁₀ sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroariloxilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroariloxilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterocicliloxilo de 3 a 15 miembros en donde la porción de heterociclilo tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterocicliloxilo sustituido de 3 a 15 miembros en donde la porción de heterociclilo tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, aminoacilo, aminoaciloxilo, carboxilo, éster de carboxilo, éster de carbonato C₂₋₁₀, nitro, halo, y aminosulfonilo; o

cuando Y es alqu-N(R⁴)SO₂R⁵, R⁶ y uno de R³, junto con los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S condensados al anillo; o

cuando Y es alqu-N(R⁴)SO₂R⁵, R⁷ y uno de R³, junto con los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S condensados al anillo; o

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, O y S, heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, acilo y M^+ , en donde M^+ es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste en K^+ , Na^+ , Li^+ y $^+N(R^8)_4$, en donde R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-10} , y el nitrógeno de $-SO_2N(R^4)R^5$ o $-N(R^4)SO_2R^5$ es N^- ;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, amino, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido, heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y acilo; o

R^4 y R^5 junto con los átomos intervinientes unidos a los mismos forman un heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cuando Y es $alqu-N(R^4)SO_2R^5$, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido, heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, carboxilo, éster de carboxilo, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, acilo y M^+ , en donde M^+ es un contraión seleccionado entre el grupo que consiste en K^+ , Na^+ , Li^+ o $^+N(R^8)_4$, en donde R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-10} , y el nitrógeno de $-SO_2N(R^6)R^7$ o $-N(R^6)SO_2R^7$ es N^- ; o

cuando Y es $alqu-N(R^4)SO_2R^5$, R^6 y R^7 junto con el átomo o los átomos intervinientes unidos a los mismos, forman un heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cuando Y es $alqu-N(R^4)SO_2R^5$, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, amino, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido, heterociclilo de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo sustituido de 3 a 15 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de 6 a 14 miembros, arilo sustituido de 6 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, carboxilo, éster de carboxilo, y acilo, en donde "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 hidrógenos reemplazados con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, alquinilo, cicloalquinilo, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterocicliloxi, heterociciltio, nitro, SO_3H , tiol, y alquiltio;

"alcoxi sustituido" se refiere a $--O-(alquilo sustituido)$;

"amino sustituido" se refiere a $--NR^{21}R^{22}$, en donde R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterocíclico, donde uno de R^{21} y R^{22} es sulfonilo, y en donde R^{21} y R^{22} están opcionalmente unidos con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico, con la condición de que R^{21} y R^{22} no sean ambos hidrógeno,

"alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterocicliloxi, heterociciltio, nitro, SO_3H , tiol, y alquiltio,

"alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterocicliloxi, heterociciltio, nitro, SO_3H , tiol, y alquiltio;

"cicloalquinilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquinilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ariltio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, heterocíclico, heterocicliloxi, heterociciltio, nitro, SO_3H , tiol, y alquiltio;

"cicloalquilenilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilenilo que tiene de 1 a 2 hidrógenos reemplazados con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, y oxo;

"cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, arilitio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalqueno, cicloalquenoxi, cicloalquenoiltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilitio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliiltio, nitro, SO₃H, tiol, y alquiltio;

"arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que tiene 1 a 2 hidrógenos reemplazados con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, arilitio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalqueno, cicloalquenoxi, cicloalquenoiltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilitio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliiltio, nitro, SO₃H, tiol, y alquiltio;

"ariloxi sustituido" se refiere a --O-(arilo sustituido);

"cicloalcoxi sustituido" se refiere a --O-(cicloalquilo sustituido);

"heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, arilitio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalqueno, cicloalquenoxi, cicloalquenoiltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilitio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliiltio, nitro, SO₃H, tiol, y alquiltio;

"heteroariloxi sustituido" se refiere a --O-(heteroarilo sustituido);

"heterocicliilo sustituido" se refiere a un grupo heterocicliilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, arilo, ariloxi, arilitio, carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, cicloalqueno, cicloalquenoxi, cicloalquenoiltio, guanidino, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilitio, heterocíclico, heterociclioxi, heterocicliiltio, nitro, SO₃H, tiol, y alquiltio;

"heterocicliiloxi sustituido" se refiere a --O-(heterocicliilo sustituido);

"éster de carboxilo" se refiere a -C(O)O-alquilo C₁₋₁₀, -C(O)O-alquilo C₁₋₁₀ sustituido, -C(O)O-alquino C₂₋₆, -C(O)O-alquino C₂₋₆ sustituido, -C(O)O-alqueno C₂₋₆, -C(O)O-alqueno C₂₋₆ sustituido, -C(O)O-arilo C₆₋₁₄, -C(O)O-arilo C₆₋₁₄ sustituido, -C(O)O-cicloalquilo C₃₋₁₀, -C(O)O-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, -C(O)O-cicloalqueno C₃₋₁₀, -C(O)O-cicloalqueno C₃₋₁₀ sustituido, -C(O)O-heteroarilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, -C(O)O-heteroarilo sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, -C(O)O-(heterocíclico de 3 a 15 miembros), y -C(O)O-(heterocíclico de 3 a 15 miembros) sustituido

"amino acilo" se refiere a -C(O)NR²¹R²², en donde R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido, arilo C₆₋₁₄, arilo C₆₋₁₄ sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, cicloalqueno C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀ sustituido, heteroarilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, heteroarilo sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, heterocíclico de 3 a 15 miembros, y heterocíclico de 3 a 15 miembros sustituido y donde R²¹ y R²² están opcionalmente unidos con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros o heterocíclico de 3 a 15 miembros sustituido

"aminoaciloxi" se refiere a -O-C(O)NR²¹R²² en donde R²¹ y R²² son como se han definido anteriormente; y

"acilo" se refiere a H-C(O)-, alquil C₁₋₁₀-C(O)-, alquil C₁₋₁₀-C(O)- sustituido, alqueno C₂₋₆-C(O)-, alqueno C₂₋₆-C(O)- sustituido, alquino C₂₋₆-C(O)-, alquino C₂₋₆ sustituido-C(O)-cicloalquil C₃₋₁₀-C(O)-, cicloalquil C₃₋₁₀ sustituido-C(O)-, cicloalqueno C₃₋₁₀-C(O)-, cicloalqueno C₃₋₁₀-C(O)- sustituido, aril C₆₋₁₄-C(O)-, aril C₆₋₁₄-C(O)- sustituido, (heteroarilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S)-C(O)-, (heteroarilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S)-C(O)- sustituido, (heterocíclico de 3 a 15 miembros)-C(O)-, y (heterocíclico de 3 a 15 miembros)-C(O)- sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es alqu-N(R⁴)SO₂R⁵, alqu es alquilo C₁₋₂, opcionalmente en donde X es halo, alquilo C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀, opcionalmente en donde p es 0 o 1, y R² es halo, opcionalmente en donde q es 0 o 1, y R³ es alquilo C₁₋₁₀, opcionalmente en donde cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, acilo, y éster de carboxilo.

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

I-7 5-Fluoro-N4-[4-(ciclopropilsulfonilaminometil)fenil]-N2-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;

I-8 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

I-9 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

I-10 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

I-11 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

I-12 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

I-13 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

I-14 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

I-15 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

I-16 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

I-17 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

I-18 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

I-19 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- I-20 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-21 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-22 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-23 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 5 I-24 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-25 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-26 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1S-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-27 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1S-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-28 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1S-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 10 I-29 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1R-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-30 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1R-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-31 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1R-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-32 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-33 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 15 I-34 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-35 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(tiofen-2-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-36 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(tiofen-2-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-37 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(tiofen-2-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-38 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 20 I-39 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-40 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-41 N4-[4-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-42 N4-[4-(2-acetilamino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 25 I-43 N4-[4-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-44 N4-[4-(2-acetilamino-4-metiltiazol-5-il)sulfonilaminometil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 30 I-45 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-46 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-47 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-48 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-49 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 35 I-50 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-51 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-52 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-53 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-ciclopropilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-54 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-ciclopropilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 40 I-55 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-ciclopropilsulfonilamino)etil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-56 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-57 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-58 N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 45 I-59 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-60 N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-61 Sal de sodio de N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 50 I-62 Sal de sodio de N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-63 Sal de sodio de N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-64 Sal de sodio de N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 55 I-65 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-66 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-67 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 60 I-68 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopentilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-69 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopentilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-70 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopentilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-71 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclohexilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-72 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclohexilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 65 I-73 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclohexilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-74 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-cloro-4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- I-75 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-cloro-4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-76 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-cloro-4-etilsulfonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-77 N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 5 I-78 Sal de sodio de N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-79 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propilamino)metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-80 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propilamino)metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-81 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-propilamino)metil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 10 I-82 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3,5-diaminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 I-83 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-84 N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-(3,5-diaminosulfonil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-85 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(metilsulfonilmetilsulfonilamino)metil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 15 I-86 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(metilsulfonilmetilsulfonilamino)metil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-87 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(metilsulfonilmetilsulfonilamino)metil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-88 Sal de sodio de N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 20 I-89 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-90 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-91 N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-92 Sal de sodio de N4-[4-(N-etilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 25 I-93 N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-94 Sal de sodio de N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 30 I-95 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-96 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-97 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-98 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-N4-(4-trifluoroetilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-99 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 35 I-100 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-metil-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-101 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-metil-N4-[4-(pirid-3-il)sulfonilaminometil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-140 N2-{3-N-[2-(t-butoxicarbonilamino)-1-oxoetil]aminosulfonil}fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-141 Sal de sodio de N2-{3-N-[2-(t-butoxicarbonilamino)-1-oxoetil]aminosulfonil}fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 40 I-142 N2-{3-N-[2-(benzoxicarbonilamino)-1-oxoetil]aminosulfonil}fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-143 Sal de sodio de N2-{3-N-[2-(benzoxicarbonilamino)-1-oxoetil]aminosulfonil}fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 45 I-136 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-116 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-propionil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-137 Sal de sodio de N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-N2-(3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 50 I-123 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-118 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-117 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-isopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-131 N2-[3-N-(2-amino-1-oxoetil)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 55 I-133 Sal de cloruro de hidrógeno de N2-[3-N-(2-amino-1-oxoetil)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-129 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-cloro-4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-119 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-cloro-4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-125 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-cloro-4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 60 I-127 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-121 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-126 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 65 I-124 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-120 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;

- I-122 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[3-(N-ciclopropilsulfonil-N-metil)aminometil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-139 N2-[3-N-(Cbz-L-Phe)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 5 I-144 N2-[3-N-(Cbz-L-Val)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-135 Sal de sodio de N2-[3-N-(Cbz-L-Phe)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-134 N2-[3-N-(L-Phe)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 10 I-132 Sal de cloruro de hidrógeno de N2-[3-N-(L-Phe)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-138 N2-[3-N-(L-Val)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-148 N2-[3-N-(Boc-cicloleucina)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-146 Sal de cloruro de hidrógeno de N2-[3-N-(L-Val)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 15 I-145 Sal de cloruro de hidrógeno de N2-[3-N-(cicloleucina)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-147 Sal de sodio de N2-[3-N-(Cbz-L-Val)aminosulfonil]fenil-N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 20 I-130 N4-(3-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-N2-[3-(N-ethoxycarbonil-N-etil)aminosulfonil]fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 I-115 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-cloro-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 I-114 N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-cloro-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 25 I-113 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-cloro-N4-(4-ciclopropilsulfonilaminometil)fenil-2,4-pirimidindiamina;

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es $\text{alqu-SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$, y X es halo.
 5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde X es flúor.
 30 6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde
 (i) alqu es $-\text{CH}_2-$ y cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} y heterociclilo de 3 a 15 miembros; o
 (ii) en donde p es 0 y q es 0 o 1, o
 35 (iii) en donde q es 1 y R^3 es alquilo C_{1-10} .
 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- I-1 N4-(4-Aminosulfonilmetilnefenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 40 I-2 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-3 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-4 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-5 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 45 I-6 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-102 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-103 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-104 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-105 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-106 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(N-metilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 50 I-107 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1-metilpiperdin-4-ilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-108 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1-metilpiperdin-4-ilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-109 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(N-metilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 I-110 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(N,N-dimetilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 55 I-111 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-ciclopropilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina; y
 I-112 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-ciclopropilaminosulfonilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina.

8. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 7.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 7 para su uso en un método para inhibir una actividad de una JAK cinasa, que comprende poner en contacto in vitro una JAK3 cinasa con una cantidad del compuesto eficaz para inhibir una actividad de la JAK cinasa.

65

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 7 para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T.
- 5 11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que el compuesto se administra en combinación con, o como adjunto a, un compuesto que inhibe a Syk cinasa con una CI_{50} en el intervalo de al menos 10 μM .
- 10 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 7 para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de trasplante de aloinjertos en un receptor de trasplante, que comprende administrar al receptor de trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo, opcionalmente en donde el compuesto se administra a un tejido o a un órgano antes de trasplantar el tejido u órgano en el receptor del trasplante;
- 15 o en el que el rechazo es rechazo agudo;
o en el que el rechazo es rechazo crónico;
o en el que el rechazo está mediado por HVGR o EICH;
- o en el que el trasplante de aloinjertos se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado y un pulmón.
13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12 en el que el compuesto se administra en combinación con, o como adjunto a, otro inmunosupresor, opcionalmente en el que el inmunosupresor se selecciona entre ciclosporina, tacrólimus, sirólimus, un inhibidor de IMPDH, micofenolato, micofenolato mofetilo, un anticuerpo anti-células T y OKT3.
- 20 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 7 para su uso en un método para tratar o prevenir una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad, opcionalmente en el que el método se practica profilácticamente.
- 25 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 7 para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK cinasa, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir enfermedad mediada por JAK cinasa, en el que la enfermedad mediada por JAK cinasa es HVGR o EICH, rechazo agudo de aloinjerto, o rechazo crónico de aloinjerto.
- 30