

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 349**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
C07D 498/04	(2006.01)	A61P 37/06	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61P 37/08	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2006 PCT/US2006/022590**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2006 WO06133426**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2006 E 06784727 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 1904457**

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

30 Prioridad:

08.06.2005 US 689032 P
08.08.2005 US 706638 P
24.02.2006 US 776636 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LI, HUI;
THOTA, SAMBAIAH;
CARROLL, DAVID;
ARGADE, ANKUSH;
TSO, KIN;
SRAN, ARVINDER;
CLOUGH, JEFFREY;
KEIM, HOLGER;
BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR;
TAYLOR, VANESSA;
COOPER, ROBIN;
SINGH, RAJINDER y
WONG, BRIAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 651 349 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 JAK

5 II. Introducción

A. Campo

10 La presente divulgación se refiere a compuestos, profármacos, y métodos para usar estos compuestos y profármacos de los mismos en el tratamiento de dolencias con modulación de la ruta JAK o inhibición de las quinasas JAK, especialmente JAK3, que puedan ser terapéuticamente útiles.

B. Antecedentes

15 Las proteínas quinasas constituyen una amplia familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de la señal en el interior de las células (véanse por ejemplo, Hardie y Hanks, *The Protein Kinase Facts Book*, I y II, Academic Press, San Diego, CA, 1995). Se cree que las proteína quinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y de su función catalítica. Prácticamente todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de
20 250-300 aminoácidos. Las quinasas se pueden clasificar en familias según los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencias que corresponden de una forma general a cada una de estas familias de quinasas (véase, *por ejemplo*, Hanks & Hunter, (1995), *FASEB J.* 9:576-596; Knighton et al., (1991), *Science* 253:407-414; Hiles et al., (1992), *Cuel* 170:419-429; Kunz et al., (1993), *Cell* 73:585-596; Garcia-Bustos et al., (1994), *EMBO J.* 13:2352-2361).

25 Las quinasas JAK (quinasas Janus) con una familia proteína tirosina quinasas citoplásmicas que incluye JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Cada una de las quinasas JAK es selectiva de los receptores de ciertas citoquinas, por lo que múltiples quinasas JAK se pueden ver afectadas por una citoquina o ruta de señalización determinada. Los estudios sugieren que JAK3 está asociada con la cadena gamma común (γc) de los diferentes receptores de citoquinas.
30 JAK3, en particular, se une selectivamente a los receptores y forma parte de la ruta de señalización de citoquinas de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21. JAK1 interactúa con, entre otros, los receptores de las citoquinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-21, mientras que JAK2 interactúa con, entre otros, los receptores de IL-9 y TNF.

35 Tras la unión de determinadas citoquinas a sus receptores (por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21), se produce la oligomerización del receptor, dando como resultado que las colas citoplásmicas de las quinasas JAK asociadas se acercan y facilitan la transfosforilación de los restos tirosina de la quinasa JAK. Esta transfosforilación da como resultado la activación de la quinasa JAK.

40 Las quinasas JAK fosforiladas se unen a diferentes proteínas STAT (transductor de la señal y activador de la transcripción). Las proteínas STAT, que son proteínas de unión al ADN activadas mediante fosforilación de restos tirosina, actúan bien como moléculas de señalización o bien como factores de transcripción y finalmente se unen a secuencias de ADN específicas presentes en los promotores de los genes sensibles a citoquinas (Leonard et al., (2000), *J. Allergy Clin. Immunol.* 105:877-888). La señalización JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anómalas tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como
45 rechazo al trasplante (aloinjerto), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en neoplasias hematológicas malignas tales como leucemia y linfomas. Para una revisión de la intervención farmacéutica sobre la ruta JAK/STAT véase Frank, (1999), *Mol. Med.* 5:432:456 y Seidel et al., (2000), *Oncogene* 19:2645-2656.

50 En particular, JAK3 se ha implicado en una variedad de procesos biológicos. Por ejemplo, la proliferación y supervivencia de mastocitos murinos inducidas por IL-4 e IL-9 ha mostrado ser dependiente de la señalización de JAK3 y la cadena gamma (Suzuki et al., (2000), *Blood* 96:2172-2180). JAK3 también tiene un papel fundamental en las respuestas de desgranulación de mastocitos mediadas por el receptor de IgE (Malaviya et al., (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:807-813), y se ha demostrado que la inhibición de la quinasa JAK3 evita las reacciones de hipersensibilidad de Tipo I, incluida la anafilaxia (Malaviya et al., (1999), *J. Biol. Chem.* 274:27028-27038).

55 También se ha demostrado que la inhibición de JAK3 da como resultado la inmunosupresión para el rechazo al aloinjerto (Kirken, (2001), *Transpl. Proc.* 33:3268-3270). Las quinasas JAK3 también se han implicado en el mecanismo relacionado con las etapas tempranas y tardías de la artritis reumatoide (Muller-Ladner et al., (2000), *J. Immunol.* 164:3894-3901); esclerosis lateral amiotrófica familiar (Trieu et al., (2000), *Biochem Biophys. Res. Commun.* 267:22-25); leucemia (Sudbeck et al., (1999), *Clin. Cancer Res.* 5:1569-1582); micosis fungoides, una forma de linfoma de linfocitos T (Nielsen et al., (1997), *Prac. Natl. Acad. Sci. USA* 94:6764-6769); y crecimiento celular anómalo (Yu et al., (1997), *J. Immunol.* 159:5206-5210; Catlett-Falcone et al., (1999), *Immunity* 10:105-115).

65 Las quinasas JAK, incluyendo JAK3, se expresan de manera importante el células de leucemia primarias de niños con leucemia linfoblástica aguda, la forma más habitual de cáncer infantil, y los estudios han correlacionado la

activación de STAT en 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). Se sabe que también son importantes en la diferenciación, funcionamiento y supervivencia de linfocitos. En particular, JAK3 desempeña un papel fundamental en la función de los linfocitos, macrófagos y mastocitos. Dada la importancia de esta quinasa JAK, los compuestos que modulan la ruta JAK, incluidos los selectivos para JAK3, pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades o dolencias donde está implicado el funcionamiento de linfocitos, macrófagos o mastocitos (Kudlacz et al., (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878). Las dolencias en las que el direccionamiento de la ruta JAK o la modulación de las quinastas JAK, especialmente JAK3, pueden ser terapéuticamente útiles incluyen, leucemia, linfoma, rechazo de trasplante (por ejemplo, rechazo al trasplante de islotes del páncreas, aplicaciones en trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad de injerto frente a hospedador), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, diabetes) e inflamación (por ejemplo, asma, reacciones alérgicas). Las dolencias que se pueden beneficiar de la inhibición de JAK3 se describen con mayor detalle a continuación.

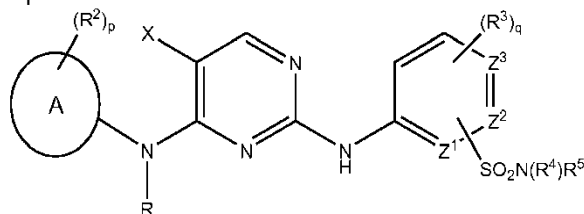
A la vista de las numerosas dolencias que se podrían beneficiar del tratamiento que implican la modulación de la ruta JAK, es inmediatamente evidente que nuevos compuestos que modulan las rutas JAK y los métodos de uso de estos compuestos deberían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes. Se proporcionan en el presente documento novedosos compuestos pirimidinadiazina 2,4-sustituídos para su uso en el tratamiento de dolencias en las que la diana es la ruta JAK o la inhibición de las quinastas JAK, especialmente JAK3, que puedan ser terapéuticamente útiles.

Las patentes y solicitudes de patente relacionadas con la modulación de la ruta 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; la solicitud de patente de Estados Unidos publicada n.º 2001/0007033 A1; 2002/0026053 A1; 2002/0115173 A1; 2002/0137141 A1; 2002/0151574 A1; 2003/0040536 A1; 2003/0065180 A1; 2003/0069430 A1; 2003/0225151 A1; 2003/0236244 A1; 2004/0009996 A1; 2004/0072836 A1; 2004/0082631 A1; 2004/0102455 A1; 2004/0102506 A1; 2004/0127453 A1; 2004/0142404 A1; 2004/0147507 A1; 2004/0186157 A1; 2004/0205835 A1; y 2004/0214817 A1; y en 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 04/016597A2; WO 04/041789A1; WO 04/041810A1; WO 04/041814A1; WO 04/046112A2; WO 04/046120A2; WO 04/047843A1; WO 04/058749A1; WO 04/058753A1; WO 04/085388A2; WO 04/092154A1; WO 05/009957A1; WO 05/016344A1; WO 05/028475A2; y WO 05/033107A1.

Las patentes y solicitudes de patente que describen compuestos de pirimidinadiazina sustituida incluyen: la solicitud de patente de Estados Unidos publicada n.º 2004/0029902 A1; 2005/0234049 A1, y las solicitudes internacionales publicadas WO 03/063794, WO 04/014382, y WO 05/016893, cuya memoria descriptiva se ha incorporado por referencia en el presente documento. Los compuestos de pirimidinadiazina sustituida también se describen en las publicaciones de solicitud de patente internacional con números: WO 02/059110, WO 03/074515, WO 03/106416, WO 03/066601, WO 03/063794, WO 04/046118, WO 05/016894, WO 05/0122294, WO 05/066156, WO 03/002542, WO 03/030909, WO 00/039101, WO 05/037800 y en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2003/0149064.

III. Sumario de la invención

La invención proporciona un compuesto de la fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

X se selecciona entre el grupo que consiste en metilo y flúor;

R es hidrógeno;

el anillo A es fenilo;

p es 0, 1, 2 o 3;

cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido y halo;

5 cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es carbono;

q es 0, 1, 2 o 3;

10 cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi y alcoxi sustituido;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido y acilo; o

15 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno enlazado al mismo, forma un heterociclilo C_{1-10} incluyendo 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre o heterociclilo C_{1-10} sustituido, incluyendo 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; y

20 $-SO_2NR^4R^5$ es *meta* con respecto al grupo amino en la posición 2 de la pirimidina; en la que:

25 "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que de 1 a 5 hidrógenos reemplazados por sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfonilamino, arilo C_6 , carboxilo, carboxil éster, ciano, alquínilo C_2-C_6 , halo, hidroxilo, heteroarilo seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizinilo, triazina, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furanilo;

"alcoxi" se refiere a los grupos -O-alquilo C_1-C_{10}

30 "Alcoxi sustituido" se refiere a los grupos -O-(alquilo C_1-C_{10} sustituido);

"acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil C_1-C_{10} -C(O)-, alquenil C_2-C_6 -C(O)-;

"acilamino" se refiere a los grupos $-NR^{20}C(O)$ alquilo C_1-C_{10} , $-NR^{20}C(O)$ -cicloalquilo C_3-C_{10} , - $-NR^{20}C(O)$ -cicloalquenilo C_3-C_{10} , $NR^{20}C(O)$ -alquenilo C_2-C_6 ;

"aciloxi" se refiere a los grupos alquil C_1-C_{10} -C(O)O-, alquenil C_2-C_6 -C(O)O-;

35 "amino" se refiere al grupo $-NH_2$

"aminocarbonilo" se refiere al grupo $-C(O)-NH_2$

"aminocarboniloxi" se refiere al grupo $-O-C(O)NR^{21}R^{22}$

"aminocarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^{20}C(O)NR^{21}R^{22}$

"aminosulfonilo" se refiere al grupo $-SO_2NR^{21}R^{22}$;

"aminosulfonilamino" se refiere al grupo $-NR^{20}-SO_2NR^{21}R^{22}$;

40 "carboxil éster" se refiere a los grupos $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_{10} ,

R^{20} es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_6 , o

45 R^{21} y R^{22} están unidos opcionalmente junto con el nitrógeno enlazado a los mismos para formar un grupo heterocíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno; y "heterociclilo sustituido" se refiere a un grupo heterociclilo que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes alquilo C_{1-10} ;

50 con la condición de que:

si $p = 2$ y cada uno de R^2 es metoxi, halo, trihalometilo o trihalometoxi, entonces R^4 y R^5 no son ni un hidrógeno ni un metilo; y

55 si $p = 1$ y R^2 es cloro, entonces R^4 y R^5 no son ni un hidrógeno ni un metilo;

o que es un compuesto seleccionado el grupo que consiste en:

60 N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;

N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenooxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidindiamina;

65 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
- 10 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-N4-[3-metoxi-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metoxi-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(3-Aminosulfonyl-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonyl-4-clorofenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,3-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1-bencil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 45 5-Fluoro-N4-(4-metoxicarbonilmetoxifenil)-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- 5 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metoxicarbonilmetil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 25 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 30 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-(2-metilpropionil)aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 55 5-Fluoro-N2-[3-(N-metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 60 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 70 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 75 N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 80 Sal sódica de 5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 85 Sal sódica de N2-(3-acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 90 N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 95 N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 100 N2-{3-[N-N-Di-[(5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;

- N2-{3-[N-N-Di-[(5-t-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-{3-[(N-5-t-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-[2-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 15 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 25 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 30 5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(5-N,N-Dietilaminosulfonil-2-metoxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 Sal sódica de 5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;

- 5 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-[3-(2-*N,N*-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina racémica; N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-{3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
- 20 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina racémica;
- 25 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-3-trifluorometilfenil}-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-iloxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-iloxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
5-Fluoro-N2-[3-N-(metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
N4-(4-Acrlamidometilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- N4-(4-Acridamidometilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4(1-metilpirazolil-3-aminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N4-{4-[2-(Aminocarbonilossi)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarbonilossi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarbonilossi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarbonilossi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metilaminocarbonilossi)etil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metilaminocarbonilossi)etil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metilaminocarbonilossi)etil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-ossido-4piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 30 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-ossadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilossi)fenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilossi)fenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 10 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxipiridin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmetil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina racémica;
- 30 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 (R/S)-N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianoetileno-benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N-2-(3-aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N-2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 55 (4R)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina o (4S)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 60 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(sacarin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N4-(3-Cloro-4-cianometilenooxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina.
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[3-(N-Acetil)aminosulfonil-4-clorofenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-propil-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(metilaminocarboniloximetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N4-[4-[2-(Dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil]-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilamino)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-[bis(prop-2-inil)amino]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[3-Aminosulfonil-4-(1-metilpiperazin-4-il)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[(prop-2-iniloxi)carbonilaminometil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[(prop-2-iniloxi)carbonilaminometil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(4-idroxifenil)-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-hidroxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoxietilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2,N4-Bis-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2,N4-Bis-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4R)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4S)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
- 20 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilpiperidin-3-il)-2,4-pirimidindiamina racémica;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
- 25 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metoxipirid-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-amino-3-metoxipirid-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N4-(2-Amino-3-metoxipirid-6-il)-N2-[3-(etoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(dimetilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3,4-dihidro-(1H)-quinolin-2-ona-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(3-metoxipropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(2-metoxietil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;

- N2-(3-Aminosulfonyl-4-clorofenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
- 5 N2-(3-Aminosulfonylfenil)-N4-(croman-4-amina-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metoksi-5-metilfenil)-N4-(2,2-difluoro-4H-benz[1,4]oxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Amino-N2-(3-amionsulfonylfenil)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonylfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonylfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonylfenil)-N4-(2-aminocarbonilbenzofurano-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(3-Aminosulfonylfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-2-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-idroxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
- (1R,2R,3S,4S) N4-(3-Aminocarbonilbiccio[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 20 (1R,2R,3S,4S) N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)- N4-(3-aminocarbonilbiccio[2.2.1]hept-5-eno-2-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina; N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dioxo-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina.
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 45 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolino)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N4-(4-Aciltiometilcarbonilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N4-(4-Aciltiometilcarbonilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(4R)-1-(2-cianoacetil)-pirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxycarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxycarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxycarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonyl-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenoossifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(4-Aminosulfonylfenil)-N4-(3-cianometoxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-(3-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N4-(3-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-(3-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N4-(4-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxifenil)-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Cianometoxi-3,5-dimetilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(4-Aminosulfonylfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonylfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonylfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(4-Aminosulfonylfenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonylpirid-4-il)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(4-Aminosulfonylfenil)-N4-(4-cianometoxifenil-5)-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
- 50 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
- 55 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(4-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(4-aminosulfonylfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(4-aminosulfonylfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
- 15 N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
 racémica;
- N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
- 45 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
- N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
- 60 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 20 5-Fluoro-N2-(4-N-metilaminosulfonil)-3-metoxifenil-N4-(4-trifluorometoxi-3-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N4-(3-idroksifenil)-N2-(4-N-metilaminosulfonil)-3-metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 25 5-Fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-N2-(5-piperidinsulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N4-(4-Acrilamidometilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 65

- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N4-(3-Aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmetil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina racémica;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 30 (R/S)-N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 35 5-Fluoro-N4-(3-idroxfenil)-N2-[4-(N-metil)aminosulfonil-3-metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-idroxiopropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-idroxiutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluoroutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metoxi-3-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(croman-4-amina-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-cianometil-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-metil-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-N2-(3-piperidinosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-N-terc-butoxicarbonilamino-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N4-(3-cianometileno-1H-indol-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(1-metil-4-aminopiperidina)sulfonil-4-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina;

- 5 N2-(3-Aminosulfonyl-4-methylphenyl)-N4-(3-cyanomethyl-1-methylindol-5-yl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamine;
 N4-[4-(1-Acetyl-4-piperidinyl)carbonylphenyl]-N2-(4-aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamine;
 N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-[4-(1-methylsulfonyl-4-piperidinyl)carbonylphenyl]-2,4-pyrimidindiamine;
 N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonylphenyl]-2,4-pyrimidindiamine;
 10 N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonylphenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamine;
 N4-(4-Acetylthiomethylcarbonylphenyl)-N2-(4-aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamine;
 N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-N4-[3,5-dimethyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamine;
 15 N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-(5-methoxycarbonyl-tiopeno-2-il)-2,4-pyrimidindiamine;
 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonyl-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pyrimidindiamina;
 20 6-carbonilmetoxi-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-(3-N,N-dietilaminosulfonyl-6-metoxifenil)-2,4-pyrimidindiamina;
 6-carbonilmetoxi-(3-N,N-dietilaminosulfonyl-6-metoxifenil)-N4-[3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pyrimidindiamina; y
 25 N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-(2-methylindol-6-ylmethylene)-2,4-pyrimidindiamine.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

Comp.	nombre
I-1	N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-N4-(3-cyanomethyl-4,5-dimethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamine;
I-2	N2-(3-Aminosulfonyl-4-methylphenyl)-N4-(3-cyanomethyl-4,5-dimethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamine;
I-3	N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-N4-(3-cyanomethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamine;
I-4	N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-N4-(3-cyanomethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamine;
I-5	N4-(3-Cyanomethylphenyl)-5-fluoro-N2-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl-2,4-pyrimidindiamine;
I-6	N4-(3-Cyanomethylphenyl)-5-fluoro-N2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl-2,4-pyrimidindiamine;
I-7	N2-(4-Aminosulfonyl-3-methylphenyl)-N4-(3-cyanomethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamine;
I-8	N2-(3-Aminosulfonyl-4-iso-propylphenyl)-N4-(4-cyanomethylenooxifenil)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-9	N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanomethylenooxifenil)-2,4-pyrimidindiamina;
I-10	N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-5-fluoro-N4-(4-cyanomethylenooxi-3-fluorofenil)-2,4-pyrimidindiamina;
I-11	N2-(3-Aminosulfonyl-4-methylphenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanomethylenooxi-3-fluorofenil)-2,4-pyrimidindiamina;
I-12	N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-(4-cyanomethylenooxi-3-fluorofenil)-2,4-pyrimidindiamina;
I-13	N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-5-bromo-N4-(4-cyanomethylenooxifenil)-2,4-pyrimidindiamina;
I-14	N2-(3-Aminosulfonyl-4-methylphenyl)-5-bromo-N4-(4-cyanomethylenooxifenil)-2,4-pyrimidindiamina;
I-15	N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-N4-(4-cyanomethylenooxifenil)-5-trimethylsilylacetyleno-2,4-pyrimidindiamina;
I-16	N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-N4-(4-cyanomethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-17	N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-N4-(4-cyanomethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-18	N4-(4-Cyanomethylphenyl)-5-fluoro-N2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl-2,4-pyrimidindiamina;
I-19	N4-(4-Cyanomethylphenyl)-5-fluoro-N2-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl-2,4-pyrimidindiamina;
I-20	N2-(3-Aminosulfonyl-4-methylphenyl)-N4-(4-cyanomethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-21	N2-(3-Aminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N4-(4-cyanomethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-22	N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-N4-(4-cyanomethyl-3-methylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-23	N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-N4-(4-cyanomethyl-3-methylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-24	N2-(3-Aminosulfonyl-4-methylphenyl)-N4-(4-cyanomethyl-3-methylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-25	N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-N4-(4-cyanomethyl-3,5-dimethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-26	N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-N4-(4-cyanomethyl-3,5-dimethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-27	N2-(3-Aminosulfonyl-4-methylphenyl)-N4-(4-cyanomethyl-3,5-dimethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-28	N2-(4-Aminosulfonyl-3-methylphenyl)-N4-(4-cyanomethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-29	N2-(4-Aminosulfonyl-3-methylphenyl)-N4-(4-cyanomethyl-3-methylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-30	N4-(4-Cyanomethylenooxi)phenyl-5-fluoro-N2-(4-methyl-3-propionilaminosulfonyl)phenyl-2,4-pyrimidindiamina (68);
I-31	Sal sódica de N4-(4-cyanomethylenooxi)phenyl-5-fluoro-N2-(4-methyl-3-propionilaminosulfonyl)phenyl-2,4-pyrimidindiamina (69);
I-32	N2-(4-Aminosulfonyl-3-methylphenyl)-N4-(4-cyanomethyl-3,5-dimethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;
I-33	N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluorophenyl)-N4-(4-cyanomethylphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidindiamina;

ES 2 651 349 T3

Comp.	nombre
I-34	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-35	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-36	N2-(3-Acetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-37	N4-(4-Cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutirilaminosulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-38	Sal sódica de N2-(3-acetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-39	Sal sódica de N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutirilaminosulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-40	N4-(4-Cianometoxi-3,5-dimetilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-41	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-42	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-43	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-44	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-45	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-46	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-47	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-48	N4-(4-Cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-49	Sal sódica de N4-(4-cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-50	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-hidroximetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-51	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-hidroximetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-52	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-53	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-54	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-55	N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-56	N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-57	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil-5)-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-58	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-59	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-60	N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-61	N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-62	N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-63	N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-64	N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-65	N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-66	N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-67	N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-68	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-69	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-70	N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-71	N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-72	N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-73	N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-74	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-75	N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-76	N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-77	N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-78	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina.
I-79	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-80	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoroN4-[3-metil-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-81	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoroN4-[3-metil-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-82	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-83	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-84	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoroN4-[3-metoxi-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-85	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoroN4-[3-metoxi-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-86	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-87	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-88	N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-89	N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-90	N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

Comp.	nombre
I-91	N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-92	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-93	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-94	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-95	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-96	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-97	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-98	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-99	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-100	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-101	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-102	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-103	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-104	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-105	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-106	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-hidroximetilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-107	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-hidroximetilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-108	N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-109	N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-110	N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-111	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-112	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
I-113	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-114	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-115	N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-116	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-117	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-118	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-119	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-120	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-121	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-122	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-123	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-124	N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
I-125	N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-126	N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-127	N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-128	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-129	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-130	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-131	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-132	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-133	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-134	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-135	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-136	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-137	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-138	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-139	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-140	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-141	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;

Comp.	nombre
I-142	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-143	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-144	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-145	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-146	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-147	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-148	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-149	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-150	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-151	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-152	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-153	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-154	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-155	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-156	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-157	N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-158	N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-159	N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-160	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-161	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-162	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-163	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-164	N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-165	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-166	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-167	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-((piridin-2-il)metoxi)-3-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-168	N2-(3-Amino-4-metilsulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-((piridin-2-il)metoxi)-3-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-169	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-170	5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-171	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-172	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-173	5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-174	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-175	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-176	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-177	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-178	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-179	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-180	5-Metil-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-181	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-182	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-183	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-184	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-185	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-186	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-187	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-188	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-189	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-190	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-191	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-192	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)-metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina;

Comp.	nombre
I-193	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-194	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-195	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-196	Sal clorhidrato de N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-4-[(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-197	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-198	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,3-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-199	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1-bencil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-200	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina (76);
I-201	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-202	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-203	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-204	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-205	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-206	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-207	5-Fluoro-N2-(3-morfolinossulfonilfenil)-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-208	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-209	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-210	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-211	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-212	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-213	5-Fluoro-N4-(4-metoxicarbonilmetoxifenil)-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-214	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-215	5-Fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-216	N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-217	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-218	N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-219	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-220	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-221	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
I-222	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-223	N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-224	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-225	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-226	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N4-metil-2,4-pirimidindiamina;
I-227	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metoxicarbonilmetil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-228	5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-229	5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-(2-metilpropionil)aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-230	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina (59, X=H);
I-231	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-232	N2-(3-Acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-233	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;

Comp.	nombre
I-234	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-235	5-Fluoro-N2-[3-(N-metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-236	5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-237	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-238	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-239	5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-240	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-241	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-242	Sal sódica de 5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-243	Sal sódica de N2-(3-acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-244	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-245	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-246	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-247	N2-[3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-248	N2-[3-[N-N-Di-[(5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-249	N2-[3-[N-N-Di-[(5- <i>t</i> -Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-250	N2-[3-[(N-5- <i>t</i> -Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-251	N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-[2-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-252	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina (60);
I-253	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-254	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-255	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-256	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-257	N2-[3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-258	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-259	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-260	5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-261	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-262	5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-263	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-264	5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-265	N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-266	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;

Comp.	nombre
I-267	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-268	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-269	5-fluoro-N2-(4-N-metilaminosulfonil)-3-metoxifenil-N4-(4-trifluorometoxi-3-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-270	5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-(4-N-metilaminosulfonil)-3-metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-271	N2-(5-N,N-Dietilaminosulfonil-2-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-272	5-Fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-N2-(5-piperidinsulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
I-273	Sal sódica de 5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-274	5-Fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxifenil]-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-275	N2-(4-Aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-276	N2-(3-Aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-277	N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina (71);
I-278	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-279	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-280	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-281	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-282	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-283	N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-284	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
I-285	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-1	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina racémica;
II-2	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
II-3	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-{3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
II-4	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina racémica;
II-5	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
II-6	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-3-trifluorometilfenil}-2,4-pirimidindiamina;
II-7	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
II-8	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
II-9	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-iloxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
II-10	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-iloxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
II-11	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-12	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-13	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-14	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-15	N2-[3,5-bis(Aminosulfonil)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-16	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-17	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-18	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-19	N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-metilpirazol-3-il)amidofenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-20	N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-etilpirazol-5-il)amidofenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-21	N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-metilpirazol-5-il)amidofenil]-2,4-pirimidindiamina;
II-22	N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1H-pirazol-5-il)amidofenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-1	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
III-2	N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
III-3	N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-4	N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-5	N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-6	N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;

Comp.	nombre
III-7	N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-8	N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-9	N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-10	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-11	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
III-12	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
III-13	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-14	N2-(3-aminosulfonilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-15	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-16	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-17	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-18	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-19	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-20	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-21	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-22	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-23	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
III-24	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
III-25	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
III-26	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
III-27	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina y su profármaco
III-28	N4-(3-Cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina
III-29	Sal sódica de N4-(3-cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina
III-30	N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina
III-31	N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(3-aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina
III-32	N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-33	N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-34	N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-35	N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-36	N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-37	N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-38	N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-39	N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-40	N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-41	N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-42	N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-43	N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-44	N4-(4-Acrlamidometilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-45	N4-(4-Acrlamidometilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-46	N4-(4-Acrlamidometilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-47	N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
III-48	N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
III-49	N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
III-50	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilpirazolil-3-aminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-51	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-52	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-53	N4-[4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil]-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-54	N4-[4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil]-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-55	N4-[4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil]-N2-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-56	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-57	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-58	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-59	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(metilaminocarboniloxi)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-60	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(metilaminocarboniloxi)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-61	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(metilaminocarboniloxi)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-62	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-63	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-64	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-65	N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-66	N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;

Comp.	nombre
III-67	N2-[4-(2- <i>N,N</i> -Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-68	5-Fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3- <i>N</i> -propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-69	Sal sódica de 5-Fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3- <i>N</i> -propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-70	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-71	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-72	N2-[4-(2- <i>N,N</i> -Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-73	Sal clorhidrato de N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-74	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-75	5-Fluoro-N2-[3-(<i>N</i> -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-76	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
III-77	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
III-78	5-Fluoro-N2-[3-(<i>N</i> -(metil)aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
III-79	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
III-80	Preparación de N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-oxido-4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-81	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-82	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-83	5-Fluoro-N2-[3-(<i>N</i> -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-84	N2-[4-(2- <i>N,N</i> -Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-85	Clorhidrato de 5-fluoro-N2-[3-(<i>N</i> -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina
III-86	Diclorhidrato de 5-fluoro-N2-[3-(<i>N</i> -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina
III-87	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
III-88	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
III-89	5-Fluoro-N2-[3-(<i>N</i> -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
III-90	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
III-91	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-92	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-93	5-Fluoro-N2-[3-(<i>N</i> -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-94	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-95	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-96	N2-4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-97	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-98	5-Fluoro-N2-[3-(<i>N</i> -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-99	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-100	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-101	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-102	5-Fluoro-N2-[3-(<i>N</i> -metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-103	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4- <i>N</i> -morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
III-104	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4- <i>N</i> -morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
III-105	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilenooxifenil)-5-fluoro-N4-(4- <i>N</i> -morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
III-106	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-107	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
III-108	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
III-109	N2-(3-Aminosulfonil-4-metiloxifenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
III-110	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-111	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-112	N2-(3-Aminosulfonil-4-metiloxifenil)-5-fluoro-N4-[4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il-)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-113	N4-(3-Aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-114	N4-(3-Aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-115	N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-116	N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-117	N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-118	N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-119	N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-120	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-121	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-122	N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-123	N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

Comp.	nombre
III-124	N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-125	N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-126	N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-127	N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
III-128	Sal del ácido p-toluenosulfónico de N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
III-129	Sal del ácido metanosulfónico de N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-1	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-2	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-3	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-4	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-5	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-6	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-7	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-8	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-9	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-10	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-11	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IV-12	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
V-1	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxipiridin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
V-2	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmetil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
V-3	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmetil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
V-4	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina racémica;
V-5	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina racémica;
V-6	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
V-7	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
V-8	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
V-9	(R/S)-N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
V-10	(R/S)-N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
V-11	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
V-12	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
V-13	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
V-14	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
V-15	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
V-16	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianoetileno-benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
V-17	N-2-(3-aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
V-18	N-2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
V-19	(4R)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina o (4S)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina)
VIII-1	5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(sacarin-6-il)-2,4-pirimidindiamina; y
VIII-2	N4-(3-Cloro-4-cianometilenooxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina.

Otra realización de la invención proporciona compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

Comp.	Nombre
VI-1	5-Fluoro-N4-(3-hidroxifenil)-N2-[4-(N-metil)aminosulfonil-3-metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-2	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-3	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-4	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

Comp.	Nombre
VI-5	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-6	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-7	N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-8	N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-9	N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperidin-1-il)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-10	N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperidin-1-il)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-11	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-12	N2-[3-(N-Acetil)aminosulfonil-4-clorofenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-13	N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-14	N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-15	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-16	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-17	N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-18	N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-19	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidindiamina;
VI-20	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidindiamina;
VI-21	N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidindiamina;
VI-22	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-propil-2,4-pirimidindiamina;
VI-23	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-propil-2,4-pirimidindiamina;
VI-24	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-carboetoxi-N4-(N-carboetoximetileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-25	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-carboetoxi-N4-(N-carboetoximetileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-26	N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-27	2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-28	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-trimetilsililacetileno-2,4-pirimidindiamina;
VI-29	N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-30	N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-31	N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-32	N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-33	N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-34	N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-35	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-36	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-37	N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-38	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-39	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-40	N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-41	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-42	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-43	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-44	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-45	N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-46	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-47	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-48	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-49	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(metilaminocarboniloximetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-50	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-51	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-52	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroximetilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-53	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-54	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-vinilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-55	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-56	5-Fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-57	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-58	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-59	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-60	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-61	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(but-2-iniloxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-62	N2-[3-propionilaminosulfonil-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-63	N2-[3-Aminosulfonil-4-(2-propil)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;

ES 2 651 349 T3

Comp.	Nombre
VI-64	N4-{4-[2-(Dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-65	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilamino)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-66	Sal sódica de N4-{4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina
VI-67	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-{4-[bis(prop-2-inil)amino]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-68	5-Fluoro-N2-(4-metil-3-metilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-69	5-Fluoro-N2-[[4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil)]fenil]-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-70	N2-[3-Aminosulfonil-4-(1-metilpiperazin-4-il)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-71	N4-{4-[2-(Aminocarbonilamino)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-72	N4-{4-[2-(Aminocarbonilamino)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-73	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-iniloxi)carbonilaminometil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
VI-74	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(prop-2-iniloxi)carbonilaminometil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
VI-75	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-76	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-77	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-78	5-Fluoro-N2-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-79	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-80	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-81	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-82	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-83	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-84	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-85	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-86	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-87	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-88	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-89	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-90	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-91	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-92	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-93	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-94	N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
VI-95	N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
VI-96	N2-(3-Butilaminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-97	N2-(3-Butilaminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-98	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-99	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-100	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-101	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-102	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-hidroxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-103	N4-[4(2-Cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-104	Sal sódica de N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-105	N4-(3,4-diclorofenil)-N4-metil-5-fluoro-N2-[3-(N,N-dietil)aminosulfonil-4-metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-106	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metoxi-3-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-107	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metoxi-3-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
VI-108	N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-N2-(3-N,N-dietilaminosulfonil-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-109	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-110	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-111	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoxietilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-112	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoxietilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VI-113	N2,N4-Bis-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-114	N2,N4-Bis-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-115	N2,N4-Bis-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VI-116	N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-1	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4R)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-2	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4S)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-3	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;

Comp.	Nombre
VII-4	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilpiperidin-3-il)-2,4-pirimidindiamina racémica;
VII-5	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
VII-6	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metoxipirid-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-7	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-8	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-9	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-amino-3-metoxipirid-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (66);
VII-10	N4-(2-Amino-3-metoxipirid-6-il)-N2-[3-(etoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-11	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-12	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-13	N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
VII-14	N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
VII-15	N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
VII-16	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-17	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-18	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(dimetilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-19	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-20	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-21	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3,4-dihidro-(1H)-quinolin-2-ona-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
VII-22	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(3-metoxipropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-23	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(2-metoxietil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-24	N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
VII-26	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
VII-27	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
VII-28	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(croman-4-amina-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-29	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(croman-4-amina-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-30	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-31	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-32	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-33	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-34	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-35	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-36	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-38	N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2,2-difluoro-4H-benz[1,4]oxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-39	5-Amino-N2-(3-amionsulfonilfenil)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-40	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-41	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-42	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-43	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-44	N2-(3-Aminosulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-45	N2-(3-Aminosulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-46	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-47	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-cianometil-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-metil-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-48	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-49	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-50	5-Fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-N2-(3-piperidinosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
VII-51	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-52	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-53	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-54	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-aminocarbonilbenzofurano-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-55	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-56	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidindiamina;

Comp.	Nombre
VII-57	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-58	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-59	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-N-terc-butoxicarbonilamino-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-60	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-61	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-62	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-63	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
VII-64	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-2-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-65	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-66	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-67	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-68	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-69	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-70	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-71	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-72	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-73	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
VII-74	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
VII-75	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
VII-76	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
VII-77	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-78	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-79	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-80	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-81	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
VII-82	(1R,2R,3S,4S) N4-(3-Aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
VII-83	(1R,2R,3S,4S) N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina; y
VIII-3	N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dioxo-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina.

Otro aspecto más de la invención proporciona compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

Comp.	nombre
IX-1	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
IX-2	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
IX-3	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
IX-4	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
IX-5	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-6	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-7	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-8	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-9	N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-10	N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-11	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-12	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-13	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-14	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-15	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-16	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-17	N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-18	N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-19	N4-(3-cianometileno-1H-indol-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(1-metil-4-aminopiperidina)sulfonil-4-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-20	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1-metil-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-21	N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-22	N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-23	N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-24	N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

Comp.	nombre
IX-25	N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-26	N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-27	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-28	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-29	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-30	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-31	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-32	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperazinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-33	5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolino)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-34	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-35	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-36	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-37	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-38	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-39	N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
IX-40	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-41	N4-(4-Acetilmetilcarbonilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-42	N4-(4-Acetilmetilcarbonilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-43	N4-(4-Acetilmetilcarbonilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-44	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
IX-45	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(4R)-1-(2-cianoacetil)-pirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
IX-46	N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina
IX-47	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina
IX-48	N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina
IX-49	N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina
IX-54	5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
X-1	6-carbonilmetoxi-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-(3-N,N-dietilaminosulfonil-6-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
X-2	6-carbonilmetoxi-(3-N,N-dietilaminosulfonil-6-metoxifenil)-N4-[3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina; y
X-3	N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilindol-6-ilmetileno)-2,4-pirimidindiamina.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un método para inhibir una actividad de una quinasa JAK, que comprende poner en contacto *in vitro* un quinasa JAK3 con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la quinasa JAK en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, tal como se describe en el presente documento.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T, que comprende administrar a un paciente que padece este tipo de enfermedad autoinmunitaria una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria.

15 En otra realización adicional más, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T, que comprende administrar a un paciente que padece dicha enfermedad autoinmunitaria una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria en el que el compuesto se administra en combinación, o junto con, un compuesto que inhibe la quinasa Syk con una IC_{50} en el intervalo de 10 μ M o menos.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de un trasplante de aloinjerto en el receptor del trasplante, que comprende administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo. El rechazo puede ser rechazo agudo o rechazo crónico. El rechazo también puede estar mediado por HVGR o GVHR. En ciertas realizaciones, el trasplante de aloinjerto se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado y un pulmón. El compuesto, opcionalmente, se puede administrar junto con, o además de, un inmunosupresor. En algunas realizaciones preferidas, el inmunosupresor se selecciona entre ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, un inhibidor de

25 IMPDH, micofenolato, micofenolato de mofetilo, un anticuerpo dirigido contra linfocitos T y OKT3.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención 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 una realización preferida, el compuesto se administra antes de la exposición a un alérgeno.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para inhibir una cascada de transducción de la señal en la que la quinasa JAK3 tiene un papel, que comprende poner en contacto *in-vitro* una célula que expresa un receptor implicado en dicha cascada de señalización con un compuesto en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, tal como se describe en el presente documento.

También se divulga en el presente documento un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por la quinasa JAK, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, como se describe en el presente documento, y los compuestos de la Tabla XI (N.º Reg. CAS 845817-97-2, N.º Reg. CAS 841290-42-4, y N.º Reg. CAS 841290-41-3). En una realización preferida, la enfermedad mediada por JAK se selecciona entre el grupo que consiste de HVGR, GVHR, rechazo de aloinjerto agudo y rechazo de aloinjerto crónico.

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

También se divulga un kit que comprende un compuesto seleccionado entre los compuestos de la presente invención, como se describe en el presente documento, y los compuestos de la Tabla XI (N.º Reg. CAS 845817-97-2, N.º Reg. CAS 841290-42-4, y N.º Reg. CAS 841290-41-3) o un profármaco del mismo, un envase e instrucciones de uso. El kit puede incluir una formulación farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre los compuestos de la presente invención, como se describe en el presente documento, y los compuestos de la Tabla XI (N.º Reg. CAS 845817-97-2, N.º Reg. CAS 841290-42-4, y N.º Reg. CAS 841290-41-3) o un profármaco del mismo, y al menos un excipiente, diluyente, o estabilizante farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos, un envase e instrucciones de uso.

IV. Descripción detallada

A. Panorama general

La invención abarca compuestos y las composiciones que comprenden estos compuestos, y los compuestos y las composiciones para su uso en el tratamiento de dolencias en las que la modulación de la ruta JAK o la inhibición de las quinasas JAK, especialmente JAK3, puede ser terapéuticamente útil.

B. Definiciones

Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

"Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifático saturado monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y 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-).

"Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 hidrógenos reemplazados por sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfonilamino, arilo C₆, carboxilo, carboxil éster, ciano, alquinilo C₂-C₆, halo, hidroxilo, heteroarilo seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizinilo, triazina, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furanilo, en el que dichos sustituyentes se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el alquilo tiene de 1 a 3 de los grupos mencionados anteriormente. En otras realizaciones, el alquilo tiene de 1 a 2 de los grupos mencionados anteriormente.

"Alquilenos" se refiere a grupos hidrocarbilo alifático divalentes que tienen preferiblemente de 1 a 5 y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono que son de cadena lineal o ramificados. Este término se ilustra mediante grupos, tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), iso-propileno (-CH₂CH(CH₃)-) o (-CH(CH₃)CH₂-) y similares.

"Alquilenos sustituidos" se refiere a un grupo alquilenos que tiene de 1 a 3 hidrógenos reemplazados por sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, carboxil éster, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclicas,

heterocíclico sustituido, en el que dichos sustituyentes se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el alquileo tiene de 1 a 2 de los grupos mencionados anteriormente.

"Alcoxi" se refiere a los grupos -O-alquilo, -O-alqueno y -O-alquino, en el que el alquilo, alqueno y alquino son como se definen en el presente documento.

"Alcoxi sustituido" se refiere a los grupos -O-(alquilo sustituido), -O-(alqueno sustituido) y -O-(alquino sustituido), en el que el alquilo sustituido, alqueno sustituido y alquino sustituido son como se definen en el presente documento.

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, alqueno-C(O)-, alqueno sustituido-C(O)-, alquino-C(O)-, alquino sustituido-C(O)-cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, cicloalqueno-C(O)-, cicloalqueno sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O)-, heterocíclico-C(O)- y heterocíclico sustituido-C(O)-, en el que el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Acilo incluye el grupo "acetilo" CH₃C(O)-.

"Acilamino" se refiere a los grupos -NR²⁰C(O)alquilo, -NR²⁰C(O)alquilo sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalquilo, -NR²⁰C(O)cicloalquilo sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalqueno, -NR²⁰C(O)cicloalqueno sustituido, -NR²⁰C(O)alqueno, -NR²⁰C(O)alqueno sustituido, -NR²⁰C(O)alquino, -NR²⁰C(O)alquino sustituido, -NR²⁰C(O)arilo, -NR²⁰C(O)arilo sustituido, -NR²⁰C(O)heteroarilo, -NR²⁰C(O)heteroarilo sustituido, NR²⁰C(O)heterocíclico y -NR²⁰C(O)heterocíclico sustituido, en el que R²⁰ es hidrógeno o alquilo y en el que el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, alqueno-C(O)O-, alqueno sustituido-C(O)O-, alquino-C(O)O-, alquino sustituido-C(O)O-, aril-C(O)O-, aril sustituido-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil sustituido-C(O)O-, cicloalqueno-C(O)O-, cicloalqueno sustituido-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, heteroaril sustituido-C(O)O-, heterocíclico-C(O)O- y heterocíclico sustituido-C(O)O- en el que el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Amino" se refiere al grupo -NH₂.

"Amino sustituido" se refiere al grupo -NR²¹R²² donde R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclicas, heterocíclico sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alqueno, -SO₂-alqueno sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-cicloalqueno, -SO₂-cicloalqueno sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico y -SO₂-heterocíclico sustituido y en el que R²¹ y R²² se unen opcionalmente, junto con el enlace de nitrógeno de los mismos, para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que R²¹ y R²² no sean ambos hidrógeno y en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Cuando R²¹ es hidrógeno y R²² es alquilo, el grupo amino sustituido se denomina algunas veces en el presente documento como "alquilamino". Cuando R²¹ y R²² son alquilo, el grupo amino sustituido se denomina algunas veces en el presente documento como "dialquilamino". Cuando se hace referencia a un grupo amino monosustituido, se pretende que R²¹ o R²² sea hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a amino disustituido, se pretende que ninguno de R²¹ o R²² sea hidrógeno.

"Aminoacilo" se refiere al grupo -C(O)NR²¹R²² donde R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R²¹ y R²² se unen opcionalmente, junto con el enlace de nitrógeno de los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminotiocarbonilo" se refiere al grupo -C(S)NR²¹R²² donde R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido,

heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{21} y R^{22} se unen opcionalmente junto con los átomos enlazados a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Amidino" se refiere al grupo $-C(=NR^{20})R^{21}R^{22}$ donde R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y donde R^{21} y R^{22} se unen opcionalmente, junto con el enlace de nitrógeno de los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo, naftilo o antrilo) anillos condensados que pueden ser aromáticos o no (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares) con la condición de que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático. Algunos ejemplos representativos incluyen 1H-indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo (indanilo), 1,2-dihidronaftalenilo (tetralenilo), 1,4-dihidronaftalenilo (tetralenilo), 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), 9,10-dihidrofenantrenilo, 9H-fluorenilo, 4a,10-dihidroantraceno, 4a,9,9a,10-tetrahidroantraceno, fenantrenilo, antraceno, fenalenilo, etc. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo.

"Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que tienen de 1 a 5 hidrógenos reemplazados por sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalquenoiloxi, cicloalquenoiloxi sustituido, cicloalquenoiltio, cicloalquenoiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclicas, heterocíclico sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en el que dichos sustituyentes se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el arilo tiene de 1 a 3 de los grupos mencionados anteriormente. En otras realizaciones, el arilo tiene de 1 a 2 de los grupos mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, el grupo arilo que tiene múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) anillos condensados que pueden ser aromáticos o no (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y similares), el anillo condensado no aromático puede estar opcionalmente sustituido con oxo además de los sustituyentes definidos anteriormente.

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

"Ariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(arilo sustituido) donde el arilo sustituido es como se define en el presente documento.

"Ariltio" se refiere al grupo -S-arilo, donde el arilo es como se define en el presente documento.

"Ariltio sustituido" se refiere al grupo -S-(arilo sustituido), donde el arilo sustituido es como se define en el presente documento.

"Alqueno" se refiere a grupos hidrocarbilo insaturados monovalentes que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación. Tales grupos se ilustran mediante vinilo, alilo, but-3-en-1-ilo, y similares.

"Alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno que tienen de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalquenoiloxi, cicloalquenoiloxi sustituido, cicloalquenoiltio, cicloalquenoiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclicas, heterocíclico sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en el que dichos sustituyentes se definen

en el presente documento y con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo no esté unida a un átomo de carbono de vinilo (insaturado). En algunas realizaciones, el alquenilo tiene de 1 a 2 de los grupos mencionados anteriormente.

5 "Alquenileno" se refiere a grupos hidrocarbilo insaturados divalentes que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1-2 sitios de insaturación de vinilo (doble enlace). El término "alquenileno" abarca cualquiera y todas las combinaciones de isómeros *cis* y *trans* que surgen de la presencia de insaturación.

10 "Alquenileno sustituido" se refiere un grupo alquenileno divalente que tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, carboxil ésteres, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo no sea un átomo de carbono de vinilo. En
15 algunas realizaciones, el alquenileno tiene de 1 a 2 de los grupos mencionados anteriormente.

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

20 "Alquinilo sustituido" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclicas, heterocíclico sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido,
25 nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en el que dichos sustituyentes se definen en el presente documento y con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo no esté unida a un átomo de carbono acetilénico. En algunas realizaciones, el alquinilo tiene de 1 a 2 de los grupos mencionados anteriormente.

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

35 "Carboxil éster" o "carboxi éster" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alquenilo, -C(O)O-alquenilo sustituido, -C(O)O-alquinilo, -C(O)O-alquinilo sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-cicloalquenilo, -C(O)O-cicloalquenilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterocíclico y -C(O)O-heterocíclico sustituido en el que el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

45 "(Carboxil éster)amino" se refiere al grupo -NR-C(O)O-alquilo, -NR-C(O)O-alquilo sustituido, -NR-C(O)O-alquenilo, -NR-C(O)O-alquenilo sustituido, -NR-C(O)O-alquinilo, -NR-C(O)O-alquinilo sustituido, -NR-C(O)O-arilo, -NR-C(O)O-arilo sustituido, -NR-C(O)O-cicloalquilo, -NR-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -NR-C(O)O-cicloalquenilo, -NR-C(O)O-cicloalquenilo sustituido, -NR-C(O)O-heteroarilo, -NR-C(O)O-heteroarilo sustituido, -NR-C(O)O-heterocíclico y -NR-C(O)O-heterocíclico sustituido, en el que R es alquilo o hidrógeno y alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido,
50 arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"(Carboxil éster)oxi" se refiere al grupo -O-C(O)O-alquilo, -O-C(O)O-alquilo sustituido, -O-C(O)O-alquenilo, -O-C(O)O-alquenilo sustituido, -O-C(O)O-alquinilo, -O-C(O)O-alquinilo sustituido, -O-C(O)O-arilo, -O-C(O)O-arilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquilo, -O-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquenilo, -O-C(O)O-cicloalquenilo sustituido, -O-C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterocíclico y -O-C(O)O-heterocíclico sustituido, en el que el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

60 "Éster de carbonato" se refiere a los grupos -OC(O)O-alquilo, -OC(O)O-alquilo sustituido, -OC(O)O-alquenilo, -OC(O)O-alquenilo sustituido, -OC(O)O-alquinilo, -OC(O)O-alquinilo sustituido, -OC(O)O-arilo, -OC(O)O-arilo sustituido, -OC(O)O-cicloalquilo, -OC(O)O-cicloalquilo sustituido, -OC(O)O-cicloalquenilo, -OC(O)O-cicloalquenilo sustituido, -OC(O)O-heteroarilo, -OC(O)O-heteroarilo sustituido, -OC(O)O-heterocíclico y -OC(O)O-heterocíclico sustituido, en el que el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido,
65

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Ciano" se refiere al grupo -CN.

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

10 "Cicloalquenilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos individuales o múltiples y que tienen al menos una insaturación de anillo $>C=C<$ y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación de anillo $>C=C<$.

15 "Cicloalquilo sustituido" y "cicloalquenilo sustituido" se refieren a un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, tioxo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclicas, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en el que dichos sustituyentes se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el cicloalquilo o cicloalquenilo tiene de 25 1 a 3 de los grupos mencionados anteriormente.

"Cicloalcoxi" se refiere a -O-cicloalquilo.

30 "Cicloalcoxi sustituido" se refiere a -O-(cicloalquilo sustituido).

"Cicloalquiltio" se refiere a -S-cicloalquilo.

35 "Cicloalquiltio sustituido" se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido).

"Cicloalqueniloxi" se refiere a -O-cicloalquenilo.

"Cicloalqueniloxi sustituido" se refiere a -O-(cicloalquenilo sustituido).

40 "Cicloalqueniltio" se refiere a -S-cicloalquenilo.

"Cicloalqueniltio sustituido" se refiere a -S-(cicloalquenilo sustituido).

45 "Guanidino" se refiere al grupo $-NHC(=NH)NH_2$.

"Guanidino sustituido" se refiere a $-NRC(=NR)N(R)_2$ donde cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y dos grupos R unidos a un átomo de nitrógeno de guanidino común se unen opcionalmente junto con el enlace de nitrógeno de los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que al menos un R no sea hidrógeno, y en el que dichos sustituyentes son como se definen en el presente documento.

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

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

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 5 a 15 átomos en el anillo incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Tales grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridinilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo o benzotienilo) en el que 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 átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido ($N\rightarrow O$), sulfínilo o sulfonilo. En realizaciones preferidas, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros, prefiriéndose particularmente heteroarilo de 5-10 miembros. Los heteroarilos preferidos incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizínilo, triazina, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furanilo.

65

5 "Heteroarilo sustituido" se refiere unos grupos heteroarilo que están sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en el mismo grupo de sustituyentes definidos para un arilo sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene de 1 a 3 de los grupos mencionados anteriormente. En otras realizaciones, el heteroarilo tiene de 1 a 2 de los grupos mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo que tiene múltiples anillos condensados cuyos anillos condensados pueden ser aromáticos o no, el anillo condensado no aromático puede estar opcionalmente sustituido con oxo además del mismo grupo de sustituyentes definidos para arilo sustituido.

10 "Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

"Heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heteroarilo sustituido).

"Heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo.

15 "Heteroariltio sustituido" se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido).

20 "Heterociclo" o "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo saturado o insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas de anillo condensados, puenteados o espiro, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo, en el que, en sistemas de anillo condensados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo, con la condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En una realización, el átomo o átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proporcionar los restos N-óxido, sulfínico, sulfónico.

25 "Heterocíclico sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" o "heterociclilo sustituido" se refiere a grupos heterociclilo que están sustituidos con de 1 a 5 de los mismos sustituyentes que los definidos para cicloalquilo sustituido. En algunas realizaciones, el heterociclilo tiene de 1 a 3 de los grupos mencionados anteriormente.

30 "Heterocicliloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

"Heterocicliloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heterociclilo sustituido).

"Heterociciltio" se refiere al grupo -S-heterociclilo.

35 "Heterociciltio sustituido" se refiere al grupo -S-(heterociclilo sustituido).

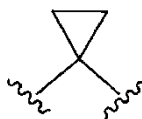
40 Los ejemplos de heterociclo y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, acridina, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, 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 denominado tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranoilo y similares.

45 Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de acridina, azetidina, benzoimidazol, benzoisoxazol, benzo[b]tiofeno, benzodioxol, benzodioxano, benzofurano, benzopirona, benzotiadiazol, benzotiazol, benzotriazol, benzoxazina, benzoxazol, benzoxazolina, carbazol, carbolina, β -carbolina, cromano, cromeno, cinnolina, dihidroindol, 1,1-dioxotiomorfolinilo, furano, imidazol, imidazolidina, imidazolina, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, morfolinilo, naftilpiridina, naftiridina, oxadiazol, oxazol, pirimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, ftalazina, ftalimida, piperazina, piperidina, pteridina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidona, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tetrahidrofuranoilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiazolidina, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), tiofeno, triazol, xanteno y similares, así como los diversos isómeros hidro de los mismos.

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

60 "Oxo" se refiere al átomo (=O).

"Espirocicloalquilo" se refiere a grupos cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen un anillo cicloalquilo con una unión espiro (la unión formada por un puente de alqueno o alqueno sustituido, en el que ambos extremos se unen a un solo átomo en una cadena o parte de otro sistema de anillo) como se ilustra mediante la siguiente estructura:



5 "Sulfonilo" se refiere al grupo -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alqueno, -SO₂-alqueno sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-cicloalqueno, -SO₂-cicloalqueno sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico, -SO₂-heterocíclico sustituido, en el que el
10

15 "Sulfoniloxi" se refiere al grupo -OSO₂-alquilo, -OSO₂-alquilo sustituido, -OSO₂-alqueno, -OSO₂-alqueno sustituido, -OSO₂-cicloalquilo, -OSO₂-cicloalquilo sustituido, -OSO₂-cicloalqueno, -OSO₂-cicloalqueno sustituido, -OSO₂-arilo, -OSO₂-arilo sustituido, -OSO₂-heteroarilo, -OSO₂-heteroarilo sustituido, -OSO₂-heterocíclico, -OSO₂-heterocíclico sustituido, en el que el
20

25 "Tioacilo" se refiere a los grupos H-C(S)-, alquil-C(S)-, alquil sustituido-C(S)-, alquenoil-C(S)-, alquenoil sustituido-C(S)-, alquinoil-C(S)-, alquinoil sustituido-C(S)-, cicloalquil-C(S)-, cicloalquil sustituido-C(S)-, cicloalquenoil-C(S)-, cicloalquenoil sustituido-C(S)-, aril-C(S)-, aril sustituido-C(S)-, heteroaril-C(S)-, heteroaril sustituido-C(S)-, heterocíclico-C(S)- y heterocíclico sustituido-C(S)-, en el que el alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

30 "Tiol" se refiere al grupo -SH.

"Tioxo" se refiere al átomo (=S).

35 "Alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo, en el que el alquilo es como se define en el presente documento.

"Sililo" se refiere al grupo -SiH₃. "Trialkilsililo" se refiere al grupo -SiR₃, en el que cada R es independientemente alquilo o alquilo sustituido.

40 "Alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-(alquilo sustituido) en el que el alquilo sustituido es como se define en el presente documento.

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

50 "Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula que se diferencian en la posición de un protón, tal como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo, que contienen un átomo de anillo unido a un resto -NH- de anillo y un resto =N- de anillo, tal como pirazoles, imidazoles, benzoimidazoles, triazoles y tetrazoles.

55 "Paciente" se refiere a seres humanos y a animales no humanos.

60 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, donde las sales se derivan de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la materia e incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalkilamonio, y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

65 "Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto de 2,4-pirimidinadiazamina activo (fármaco) que puede requerir una transformación en las condiciones de uso, tal como dentro del cuerpo, para liberar el fármaco 2,4-pirimidinadiazamina activo. Frecuentemente, los profármacos están, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos se obtienen, de forma típica, enmascarando uno o más grupos funcionales de un fármaco de 2,4-pirimidinadiazamina activo supuestamente necesarios en parte para la actividad de un progrupo (que se define más adelante) para formar un proresto que experimenta una transformación, tal como una escisión, en las condiciones especificadas de uso para liberar el grupo funcional y, por tanto, el fármaco de 2,4-pirimidinadiazamina activo. La escisión del proresto puede suceder de forma espontánea, tal como mediante una reacción de hidrólisis, o se puede catalizar o inducir por otro agente, tal como mediante una

enzima, mediante la luz, mediante un ácido o base, o mediante un cambio o exposición a un parámetro físico o ambiental, como un cambio de 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 se puede suministrar de forma exógena.

5 "Progrupo" se refiere a un tipo de grupo protector que, cuando se utiliza para enmascarar un grupo funcional dentro de un fármaco de 2,4-pirimidinadiazina activo para formar un proresto, convierte el fármaco en un profármaco. Los progrupos suelen estar unidos al grupo funcional del fármaco mediante enlaces que se pueden escindir en condiciones de uso específicas. Por tanto, un progrupo es aquella porción de un proresto que se escinde para liberar el grupo funcional en las condiciones especificadas de uso. A modo de ejemplo específico, un proresto amida de la fórmula -NH-C(O)CH_3 comprende el progrupo -C(O)CH_3 . Incluso más específicamente, uno o más grupos sulfonamida de un compuesto de 2,4-pirimidinadiazina de la invención protegidos por un grupo acilo para dar $\text{-SO}_2\text{N(H)C(O)CH}_3$ y similares.

15 "Cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad especificado o uno o más de sus síntomas para prevenir la aparición de la enfermedad o el trastorno. En referencia a los trastornos tumorigénicos proliferativos, una cantidad terapéuticamente o farmacéuticamente eficaz comprende una cantidad suficiente para, entre otras cosas, hacer que el tumor se encoja o disminuya la velocidad de crecimiento del tumor.

20 "Solvato" se refiere a un compuesto formado mediante combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico o inorgánico. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, agua, etc.

25 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 "arilalquilocabonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

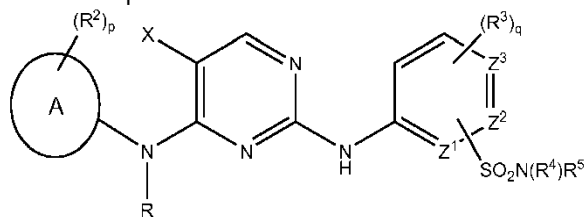
30 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llegó definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a los mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que está en sí mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, que está adicionalmente sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no se pretenden incluir en el presente documento. En tales casos, el número máximo de tales sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos se limitan a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

35 De forma análoga, se entiende que las definiciones anteriores no están destinadas a incluir patrones de sustitución inadmisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Tales patrones de sustitución inadmisibles se reconocen fácilmente por una persona que tiene una habilidad habitual en la técnica.

40 C. Compuestos de la invención

La presente invención, tal como se define específicamente en el presente documento, proporciona novedosos compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida, y tales compuestos para su uso en el tratamiento de dolencias que se dirigen a la ruta JAK o a la inhibición de quinasas JAK, especialmente JAK3, que puedan ser terapéuticamente útiles. Estas dolencias incluyen, pero sin limitación, enfermedades y trastornos debilitantes y fatales que afectan a niños y adultos, por ejemplo, enfermedades oncológicas, tal como leucemia, incluyendo por ejemplo, leucemia infantil, linfoma, dolencias autoinmunitarias, tales como rechazo del trasplante, y el resto de dolencias descritas en el presente documento. Dada la gravedad y el sufrimiento causado por estas dolencias, es fundamental que se desarrollen nuevos tratamientos para tratar estas dolencias. Los profármacos de los compuestos, los métodos para fabricar los compuestos y los métodos para usar estos compuestos también se describen en el presente documento.

50 La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula III:



III

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A, X, R, R^c, R^s, R⁴, R⁵, Z¹, Z², Z³, p y q son como se han definido anteriormente, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos como se define en la reivindicación 1.

Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida descritos en el presente documento pueden incluir grupos funcionales que pueden estar enmascarados con progrupos para crear profármacos. Tales profármacos son habitualmente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en sus formas de fármaco activas. En efecto, muchos de los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida descritos en esta invención incluyen prorrotesos que son hidrolizables o de otro modo escindibles en las condiciones de uso. Por ejemplo, los grupos éster experimentan comúnmente hidrólisis catalizada por ácido para producir el ácido carboxílico precursor cuando se expone a las condiciones ácidas del estómago o hidrólisis catalizada por base cuando se expone a las condiciones básicas del intestino o la sangre. Por tanto, cuando se administran a un sujeto por vía oral, los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida que incluyen restos de éster pueden considerarse profármacos de sus ácidos carboxílicos correspondientes, independientemente de si la forma de éster es farmacológicamente activa.

El mecanismo por el cual el progrupo o progrupos se metabolizan no es crítico, y puede provocarse por, por ejemplo, hidrólisis en las condiciones ácidas del estómago, como se ha descrito anteriormente, y/o mediante enzimas presentes en el tracto digestivo y/o tejidos u órganos del cuerpo. En efecto, el progrupo o progrupos pueden seleccionarse para metabolizarse en un sitio particular dentro del cuerpo. Por ejemplo, muchos ésteres se escinden en las condiciones ácidas encontradas en el estómago. Los profármacos diseñados para escindirse químicamente en el estómago para dar la pirimidindiamina 2,4-sustituida activa, pueden emplear grupos, incluyendo tales ésteres. Como alternativa, los progrupos pueden diseñarse para que se metabolizan en presencia de enzimas, tales como estererasas, amidasas, lipolasas, fosfatasas, incluyendo ATPasas y cinasa, etc. Los progrupos, incluyendo engarces capaces de metabolizarse *in vivo* son bien conocidos e incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, éteres, tioéteres, sililéteres, sililtioéteres, ésteres, tioésteres, carbonatos, tiocarbonatos, carbamatos, tiocarbamatos, ureas, tioureas, carboxamidas, etc. En algunos casos, puede seleccionarse un grupo "precursor" que se oxida mediante enzimas oxidativas, tales como, por ejemplo, citocromo P450 del hígado, para dar un grupo metabolizable.

En los profármacos, cualquier resto funcional disponible puede enmascararse con un progrupo para producir un profármaco. Los grupos funcionales dentro de los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida que pueden esmascararse con progrupos para su inclusión en un prorroteso incluyen, pero sin limitación, aminas (primarias y secundarias), hidroxilos, sulfanilos (tioles), carboxilos, etc. Una amplia diversidad de progrupos, así como los prorrotesos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en compuestos de 2,4-pirimidindiamina activa para producir profármacos es bien conocida en la técnica. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede enmascararse en forma de un sulfonato, éster o prorroteso de carbonato, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional de amino puede enmascararse en forma de una amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o prorroteso de sulfenilo, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo puede enmascararse en forma de un éster (incluyendo silil ésteres y tioésteres), amida o prorroteso de hidrazida, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus prorrotesos respectivos serán evidentes para los expertos en la materia. Todos estos progrupos, solos o en combinación, pueden incluirse en los profármacos.

El progrupo o 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 un átomo de nitrógeno primario o secundario incluido en un sustituyente en el compuesto de 2,4-pirimidindiamina.

Los profármacos descritos en el presente documento pueden ser compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida que están sustituidos en el nitrógeno N4 del resto de 2,4-pirimidindiamina con un anillo bicíclico que contiene nitrógeno, sustituido o sin sustituir, que incluye al menos un progrupo en uno o más de: el átomo o átomos de nitrógeno del anillo bicíclico, el nitrógeno N2 del resto de 2,4-pirimidindiamina y/o el nitrógeno N4 del resto de 2,4-pirimidindiamina.

Como se ha indicado anteriormente, la identidad del progrupo no es crítica, 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 mediante enzimas encontradas *in vivo*, para producir el grupo biológicamente activo, por ejemplo, las pirimidindiaminas 2,4-sustituidas como se describen en el presente documento. Por tanto, el técnico experto apreciará que el progrupo puede comprender virtualmente cualquier grupo protector de hidroxilo, amina o tiol conocido o descubierto más tarde. Los ejemplos no limitantes de grupos protectores adecuados pueden encontrarse, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 (especialmente páginas 10-142 (alcoholes, 277-308 (tioles) y 309-405 (aminas)).

Adicionalmente, la identidad del uno o más progrupos también se puede seleccionar para transmitir al profármaco características deseables. Por ejemplo, se pueden usar grupos lipófilos para disminuir la solubilidad en agua y los grupos hidrófilos se pueden para aumentar la solubilidad en agua. De este modo, se pueden obtener profármacos específicamente adaptados a modos de administración seleccionados. El profármaco también se puede diseñar para transmitir 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), administración selectiva del tejido, enriquecimiento pasivo en tejidos diana, transportadores específicos de direccionamiento, etc. Los grupos que pueden transmitir profármacos con estas características son bien conocidos y

se describen, por ejemplo, en Etmayer et al., 2004, J. Med. Chem. 47(10):2393-2404. Todos los diferentes grupos descritos en estas referencias se pueden utilizar en los profármacos descritos en el presente documento.

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

15 La idoneidad de cualquier profármaco concreto para un modo de administración deseado se puede confirmar en ensayos bioquímicos. Por ejemplo, si un profármaco se va a administrar mediante inyección en un tejido u órgano concreto, y las identidades de la una o más enzimas diferentes expresadas en el tejido u órgano son conocidas, el profármaco concreto se puede someter a ensayo de su metabolismo en ensayos bioquímicos con la una o más enzimas aisladas. Como alternativa, el profármaco particular se puede someter a ensayo de su metabolismo para el compuesto de pirimidinadiazina 2,4-sustituida activo con extractos de tejido y/u órgano. El uso de extractos de tejidos y/u órganos puede ser especialmente cómodo cuando la(s) identidad(es) de las enzimas expresada en los tejidos u órganos diana son desconocidas, o en los casos en que las enzimas aisladas no están fácilmente disponibles. Los expertos en la materia podrán seleccionar fácilmente profármacos que tengan propiedades metabólicas (como cinética) adecuada para aplicaciones particulares usando dichos ensayos *in vitro*. Por supuesto, los profármacos específicos también se podrían someter a ensayo de su metabolismo en modelos animales *in vitro*.

25 Numerosas referencias enseñan el uso y la síntesis de profármacos, incluyendo, por ejemplo, Etmayer *et al.*, *ibid* y Bungeard et al., (1989) J. Med. Chem. 32(12): 2503-2507. Además, la preparación y el uso de profármacos en 2,4-pirimidinadiazinas se enseña específicamente en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 60/654.620, presentada el 18 de febrero de 2005, titulada "Pirimidinadiazina Prodrugs and their Uses".

30 Alguien con una habilidad habitual en la técnica 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 el fenómeno de tautomerismo, isomerismo conformacional, isomerismo geométrico y/o isomerismo óptico. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden incluir uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y como consecuencia pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros y diastereómeros y mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas. A modo de otro ejemplo, los compuestos de la invención pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol, la forma ceto y mezclas de los mismos. Como los diversos nombres de compuesto, las fórmulas y dibujos de compuestos dentro de la memoria descriptiva y las reivindicaciones puede representar únicamente una de las formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas o isoméricas geométricas posibles, debe entenderse que la invención abarca cualquiera de las formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas y/o isoméricas geométricas 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. Los atropisómeros son estereoisómeros resultantes de la rotación impedida en torno a enlaces simples donde la barrera para rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de los conformeros (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley & Sons: Nueva York, 1994; Capítulo 14). El atropisomerismo es significativo porque este introduce un elemento de quiralidad en ausencia de átomos estereogénicos. La invención pretende abarcar atropisómeros, por ejemplo en casos de rotación limitada en torno a enlaces entre la estructura de núcleo de 2,4-pirimidinadiazina y grupos unidos a la misma o, por ejemplo, en torno a enlaces entre el anillo A o el anillo que porta Z¹⁻³ y los grupos respectivos unidos a los mismos. Se pretende que los compuestos abarcados en el presente documento sean, con la excepción de formas de isomerismo, químicamente estables y capaces de aislarse.

50 Dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes, los compuestos de 2,4-pirimidinadiazina de la invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales pueden obtenerse a partir de ácidos o bases, como es bien sabido en la técnica.

55 En general, son sales farmacéuticamente aceptables aquellas sales que conservan sustancialmente una o más de las actividades farmacológicas deseadas del compuesto precursor y que son adecuadas para su administración a seres humanos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácidos hidrácidos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos adecuados para formar sales de adición de ácidos 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-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfónicos (por ejemplo, ácido

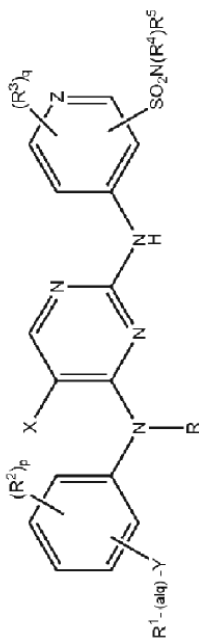
5 metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, etc.), ácidos arilsulfónicos (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, etc.), ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor está reemplazado 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, amoníaco, etc.).

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

15 En otra realización, la invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre las Tablas I-X.

TABLA I



N.º	R ¹	-alk-Y-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-1	3-NC-	-CH ₂ -O-	4,5-di-OMe	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-2	3-NC-	-CH ₂ -O-	4,5-di-OMe	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-3	3-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-4	3-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-5	3-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Me-piperazin-1-ilo)
I-6	3-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ (4-Me-piperazin-1-ilo)
I-7	3-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂
I-8	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-iPr	3-SO ₂ NH ₂
I-9	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-ilo)	3-SO ₂ NH ₂
I-10	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-ilo)	3-SO ₂ NH ₂
I-11	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-12	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-13	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Br	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-14	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Br	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-15	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Me ₃ SiC≡C-	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-16	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-17	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-18	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ (4-Me-piperazin-1-ilo)
I-19	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Me-piperazin-1-ilo)
I-20	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-21	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-22	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-23	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-24	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-25	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-26	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-27	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-28	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	3-Ome	4-SO ₂ NH ₂
I-29	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂
I-30	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-31	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-32	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-di-Me	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂
I-33	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂

TABLA I

N.º	R ¹ -	-alk-Y-	(R ²) _b	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ N ^r R ^s
I-34	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-35	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-36	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Me
I-37	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)j-Pr
I-38	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-(N(Na)C(O)Me)
I-39	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-(N(Na)C(O)j-Pr)
I-40	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ (4-Me-piperazin-1-ilo)
I-41	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-42	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-43	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-44	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-45	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-46	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-47	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-48	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-49	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ N(Na)C(O)Et
I-50	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-CH ₂ OH	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-51	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-CH ₂ OH	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-52	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-(1-cianometil-(1H)-pirazol-3-il)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-53	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-(1-cianometil-(1H)-pirazol-3-il)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-54	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-(1-cianometil-(1H)-pirazol-3-il)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-55	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	N	-	2-SO ₂ NH ₂
I-56	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Ome	3-SO ₂ NH ₂
I-57	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-58	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-59	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-60	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-61	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-62	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-63	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-64	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂

TABLA I

N.º	R ¹ -	-alq-Y-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _a	SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
I-65	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-66	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-67	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-68	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-69	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-70	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	3-Ome	4-SO ₂ NH ₂
I-71	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-72	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-73	4-NC-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-74	4-NC-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-75	4-NC-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-76	4-NC-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-77	4-NC-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂
I-78	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-79	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-80	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-81	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-82	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-83	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-84	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-MeO	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-85	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-MeO	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-86	4-NC-	-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-87	4-NC-	CH ₂ C(O)N(CH ₃)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-88	3-NH ₂ C(O)-	CH ₂ C(O)N(CH ₃)-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-89	3-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Me-piperazin-1-ilo)
I-90	3-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-91	3-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-92	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-93	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-94	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-95	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-96	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

TABLA I

N.º	R ¹	-alg-Y-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-97	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-98	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-99	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-100	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-101	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-102	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-103	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-104	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-105	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-106	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-CH ₂ OH	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-107	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-CH ₂ OH	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-108	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-109	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-110	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-111	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-112	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Me-piperazin-1-ilo)
I-113	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-114	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-115	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-116	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-117	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-118	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-119	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-120	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-121	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-122	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-123	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-124	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3,5-di-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-125	4-NH ₂ C(O)-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-126	4-NH ₂ C(O)-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-127	4-NH ₂ C(O)-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-128	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-129	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-130	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

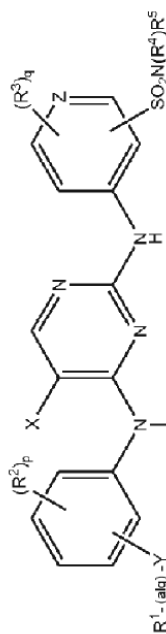


TABLE I

N.º	R ¹ -	-alk-Y-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-131	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	SO ₂ NH ₂
I-132	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-133	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-134	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-135	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-136	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-137	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-138	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-139	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-140	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-141	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-142	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-143	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-144	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-145	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-146	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-147	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-148	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-149	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-150	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-151	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-152	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-153	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-154	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-155	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-156	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-157	4- CH ₂ =CHCH ₂ NHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-158	4- CH ₂ =CHCH ₂ NHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-159	4- CH ₂ =CHCH ₂ NHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-160	4-piridin-2-il-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-161	4-piridin-2-il-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe

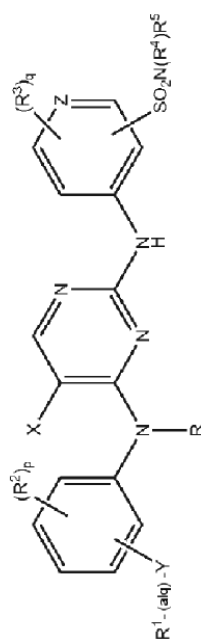


TABLA I

N°	R ¹	-alg-Y-	(R ²) _p	R	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-162	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-163	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-164	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	N	-	2-SO ₂ NH ₂
I-165	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-166	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-167	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	3-Me	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-168	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	3-Me	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-169	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	3-F	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-170	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	3-Me	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-171	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-172	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	3-F	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-173	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	3-F	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-174	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-175	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-176	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	3-Me	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-177	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	3-F	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-178	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-179	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-180	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-181	4-piridin-2-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-182	3-piridin-3-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-183	3-piridin-3-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-184	3-piridin-3-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-185	3-piridin-3-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-186	3-piridin-3-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-187	3-piridin-3-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-188	4-piridin-3-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-189	4-piridin-3-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-190	4-piridin-3-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-191	4-piridin-3-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-192	4-piridin-3-il	-CH ₂ -S-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-193	4-piridin-4-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-194	4-piridin-4-il	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-195	4-piridin-4-il	-CH ₂ -O-	4-Me	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHMe

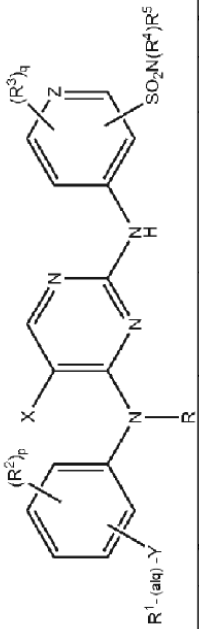


TABLE I

N.º	R ¹ -	-alq-Y-	(R ⁵) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁵
I-196	4-piridin-4-il-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-197	4-(3-metil-(1H)-pirazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-198	4-(1,3-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-199	4-(1-bencil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-200	4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-201	4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-202	4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-203	3-morfolin-1-il-	-CH ₂ CH ₂ -O-	4-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-204	3-morfolin-1-il-	-CH ₂ CH ₂ -O-	4-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-205	4-morfolin-1-il-	-CH ₂ CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-206	4-morfolin-1-il-	-CH ₂ CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-207	4-morfolin-1-il-	-CH ₂ CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ -(morfolin-1-il)
I-208	3-morfolin-1-il-C(O)-	-CH ₂ -O-	4-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-209	3-morfolin-1-il-C(O)-	-CH ₂ -O-	4-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-210	4-morfolin-1-il-C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-211	4-morfolin-1-il-C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-212	4-morfolin-1-il-C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-213	4-CH ₃ OC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-214	3-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-215	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(CH ₂ C(O)OMe
I-216	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	5-Cl+4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-217	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-218	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-219	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-220	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-221	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-222	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-223	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	5-Cl+4-Me	3-SO ₂ NH ₂

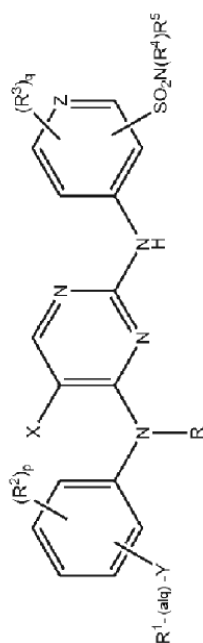
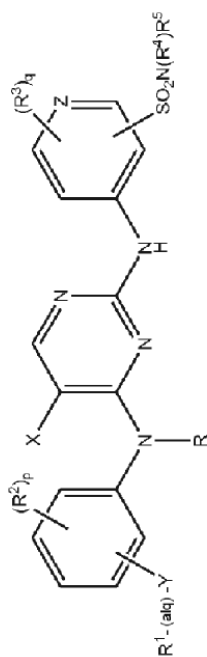


TABLE I




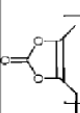
N.º	R ¹ -	-alg-Y-	(R ²) _p	R	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-224	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-225	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	Me	Me	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-226	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-F	Me	Me	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-227	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	CH ₂ CO ₂ Me	Me	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-228	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-229	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)j-Pr
I-230	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-231	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-232	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Me
I-233	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-234	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-235	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-236	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-237	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-238	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-239	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-240	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-241	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(CH ₂) ₂ NEt ₂
I-242	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-243	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Me
I-244	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(CH ₂) ₂ NEt ₂
I-245	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NHC(CH ₂) ₂ NEt ₂
I-246	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NHC(CH ₂) ₂ NEt ₂
I-247	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NHC(CH ₂) ₂ NEt ₂
I-248	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ -NH- 
									3-SO ₂ - 

TABLA I

N.º	R ¹ -	-alg-Y-	(R ²) _p	R	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-249	4-(5-metiloxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ -
I-250	4-(5-metiloxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ -
I-251	4-(5-metiloxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-il)	3-SO ₂ NH ₂
I-252	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-253	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-254	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-255	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-256	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-257	3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ -
I-258	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-259	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-260	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-261	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-262	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-263	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂

TABLA I

R¹-(aq)-Y

N.º	R ¹	-alg-Y-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _z	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-264	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-265	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Cl-3-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-266	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-267	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-268	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-269	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	Me	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-270	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	Me	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-271	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	6-Ome	H	F	C	-	3-SO ₂ NEt ₂
I-272	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ -piperidin-1-ilo
I-273	4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ N(Na)C(O)Et
I-274	4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Me-piperazin-1-ilo)
I-275	4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-276	4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-277	4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-278	4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-279	4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-280	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-281	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-282	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe

TABLA I

N.º	R ¹ -	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-283	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-284	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-285	4-(2-Me-tiazol-4-il)-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂

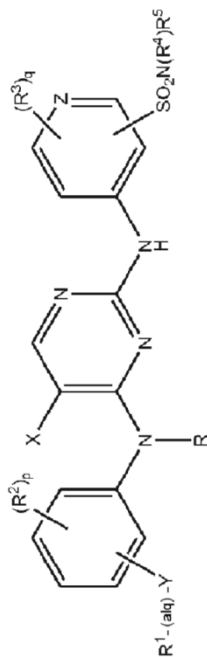
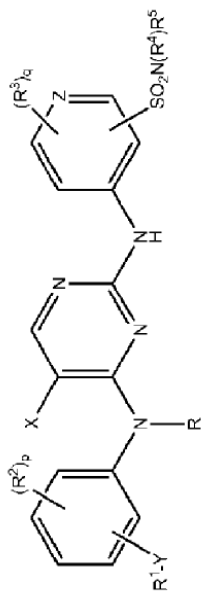


TABLA II



N.º	R ¹ -	-Y-	(R ²) _p	R	(R ³) _q	Z	X	(R ⁴) _q	SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
II-1	3-(N-Me-piperidin-3-il)-	-O-	H	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-2	3-(N-Me-piperidin-4-il)-	-O-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-3	4-(N-Me-piperidin-3-il)-	-O-	3-Cl	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-4	4-(N-Me-piperidin-3-il)-	-O-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-5	4-(N-Me-piperidin-4-il)-	-O-	3-Me	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-6	4-(N-Me-piperidin-4-il)-	-O-	3-CF ₃	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-7	4-(N-Me-piperidin-4-il)-	-O-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-8	4-(N-Me-piperidin-4-il)-	-O-	3-Cl	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-9	4-(N-Me-pirrolidin-3-il)-	-O-	-	H	-	C	F	-	3-SO ₂ NH ₂
II-10	4-(N-Me-pirrolidin-3-il)-	-O-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-11	4-(piridin-3-il)-	-O-	-	H	-	C	F	-	3-SO ₂ NH ₂
II-12	4-(piridin-3-il)-	-O-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-13	4-(piridin-3-il)-	-O-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NHMe
II-14	4-(piridin-3-il)-	-O-	-	H	-	C	F	-	4-SO ₂ NHMe
II-15	4-(piridin-3-il)-	-O-	-	H	3-SO ₂ NH ₂	C	F	3-SO ₂ NH ₂	4-SO ₂ NH ₂
II-16	4-(piridin-4-il)-	-O-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-17	4-(piridin-4-il)-	-O-	-	H	-	C	F	-	3-SO ₂ NH ₂
II-18	4-(piridin-4-il)-	-O-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NHMe
II-19	4-(1-metil-(1H)-pirazol-3-il)-	-NHC(O)-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-20	4-(2-etil-(2H)-pirazol-3-il)-	-NHC(O)-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-21	4-(2-metil-(2H)-pirazol-3-il)-	-NHC(O)-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-22	4-(pirazol-(2H)-3-il)-	-NHC(O)-	-	H	4-Me	C	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

TABLA III

N.º	R ¹	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
III-1	4-NC-	-alq-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-2	4-NC-	-CH ₂ -	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
III-3	4-NC-	-CH ₂ -	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-4	4-NC-	-CH ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-5	4-NC-	-CH ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Me-piperazin-1-il)
III-6	4-NC-	-CH ₂ -	H	F	C	-	4-SO ₂ (4-Me-piperazin-1-il)
III-7	4-NC-	-CH ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-8	4-NC-	-CH ₂ -	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-9	4-NC-	-CH ₂ -	H	F	C	3-Ome	4-SO ₂ NH ₂
III-10	4-NC-	-CH ₂ -	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
III-11	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-12	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	Me	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-13	4-NC-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-14	4-NC-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-15	4-NC-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-16	4-NC-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
III-17	4-NC-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-18	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-19	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-20	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-21	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-22	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-23	3-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-24	3-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-25	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-26	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-27	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-28	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
III-29	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
III-30	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-31	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-32	4-NH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂

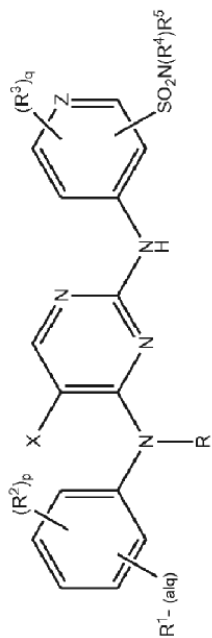
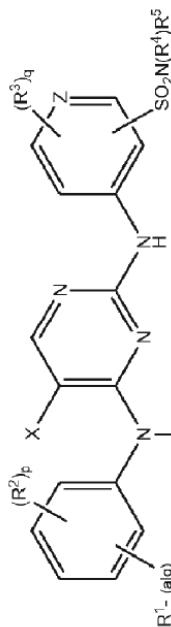


TABLE III



N.º	R ¹ -	-alc-	(R ²) _b	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
III-33	4-NH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-34	4-NH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-35	4-CH ₃ CH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-36	4-CH ₃ CH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-37	4-CH ₃ CH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-38	3-ciclopropil-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-39	3-ciclopropil-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-40	3-ciclopropil-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-41	4-ciclopropil-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-42	4-ciclopropil-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-43	4-ciclopropil-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-44	4-CH ₂ =CHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-45	4-CH ₂ =CHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-46	4-CH ₂ =CHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-47	4-H ₂ NC(O)-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-48	4-H ₂ NC(O)-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-49	4-H ₂ NC(O)-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-50	4-(1-metil-(2H)-pirazol-3-il)-NHC(O)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-51	4-(2-etil-(2H)-pirazol-3)-NHC(O)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-52	4-(2-etil-(2H)-pirazol-3)-NHC(O)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-53	4-NH ₂ C(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-54	4-NH ₂ C(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-55	4-NH ₂ C(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-56	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-57	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-58	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-59	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-60	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-61	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-62	fenil	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

TABLA III

N.º	R ¹	(R ²) _a	(R ³) _b	R	X	Z	(R ³) _d	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
III-63	fenil	-alq-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-64	fenil	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-65	fenil	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-66	4-piridin-4-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Ome	3-SO ₂ NH ₂
III-67	4-piridin-4-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
III-68	4-piridin-4-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
III-69	4-piridin-4-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ N(Na)C(O)Et
III-70	4-piridin-4-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-71	4-piridin-4-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-72	4-piridin-4-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
III-73	4-piridin-4-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-74	4-piridin-4-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-75	4-piridin-4-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-76	4-piridin-4-il-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-77	4-piridin-4-il-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-78	4-piridin-4-il-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-79	4-piridin-4-il-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-80	4-(N-hidroxi-piridin-4-il)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
III-81	4-imidazol-1-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-82	4-imidazol-1-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-83	4-imidazol-1-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-84	4-imidazol-1-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂
III-85	4-imidazol-1-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-86	4-imidazol-1-il-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-87	4-imidazol-1-il-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-88	4-imidazol-1-il-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-89	4-imidazol-1-il-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-90	4-imidazol-1-il-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-91	4-(2-metil-imidazol-1-il)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-92	4-(2-metil-imidazol-1-il)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-93	4-(2-metil-imidazol-1-il)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-94	4-(2-metil-imidazol-1-il)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

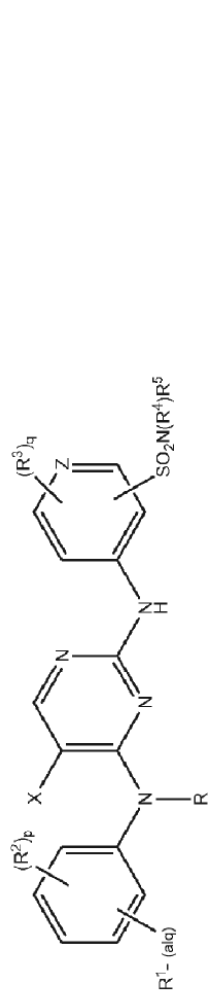
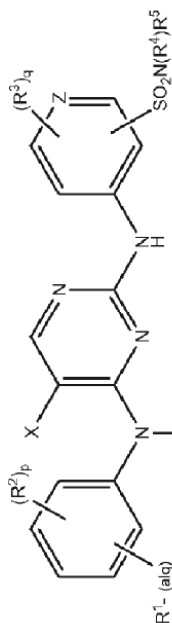
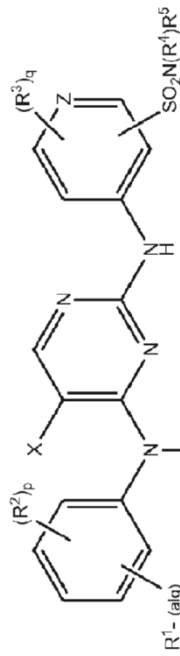


TABLA III



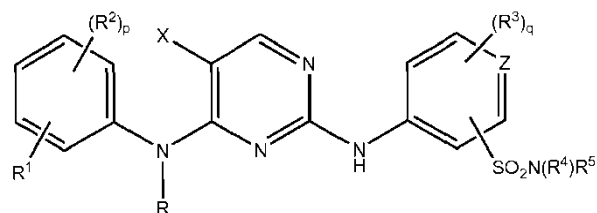
N.º	R ¹ -	-alq--	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁵ R ⁶
III-95	4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-96	4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-97	4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-98	4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-99	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-100	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-101	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-102	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-103	4-morfolin-1-yl-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-104	4-morfolin-1-yl-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-105	4-morfolin-1-yl-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Ome	3-SO ₂ NH ₂
III-106	4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-107	4-(tiomorfolin-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-108	4-(tiomorfolin-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-109	4-(tiomorfolin-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Ome	3-SO ₂ NH ₂
III-110	4-(S,S-dioxi-tiomorfolin-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-111	4-(S,S-dioxi-tiomorfolin-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-112	4-(S,S-dioxi-tiomorfolin-1-yl)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Ome	3-SO ₂ NH ₂
III-113	3-H ₂ NC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-114	3-H ₂ NC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-115	3-H ₂ NC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-116	3-CH ₃ CH ₂ NHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-117	3-CH ₃ CH ₂ NHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-118	3-CH ₃ CH ₂ NHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-119	4-CH ₃ CH ₂ NHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-120	4-CH ₃ CH ₂ NHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-121	4-CH ₃ CH ₂ NHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-122	4-CH ₃ CH ₂ NHC(O)NH-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-123	4-CH ₃ CH ₂ NHC(O)NH-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-124	4-CH ₃ CH ₂ NHC(O)NH-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-125	4-H ₂ NC(O)N(CH ₃ CH ₂ CH ₂)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-126	4-H ₂ NC(O)N(CH ₃ CH ₂ CH ₂)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

TABLE III



N.º	R¹-	-alq--	(R²)ₚ	R	X	Z	(R³)ₐ	SO₂NR¹R⁵
III-127	4-H₂NC(O)N(CH₂CH₂CH₂)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-128	4-pirindin-4-il	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-129	4-pirindin-4-il	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂

TABLA IV

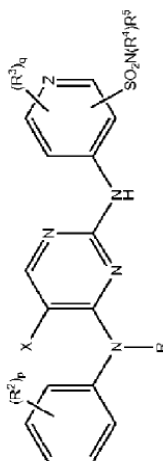


N.º	R ¹ -	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
IV-1	3-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-2	3-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IV-3	3-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
IV-4	3-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IV-5	4-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-6	4-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IV-7	4-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IV-8	4-(oxazol-5-il)	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
IV-9	4-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-10	4-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IV-11	4-(<i>N</i> -metilsulfamoil)-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-12	4-(<i>N</i> -metilsulfamoil)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

TABLA V

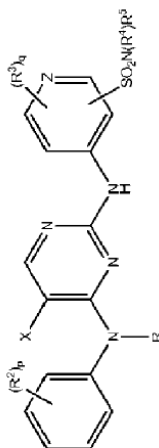
N.º	A	R ¹ -atq-Y	(R ²) _p	(R ³) _q	NR ⁴ R ⁵
V-1	piridin-3-ilo	6-((5-metilisoxazol-3-il)-CH ₂ O)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-2	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	4-((piridin-2-il)-CH ₂)	3-oxo	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-3	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	4-(piridin-2-il)-CH ₂ -	3-oxo	-	4-SO ₂ NH ₂
V-4	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	4-metoxibencilo	2-Me, 3-oxo	-	4-SO ₂ NH ₂
V-5	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	4-metoxibencilo	2-Me, 3-oxo	-	3-SO ₂ NH ₂
V-6	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	4-NC-CH ₂ -	3-oxo	-	4-SO ₂ NH ₂
V-7	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	4-NC-CH ₂ -	3-oxo	-	3-SO ₂ NH ₂
V-8	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	4-NC-CH ₂ -	3-oxo	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-9	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]iazin-6-il	4-metoxibencilo	2-Me, 3-oxo	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-10	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]iazin-6-il	4-metoxibencilo	2-Me, 3-oxo	-	4-SO ₂ NH ₂
V-11	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il	4-NC-CH ₂ -	3-oxo	-	4-SO ₂ NH ₂
V-12	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il	4-NC-CH ₂ -	3-oxo	-	3-SO ₂ NH ₂
V-13	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il	4-NC-CH ₂ -	3-oxo	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-14	3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il	4-NC-CH ₂ -	2,2-diMe, 3-oxo	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-15	3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il	4-NC-CH ₂ -	2,2-diMe, 3-oxo	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
V-16	benzo[b]tiofen-5-il	2-NC-(CH ₂) ₂ -	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-17	4H-pirido[1,4]oxazin-6-il	-	2,2-diMe-3-oxo	-	3-SO ₂ NH ₂
V-18	4H-pirido[1,4]oxazin-7-il	-	2,2-diMe-3-oxo	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-19	piperidin-3-il	1-NCCH ₂ C(O)-	4-Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

TABLE VI



N.º	(R ^{1p}) _p	R	X	Z	(R ^{1a}) _a	NR ⁵
VI-1	3-OH	H	F	C	3-OMe	4-SO ₂ NHMe
VI-2	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-3	3,4-di-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-4	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-5	4-Cl-3-OMe	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-6	3,4-di-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-7	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ COOMe
VI-8	3,4-di-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ COOMe
VI-9	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	3-SO ₂ NH(1-Me-piperidin-4-il)
VI-10	3,4-di-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH(1-Me-piperidin-4-il)
VI-11	4-Cl-3-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-12	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH(O)Me
VI-13	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Me-5-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-14	3-Cl-4-OCF ₃	H	F	C	4-Me-5-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-15	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-16	3-Cl-4-OCF ₃	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-17	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-18	3-Cl-4-OCF ₃	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-19	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-20	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-F-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-21	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-22	3-Cl-4-OMe	pr	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-23	3-Cl-4-OMe	pr	F	C	4-F-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-24	3-Cl-4-OMe	CH ₂ C(O)OEt	C(O)OEt	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-25	3-Cl-4-OMe	CH ₂ C(O)OEt	C(O)OEt	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-26	3-Cl-4-OMe	H	Br	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-27	3-Cl-4-OMe	H	Br	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-28	3-Cl-4-OMe	H	Me ₃ SiC≡C-	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-29	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-OMe	3-SO ₂ NH ₂
VI-30	3-Cl-4-OMe	H	F	C	3-Me-4-OMe	3-SO ₂ NH ₂
VI-31	3-Cl-4-OMe	H	F	N	-	2-SO ₂ NH ₂
VI-32	4-OCF ₃	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-33	4-OCF ₃	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-34	4-OCF ₃	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-35	4-t-butyl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

TABLE VI



N.°	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	NR ³ R ³
VI-36	4-t-butil	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-37	4-t-butil	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-38	3-CF ₃ -4-Cl	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-39	3-CF ₃ -4-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-40	3-CF ₃ -4-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-41	4-CF ₃	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-42	4-OCF ₃	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-43	4-t-butil	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-44	3-Cl-4-CF ₃	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-45	3-Cl-4-MeO	H	F	C	4-isopropil	3-SO ₂ NH ₂
VI-46	4-OCF ₃	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-47	4-OCF ₃	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-48	4-OCF ₃	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-49	3-CH ₂ OC(O)NHMe	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-50	4-CF ₃	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-51	4-CF ₃	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-52	4-CH ₂ OH	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-53	4-HC≡C-CH ₂ O-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-54	4-(CH ₂ =CH)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-55	4-HC≡C-CH ₂ O-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-56	4-HC≡C-CH ₂ O-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-57	3-HC≡C-CH ₂ O-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-58	4-(HC≡C-CH ₂ O)-3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-59	4-(HC≡C-CH ₂ O)-3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-60	4-(HC≡C-CH ₂ O)-3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-61	4-MeC≡C-CH ₂ O-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-62	4-prop-2-ililoxi	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-63	4-prop-2-ililoxi	H	F	C	4-isopropil	3-SO ₂ NH ₂
VI-64	4-diMe-carbamato-Et	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-65	4-prop-2-ililamina	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-66	4-diMe-carbamato-Et	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-67	4-(di-prop-2-ilil)amina	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-68	4-prop-2-ililoxi	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
VI-69	4-prop-2-ililoxi	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH(1-Me-piperidin-4-il)
VI-70	4-prop-2-ililoxi	H	F	C	4-(1-Me-piperizin-4-il)	3-SO ₂ NH ₂
VI-71	4-etilurea	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

TABLE VI

N.º	(R ³) _p	R	X	Z	(R ³) _q	NR ⁵
VI-72	4-ethylurea	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-73	4-HC≡C-CH ₂ OC(O)NHCH ₂	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-74	4-HC≡C-CH ₂ OC(O)NHCH ₂	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-75	4-HC≡C-CH ₂ NHHSO ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-76	4-HC≡C-CH ₂ NHHSO ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-77	4-HC≡C-CH ₂ NHHSO ₂ -	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-78	4-HC≡C-CH ₂ O	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ C≡CH
VI-79	3-HC≡C-CH ₂ NHHSO ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-80	3-HC≡C-CH ₂ NHHSO ₂ -	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-81	3-HC≡C-CH ₂ NHHSO ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-82	4-(F(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-83	4-(F(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-84	4-(F(CH ₂) ₃)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-85	4-(OH(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-86	4-(OH(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-87	4-(OH(CH ₂) ₃)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-88	4-(OH(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-89	4-(OH(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-90	4-(OH(CH ₂) ₄)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-91	4-(F(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-92	4-(F(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-93	4-(F(CH ₂) ₄)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-94	4-HSCH ₂ C(O)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-95	4-HSCH ₂ C(O)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-96	3-CN-4-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NHBU
VI-97	3-CI-4-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NHBU
VI-98	3-CN-4-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-99	3-CN-4-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-100	4-OH	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
VI-101	4-OH	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-102	4-OH	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-103	3-Me-4-CH ₂ CH ₂ CN	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-104	3-Me-4-CH ₂ CH ₂ CN	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ N(Na)C(O)Et
VI-105	3,4-di-CI	Me	F	C	6-Ome	3-SO ₂ NEt ₂

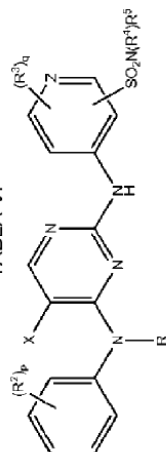


TABLE VI

N.°	(R ¹) _p	R	X	Z	(R ³) _q	NR ⁴ R ⁵
VI-106	3-Cl-4-Ome	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-107	3-Cl-4-Ome	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-108	3-Cl-4-Ome	H	F	C	6-Ome	3-SO ₂ NEt ₂
VI-109	3,4-di-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-110	3,4-di-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-111	4-OCH ₂ CH ₂ Ome	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-112	4-OCH ₂ CH ₂ Ome	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-113	3-H ₂ NSO ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-114	3-H ₂ NSO ₂ -4-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-115	3-H ₂ NSO ₂ -4-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-116	3-Cl-4-MeO	H	F	C	4-(4-Me-piperazin-1-ilo)	3-SO ₂ NH ₂

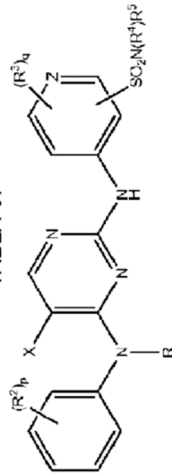
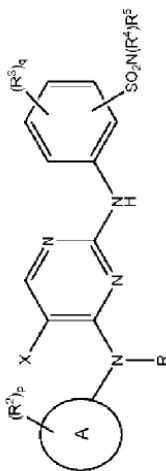


TABLA VII

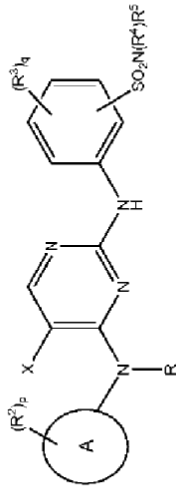
N.º	(R¹) _p	R	X	(R³) _q	NR⁴R⁵
VII-1	(2S,4R)-piperolidin-4-il	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-2	(2S,4S)-piperolidin-4-il	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-3	piperidin-3-il	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-4	piperidin-3-il	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-5	piperidin-3-il	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-6	piridin-5-ilo	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-7	piridin-6-ilo	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-8	piridin-6-ilo	H	F	4-Cl	3-SO₂NH₂
VII-9	piridin-6-ilo	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-10	piridin-6-ilo	H	F	4-Cl	3-SO₂NHCH₂COOEt
VII-11		H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-12		H	F	-	4-SO₂NH₂
VII-13	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il	H	F	-	4-SO₂NH₂
VII-14	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-15	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-16	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-17	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-18	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-19	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-20	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-21	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-22	1H-indazol-5-il	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-23	1H-indazol-5-il	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-24	2,3-dihidrobenzodioxin6-il	H	F	-	4-SO₂N-(1-pyrrolidiny)

TABLA VII



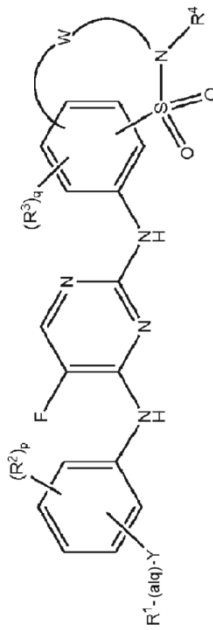
N.º	(R ¹) ₂	X	R	(R ³) ₄	NR ⁴ R ⁵
VII-26	2,3-dihidrobenzofuran-5-il	2-C(O)Nme ₂	H	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-27	2,3-dihidrobenzofuran-5-il	2-C(O)Nme ₂	H	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VII-28	2,3-dihidrobenzopiran-6-il	4-NH ₂	H	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-29	2,3-dihidrobenzopiran-6-il	4-NH ₂	H	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-30	2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	-	H	Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-31	2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	-	H	Me	4-SO ₂ NH ₂
VII-32	2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	-	H	Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-33	2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona	Me (N)	H	Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-34	2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona	Me (N)	H	Me	4-SO ₂ NH ₂
VII-35	2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona	Me (N)	H	Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-36	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	3-oxo	H	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-38	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	2,2-dif, 3-oxo	H	4-OMe-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-39	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	2,2-diMe, 3-oxo	H	NH ₂	3-SO ₂ NH ₂
VII-40	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	3-oxo, 4-Me	H	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-41	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	3-oxo, 4-Me	H	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-42	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	2,2-diMe, 3-oxo, 4-Me	H	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-43	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il	2,2-diMe, 3-oxo, 4-Me	H	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-44	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il	3-oxo	H	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-45	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il	3-oxo, 4-Me	H	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-46	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il	3-oxo, 4-Me	NC-CH ₂ -	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-47	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il	3-oxo, 4-Me	NC-CH ₂ -	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-48	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il	3-oxo, 4-Me	CH ₂ -	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-49	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il	3-oxo, 4-Me	H	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-50	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il	3-oxo, 4-Me	H	-	4-SO ₂ -piperidin-1-il
VII-51	3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il	2,2-diMe, 3-oxo	H	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-52	3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il	3-oxo	H	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-53	benzofuran-5-il	2-CN	H	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-54	benzofuran-5-il	2-C(O)NH ₂	H	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-55	benzomorfolin-6-il	1-((piridina-3-il)-CH ₂)-	H	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-56	benzomorfolin-6-il	1-((piridina-3-il)-CH ₂)-	H	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

TABLA VII



N.º	(R ²) _p	R	X	(R ³) _q	N(R ⁴) _r
VII-57	-	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-58	-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-59	4-NHAC	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-60	1-(metilsulfonil)	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-61	1-(metilsulfonil)	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-62	1-(metilsulfonil)	H	F	4-Me	3-SO ₂ NHMe
VII-63	1-(metilsulfonil)	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-64	-	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-65	-	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-66	-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-67	-	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-68	-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-69	-	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-70	-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-71	2-Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-72	2-Me	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-73	2-OH-4-Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-74	2-OH-4-Me	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-75	2-dimetilamino	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-76	2-dimetilamino	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-77	-	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-78	-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-79	-	H	F	4-F	3-SO ₂ NH ₂
VII-80	2-Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-81	2-Me	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-82	5-C(O)NH ₂	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-83	5-C(O)NH ₂	H	F	4-OMe-5-Me	3-SO ₂ NH ₂

TABLA VIII



N.º	R ¹ -	- alq-Y-	(R ²) _p	(R ³) _a	posición de SO ₂	R ⁴	W	posición de W
VIII-1	4-(5-metilisoxazol-3-il)-	-CH ₂ -O-	-	-	3	H	-C(O)-	4
VIII-2	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-F	5-Me	3	H	-CH=N-	4
VIII-3	-	-	3-Cl-4-MeO	5-Me	3	H	-CH=N-	4

TABLA IX

N°	A	R ¹ -alq-Y	(R ²) _p	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
IX-1	1H-indol-5-il	-	1-prop-2-inil	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-2	1H-indol-5-il	-	1-prop-2-inil	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-3	1H-indol-6-il	-	1-prop-2-inil	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-4	1H-indol-6-il	-	1-prop-2-inil	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-5	indol-5-il	1-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-6	indol-5-il	1-(NC-CH ₂)-	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-7	indol-5-il	1-(NC-CH ₂)-	-	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
IX-8	indol-5-il	1-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-9	1H-indol-6-il	-	3-C(O)NH ₂	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-10	1H-indol-6-il	-	3-C(O)NH ₂	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
IX-11	1H-indol-6-il	3-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-12	1H-indol-6-il	3-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-13	1H-indol-5-il	3-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-14	1H-indol-5-il	3-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-15	1H-indol-7-il	3-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-16	1H-indol-7-il	3-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-17	1H-indol-6-il	3-(NC-CH ₂)-	-	4-(4-Me-piperazin-1-il)	3-SO ₂ NH ₂
IX-18	1H-indol-7-il	3-(NC-CH ₂)-	-	4-(4-Me-piperazin-1-ilio)	3-SO ₂ NH ₂
IX-19	1H-indol-6-il	3-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH(1-metilpiperadin-4-il)
IX-20	indol-5-il	-	1-Me-3-(NC-CH ₂)-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-21	benzofuran-5-il	2-NC	-	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
IX-22	benzofuran-5-il	2-NC	-	4-isopropil	3-SO ₂ NH ₂
IX-23	fenil	4-(4-acetil-piperazin-1-il)-C°-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-24	fenil	4-(4-acetil-piperazin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-25	fenil	4-(4-acetil-piperazin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IX-26	fenil	4-(4-acetil-piperazin-1-il)-C°-	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-27	fenil	4-(4-acetil-piperazin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-28	fenil	4-(4-acetil-piperazin-1-il)-C°-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-29	fenil	4-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-C°-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-30	fenil	4-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-C°-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

TABLA IX

The chemical structure shows a piperazine ring with a fluorine atom at the 4-position. The nitrogen at the 1-position is substituted with a group A. The nitrogen at the 2-position is substituted with an R² group. The nitrogen at the 3-position is substituted with an R³ group. The nitrogen at the 4-position is substituted with an R⁴ group. The nitrogen at the 5-position is substituted with an R⁵ group. The nitrogen at the 6-position is substituted with an R⁶ group. The piperazine ring is substituted at the 1-position with a group A, at the 2-position with an R² group, at the 3-position with an R³ group, at the 4-position with an R⁴ group, at the 5-position with an R⁵ group, and at the 6-position with an R⁶ group.

N.º	R ¹ -alq-Y	(R ²) _p	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
IX-31	4-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-C ^o .	-	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IX-32	4-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-C ^o .	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-33	4-(tiomorfolin-1-il)-C ^o .	-	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IX-34	4-(tiomorfolin-1-il)-C ^o .	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-35	4-(tiomorfolin-1-il)-C ^o .	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-36	4-(tiomorfolin-1-il)-C ^o .	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-37	4-(S, S-dioxo-tiomorfolin-1-il)-C ^o .	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-38	4-(S, S-dioxo-tiomorfolin-1-il)-C ^o .	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-39	4-(S, S-dioxo-tiomorfolin-1-il)-C ^o .	-	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IX-40	4-(S, S-dioxo-tiomorfolin-1-il)-C ^o .	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-41	4-CH ₃ C ^o SCH ₂ C ^o .	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-42	4-CH ₃ C ^o SCH ₂ C ^o .	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-43	4-CH ₃ C ^o SCH ₂ C ^o .	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-44	4-(4-Me-piperazin-1-il)-1--CH ₂ C ^o .	3,5-di-Me	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-45	4-(4-Me-piperazin-1-il)-1--CH ₂ C ^o .	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-46	5-MeOC ^o .	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-47	5-MeOC ^o .	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-48	5-MeOC ^o .	-	4-F	3-SO ₂ NH ₂
IX-49	5-MeOC ^o .	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-51	-	3,5-di-OMe	3-OMe	4-SO ₂ NHMe
IX-52	-	3-CF _{3,4} -Cl	3-OMe	4-SO ₂ NHMe
IX-53	-	3-Cl-4-OCF ₃	3-OMe	4-SO ₂ NHMe
IX-54	4-piridin-2-il-CH ₂ -O-	3-Cl	4-Me	3-SO ₂ NHMe

TABLA X	
N.º	Estructura
X-1	
X-2	
X-3	

TABLA XI	
N.º de Reg. CAS	Estructura
845817-97-2	
841290-42-4	
841290-41-3	

D. Método de la invención

La presente invención proporciona compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida de la invención, tal como se describe en el presente documento, para usar en el tratamiento de dolencias como se describe 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 dolencias en las que el direccionamiento de las rutas JAK o la inhibición de las quinasas JAK, especialmente JAK3, que puedan ser terapéuticamente útiles. Estas incluyen dolencias donde la función de los linfocitos, macrófagos o mastocitos esté implicada. Las dolencias en las que el direccionamiento de la ruta JAK o la inhibición de las quinasas JAK, especialmente JAK3, puede ser terapéuticamente útiles incluyen, leucemia, linfoma, rechazo de trasplante (por ejemplo, rechazo al trasplante de islotes del páncreas), aplicaciones en trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad de injerto frente a hospedador), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, etc.), inflamación (por ejemplo, asma, etc.) y otras dolencias que se describen con mayor detalle en el presente documento.

Como se ha indicado anteriormente, se pueden tratar numerosas dolencias usando los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituidos descritos en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, y se entiende bien en la técnica, "tratamiento" es un abordaje para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos. Para los fines de la presente invención, los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de, pero sin limitación, alivio o mejora de uno o más síntomas, disminución de la extensión de una dolencia, incluyendo una enfermedad, estado estabilizado (es decir, que no empeora) de una dolencia, incluidas enfermedades, prevención de la diseminación de la enfermedad, retraso o ralentización de la dolencia, incluyendo la enfermedad, progresión, mejora o paliación de la dolencia, incluyendo la enfermedad, estado, y remisión (tanto total o parcial), ya sea detectable o indetectable. Se prefieren compuestos que sean potentes y que se puedan administrar localmente a dosis muy bajas, minimizando de esta forma los efectos adversos sistémicos.

Los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores selectivos y potentes de las quinasas JAK, y especialmente selectivos para las rutas de señalización de citoquinas que contienen JAK3. Como consecuencia de esta actividad, los compuestos pueden ser para su uso en una variedad de contextos *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* para regular o inhibir la actividad de la quinasa JAK, cascadas de señalización en las que las quinasas JAK tienen 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 la quinasa JAK, tanto *in vitro* como *in vivo*, en prácticamente cualquier tipo de célula que exprese la quinasa JAK. Por ejemplo, en células hematopoyéticas, en las que, por ejemplo, JAK3 se expresa predominantemente. También se pueden usar para regular las cascadas de transducción de la señal en las que las quinasas JAK, especialmente JAK3, tienen un papel. Dichas cascadas de transducción de la señal dependientes de JAK incluyen, pero sin limitación, las cascadas de señalización de receptores de citoquina que implican la cadena gamma común, tales como, por ejemplo, las cascadas de señalización de receptores IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 e IL-21, o IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Los compuestos también pueden ser para su uso *in vitro* o *in vivo* para regular, y en particular para inhibir, las respuestas celulares o biológicas afectadas por dichas cascadas de transducción de la señal dependientes de JAK. Dichas respuestas celulares o biológicas incluyen, pero sin limitación, regulación en exceso de IL-4/ramos en CD23, proliferación de linfocitos T mediada por IL-2, etc. De manera importante, los compuestos pueden ser para su uso para inhibir quinasas JAK *in vivo* como abordaje terapéutico encaminado al tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas, bien totalmente o en una parte, por la actividad de la quinasa JAK (a las que se hace referencia en el presente documento como "enfermedades mediadas por la quinasa JAK"). Los ejemplos no limitantes de enfermedades mediadas por la quinasa JAK que se pueden tratar o prevenir con los compuestos, incluyen, pero no se limitan a alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo al trasplante (por ejemplo, riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, piel; reacción de hospedador frente a injerto (HVGR), reacción de injerto frente a hospedador (GVHR) etc.), artritis reumatoide, y esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias mediadas por linfocitos T, tales como esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjogren, enfermedades inflamatorias de Tipo II tales como inflamación vascular (incluida la vasculitis, arteritis, aterosclerosis y arteriopatía coronaria), enfermedades del sistema nervioso central tales como ictus, enfermedades pulmonares tales como bronquitis obliterante, e hipertensión pulmonar primaria, y reacciones de hipersensibilidad robustas retardadas de tipo IV, y neoplasias hematológicas malignas tales como leucemia y linfomas.

Los ejemplos de enfermedades que están mediadas, al menos en parte, por quinasas JAK que se pueden tratar o prevenir de acuerdo con los métodos incluyen, pero sin limitación, alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo al trasplante (por ejemplo, riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, piel, reacción de hospedador frente a injerto (HVGR), etc.), artritis reumatoide, y esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjogren, enfermedad inflamatoria de Tipo II tales como inflamación vascular (incluida la vasculitis, arteritis, aterosclerosis y arteriopatía coronaria), enfermedades del sistema nervioso central tales como ictus, enfermedades pulmonares tales como bronquitis obliterante, e hipertensión pulmonar primaria, e hipersensibilidad de tipo IV retardada o mediada por células, y neoplasias malignas hematológicas y sólidas tales como leucemias y linfomas.

Las enfermedades mediadas por la quinasa JAK incluyen, por ejemplo, trastornos de proliferación celular, tales como neoplasias hematopoyéticas, incluidas las neoplasias linfoides y las neoplasias mieloides. "Trastorno de

proliferación celular" se refiere a un trastorno caracterizado por una proliferación anómala de células. Un trastorno proliferativo no implica ninguna limitación con respecto a la tasa de crecimiento celular, sino que indica solamente la pérdida de los controles normales que afectan al crecimiento y la división celular. Por tanto, en algunas realizaciones, las células de un trastorno de proliferación pueden tener las mismas tasas de división celular que las normales, pero no responden a las señales que limitan dicho crecimiento. Dentro del ámbito de "trastorno de proliferación celular" se incluyen neoplasias o tumores, que es un crecimiento anómalo del tejido. El cáncer se refiere a cualquiera de las diferentes neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células que tienen la capacidad de invadir el tejido circundante y/o de metastatizar a nuevos sitios de colonización.

"Neoplasia hematopoyética" se refiere a un trastorno de proliferación celular que se produce en células del linaje hematopoyético. De manera general, la hematopoyesis es el proceso fisiológico mediante el cual las células no diferenciadas o citoblastos se desarrollan para producir las diferentes células de la sangre periférica. En la fase inicial del desarrollo, los citoblastos hematopoyéticos, que se encuentran de forma típica en la médula ósea, experimentan una serie de divisiones celulares para formar células progenitoras multipotentes que pueden seguir dos rutas de desarrollo principales: el linaje linfóide y el linaje mielóide. Las células progenitoras que siguen el linaje mielóide se diferencian en tres subramas principales que comprenden las rutas de desarrollo de eritroides, megacariocitos y granulocitos/monocitos. Una ruta adicional conduce a la formación de células dendríticas, que están implicadas en la presentación de antígenos. El linaje eritroide da lugar a los glóbulos rojos, mientras que el linaje megacariocítico da lugar a las plaquetas sanguíneas. Las células que siguen el linaje de granulocitos/monocitos se dividen en las rutas de desarrollo de granulocitos o monocitos, conduciendo la primera ruta a la formación de neutrófilos, eosinófilos y basófilos, y dando lugar la última ruta a los monocitos y macrófagos de la sangre.

Las células progenitoras que siguen el linaje linfóide se transforman en la ruta de los linfocitos B, la ruta de los linfocitos T, o la ruta de los linfocitos no T/B. Análogamente al linaje mielóide, aparece una ruta linfóide adicional que da lugar a las células dendríticas implicadas en la presentación de antígenos. Los linfocitos B progenitores originan los linfocitos B precursores (pre-B), que se diferencian produciendo los linfocitos B responsables de la producción de inmunoglobulinas. Las células progenitoras del linaje de linfocitos T se diferencian en linfocitos T precursores (pre-T) que, dependiendo de la influencia de determinadas citoquinas, se desarrollan dando linfocitos T citotóxicos o auxiliares/supresores implicados en la inmunidad mediada por células. La ruta de linfocitos no T/B conduce a la generación de linfocitos citolíticos naturales (NK). Las neoplasias de células hematopoyéticas puede implicar células en cualquier fase de la hematopoyesis, incluidos los citoblastos hematopoyéticos, células progenitoras multipotentes, células progenitoras oligopotentes al inicio de la diferenciación, células precursoras, y células diferenciadas maduras. Las categorías de neoplasias hematopoyéticas pueden seguir por lo general las descripciones y criterios diagnósticos utilizados 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 se pueden caracterizar por sus rasgos moleculares, tales como marcadores de la superficie celular y perfiles de expresión, fenotipo celular mostrado por las células anómalas, y/o anomalías cromosómicas (por ejemplo, deleciones, translocaciones, inserciones, etc.) características de determinadas neoplasias hematopoyéticas, tales como el cromosoma Philadelphia descubierto 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 linfóide" se refiere a un trastorno proliferativo que implica células del linaje linfóide de la hematopoyesis. Las neoplasias linfoides pueden surgir tanto de los citoblastos hematopoyéticos como de las células progenitoras diferenciadas a linfoides, células precursoras y células finalmente diferenciadas. Estas neoplasias se pueden subdividir dependiendo de los atributos fenotípicos de las células anómalas o del estado diferenciado del que proceden las células anómalas. Las subdivisiones incluyen, entre otros, neoplasias de linfocitos B, neoplasias de linfocitos T, neoplasias de linfocitos NK, y linfoma de Hodgkin.

"Neoplasia mielóide" se refiere a un trastorno proliferativo de las células del linaje mielóide de la hematopoyesis. Las neoplasias pueden surgir de los citoblastos hematopoyéticos, células progenitoras diferenciadas a mieloides, células precursoras y células finalmente diferenciadas. Las neoplasias mieloides se pueden subdividir dependiendo de los atributos fenotípicos de las células anómalas o del estado diferenciado del que proceden las células anómalas. Las subdivisiones incluyen, entre otros, enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, leucemia mielóide aguda, y leucemia bifenotípica aguda.

De manera general, los trastornos de proliferación celular que se pueden tratar con los compuestos divulgados en el presente documento se refieren a cualquier trastorno caracterizado por una proliferación anómala de células. Entre estas se incluyen varios tumores y cánceres, benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Propiedades específicas de los cánceres, tales como la capacidad de invasión de un tejido o la metástasis, pueden ser diana de los métodos descritos en el presente documento. Los trastornos de proliferación celular incluyen una variedad de cánceres, incluyendo, entre otros, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, carcinoma de pulmón escamoso, y adenocarcinoma.

En algunas realizaciones, el trastorno de proliferación celular tratado es una neoplasia hematopoyética, que es un crecimiento anómalo de las células del sistema hematopoyético. Las neoplasias hematopoyéticas pueden tener su origen en los citoblastos pluripotentes, células progenitoras multipotentes, células progenitoras oligopotentes al inicio de la diferenciación, células precursoras y células finalmente diferenciadas implicadas en la hematopoyesis. Se cree que varias neoplasias hematológicas malignas surgen a partir de citoblastos hematopoyéticos, que tienen la capacidad de autorrenovación. Por ejemplo, células capaces de desarrollar subtipos específicos de leucemia mieloide aguda (LMA) después del trasplante presentan marcadores de citoblastos hematopoyéticos en la superficial celular, lo que implica que los citoblastos hematopoyéticos son la fuente de las células leucémicas. Los blastocitos que no tienen un marcador celular característico de citoblastos hematopoyéticos parecen incapaces de establecer tumores después del trasplante (Blair et al., 1997, Blood 89:3104-3112). El origen citoblástico de determinadas neoplasias hematológicas malignas también se basa en la observación que determinadas anomalías cromosómicas asociadas con tipos específicos de leucemia pueden aparecer tanto en células normales del linaje hematopoyético como en blastocitos leucémicos. Por ejemplo, la translocación recíproca t(9q34;22q11) asociada con aproximadamente el 95% de las leucemias mielógenas crónicas parece estar presente en las células de los linajes mieloide, eritroide y linfoide, lo que sugiere que la anomalía cromosómica se origina en los citoblastos hematopoyéticos. Un subgrupo de células en determinados tipos de LMC muestra el fenotipo del marcador celular de citoblastos hematopoyéticos.

Aunque las neoplasias hematopoyéticas se originan frecuentemente en los citoblastos, las células progenitoras que siguen una ruta de desarrollo o las células más diferenciadas de un linaje en desarrollo también pueden ser 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 comunes o células progenitoras de granulocitos/macrófagos producen una dolencia análoga a la leucemia. Por otra parte, algunas anomalías cromosómicas asociadas con subtipos de leucemia no se encuentran entre la población celular que tiene un fenotipo marcador de citoblastos hematopoyéticos, sino que se encuentran en la población celular que presenta marcadores de un estado más diferenciado de la ruta hematopoyética (Turhan et al., 1995, Blood 85:2154-2161). Por tanto, aunque las células progenitoras que siguen una ruta de desarrollo y otras células diferenciadas pueden tener solamente un potencial de división celular limitado, las células leucémicas pueden haber adquirido la capacidad de crecer sin regulación, imitando, en algunos casos, las características de autorrenovación de los citoblastos hematopoyéticos (Passegue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9).

En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética se trata como una neoplasia linfóide, donde las células anómalas se derivan de y/o presentan el fenotipo característico de las células del linaje linfóide. Las neoplasias linfoides se puede subdividir en neoplasias de linfocitos B, neoplasias de linfocitos T y NK, y linfoma de Hodgkin. Las neoplasias de linfocitos B se pueden subdividir, además, en neoplasias de linfocitos B precursoras y neoplasias de linfocitos B maduros/periféricos. Las neoplasias de linfocitos B ilustrativas son leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos B precursoras (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B precursoras) mientras que las neoplasias de linfocitos B maduros/periféricos ilustrativas son leucemia linfocítica crónica / linfoma microlinfocítico de linfocitos B, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmácico, linfoma de linfocitos B esplénico de la zona marginal, leucemia de células pilosas, mieloma/plasmacitoma de células plasmáticas, linfoma de linfocitos B extranodal de la zona marginal de tipo MALT, linfoma de linfocitos B nodal de la zona marginal, linfoma folicular, linfoma de las células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de linfocitos B grande mediastinal, linfoma de efusión primaria, y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Las neoplasias de linfocitos T y de linfocitos NK se subdividen adicionalmente en neoplasias de linfocitos T precursoras y neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos). Una neoplasia de linfocitos T precursoras ilustrativa es linfoma/leucemia linfoblástica de linfocitos T (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T) mientras que neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos) ilustrativas son leucemia prolinfocítica de linfocitos T y leucemia linfocítica granular de linfocitos T, leucemia agresiva de linfocitos NK, leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (HTLV-1), linfoma de linfocitos NK/T extranodal, tipo nasal, linfoma de linfocitos T de tipo enteropático, linfoma de linfocitos T gamma-delta hepatoesplénico, linfoma de linfocitos T subcutáneo de tipo paniculitis, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico macrocítico, linfocitos T/null, tipo cutáneo primario, linfoma de linfocitos T periféricos, no caracterizado de otra forma, linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico, linfoma anaplásico macrocítico, linfocitos T/null, tipo sistémico primario. El tercer miembro de las neoplasias linfoides es el linfoma de Hodgkin, también denominado como enfermedad de Hodgkin. Los diagnósticos ilustrativos de esta clase que se pueden tratar con los compuestos incluyen, entre otros, linfoma de Hodgkin de linfocitos ganglionares predominantes, y varias formas clásicas de la enfermedad de Hodgkin, miembros ilustrativos de las cuales son el linfoma de Hodgkin con esclerosis ganglionar (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta, y linfoma de Hodgkin por agotamiento de linfocitos. En varias realizaciones, cualquiera de las neoplasias linfoides que están asociadas con una actividad Syk anómala se puede tratar con compuestos que inhiben Syk.

En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética se trata como una neoplasia mieloide. Este grupo comprende una clase importante de trastornos de proliferación celular que implican o presentan el fenotipo característico de las células del linaje mieloide. Las neoplasias mieloides se pueden subdividir en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, y leucemias mieloides agudas. Las enfermedades mieloproliferativas son la leucemia mielógena crónica (por ejemplo, cromosoma Philadelphia positivo (t(9;22)(q34;q11)), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinófila crónica/síndrome hipereosinófilo, mielofibrosis

idiopática crónica, policitemia vera, y trombocitemia esencial. Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas ilustrativas son leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica, y leucemia mielomonocítica juvenil. Los síndromes mielodisplásicos ilustrativos son anemia resistente al tratamiento, con sideroblastos en anillo y sin sideroblastos en anillo, citopenia resistente al tratamiento (síndrome mielodisplásico) con displasia multilineaje, anemia resistente al tratamiento (síndrome mielodisplásico) con exceso de blastos, síndrome 5q-, y síndrome mielodisplásico con t(9;12)(q22;p12) (fusión TEL-Syk; véanse, por ejemplo, Kuno et al., 2001, Blood 97:1050). En varias realizaciones, cualquiera de las neoplasias mieloides que están asociadas con una actividad Syk anómala se puede tratar con compuestos que inhiben Syk.

En algunas realizaciones, los compuestos inhibidores de Syk se pueden usar para tratar las leucemias mieloides agudas (LMA), que representan una clase importante de neoplasias mieloides que tienen su propia subdivisión de trastornos. Estas subdivisiones incluyen, entre otros, las LMA con translocaciones citogenéticas recurrentes, LMA con displasia multilineaje y otras LMA no clasificadas de otra forma. LMA ilustrativas con translocaciones citogenéticas recurrentes incluyen, entre otros, LMA con t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (LMA con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa), LMA con eosinófilos anómalos en la médula ósea (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), y LMA con anomalías 11q23 (MLL). Las LMA ilustrativas con displasia multilineaje son aquellas que están asociadas, o no están asociadas, con un síndrome mielodisplásico anterior. Otras leucemias mieloides agudas no clasificadas en ningún grupo definible incluyen, LMA mínimamente diferenciada, LMA sin maduración, LMA con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia basófila aguda, y panmielosis aguda con mielofibrosis.

Las enfermedades mediadas por JAK también incluyen una variedad de enfermedades autoinmunitarias. Dichas enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero sin limitación, aquellas enfermedades autoinmunitarias que frecuentemente están designadas como trastorno autoinmunitario de un solo órgano o de un solo tipo celular, y aquellas enfermedades autoinmunitarias que están frecuentemente designadas como implicadas en un trastorno autoinmunitario sistémico. Los ejemplos no limitantes de enfermedades frecuentemente designadas como trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o un solo tipo celular incluyen: tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmunitaria, gastritis atrófica autoinmunitaria, o anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia del simpático, miastenia grave, enfermedad de Grave, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopática membranosa. Los ejemplos no limitantes, de enfermedades autoinmunitarias que están frecuentemente designadas como implicadas en un trastorno autoinmunitario sistémico incluyen: lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y pénfigo ampolloso. Enfermedades autoinmunitarias adicionales, que pueden estar basadas en linfocitos β (humorales) o en linfocitos T, incluyen el síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmunitaria, diabetes de tipo I o de inicio juvenil, y tiroiditis.

Los tipos de enfermedades autoinmunitarias que se pueden tratar o prevenir con los compuestos inhibidores de JAK, tal como se describe en el presente documento, incluyen por lo general aquellos trastornos relacionados con papel lesiones tisulares que se producen como resultado de una respuesta humoral y/o mediada por células a inmunógenos o antígenos de origen endógeno y/o exógeno. Dichas enfermedades se denominan frecuentemente como enfermedades que implican reacciones de hipersensibilidad noafilácticas (es decir, Tipo II, Tipo III y/o Tipo IV).

Las reacciones de hipersensibilidad de Tipo I, son por lo general el resultado de sustancias farmacológicamente activas, tales como histamina, procedentes de mastocitos y/o basófilos tras contacto con un determinado antígeno exógeno. 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 denominadas reacciones de hipersensibilidad citotóxica, citolíticas dependientes del complemento o estimulantes de células) se producen cuando las inmunoglobulinas reaccionan con componentes antigénicos de células o tejidos, o con un antígeno o hapteno que se ha acoplado de forma estrecha con las células o tejidos. Las enfermedades que se asocian frecuentemente con las reacciones de hipersensibilidad de Tipo II incluyen, pero sin limitación, anemia hemolítica autoinmunitaria, eritroblastosis fetal y la enfermedad de Goodpasture. Las reacciones de hipersensibilidad de Tipo III, (también denominadas como complejo tóxico, complejo soluble, o reacciones de hipersensibilidad del complejo inmunitario) son el resultado de la deposición de complejos antígeno-inmunoglobulina solubles en circulación en vasos o tejidos, con reacciones inflamatorias agudas adjuntas en el sitio de la deposición del complejo inmunitario. Los ejemplos no limitantes de enfermedades con reacción de Tipo III prototípicas incluyen la reacción de Arthus, artritis reumatoide, enfermedad del suero, lupus sistémico eritematoso, algunos tipos de glomerulonefritis, esclerosis múltiple y pénfigo ampolloso. Las reacciones de hipersensibilidad de Tipo IV (frecuentemente denominadas reacciones de hipersensibilidad celular, mediadas por células, retardada o de tipo tuberculina) están causadas por linfocitos T sensibilizados 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 al aloinjerto.

Las enfermedades autoinmunitarias asociadas con cualquiera de las reacciones de hipersensibilidad noafilácticas anteriores se pueden tratar o prevenir con inhibidores de la quinasa JAK de acuerdo con la invención descrita en el

presente documento. En particular, los métodos se pueden usar para tratar o prevenir aquellas enfermedades autoinmunitarias frecuentemente caracterizadas como enfermedades autoinmunitarias de un solo órgano o de un solo tipo celular incluidas, pero sin limitación: tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmunitaria, gastritis atrófica autoinmunitaria, o anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia del simpático, miastenia grave, enfermedad de Grave, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopática membranosa, así como aquellas enfermedades autoinmunitarias frecuentemente caracterizadas por implicar trastornos autoinmunitarios sistémicos, que incluyen, pero sin limitación: lupus sistémico eritematoso (LSE), artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y pénfigo ampollosa.

Los expertos en la materia apreciarán que muchas de las enfermedades autoinmunitarias anteriormente relacionadas están relacionadas con síntomas graves, cuya mejora proporciona una importante ventaja terapéutica incluso en casos donde no haya una mejoría en la enfermedad autoinmunitaria subyacente.

Las enfermedades mediadas por JAK también incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias, por ejemplo, artrosis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino idiopática, síndrome del intestino irritable, colon espástico, etc.), cicatrización de bajo grado (por ejemplo, escleroderma, aumento en fibrosis, queloides, cicatrices posteriores a la cirugía, fibrosis pulmonar, espasmos vasculares, migraña, lesión por reperusión, y postinfarto de miocardio) y complejo o síndrome seco. Todas estas enfermedades se pueden tratar o prevenir de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona un método para inhibir una actividad de una quinasa JAK, que comprende poner en contacto *in vitro* un quinasa JAK3 con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la quinasa JAK en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento.

En una realización específica, los compuestos pueden ser para su uso en el tratamiento y/o prevención del rechazo en receptores de órganos y/o tejidos trasplantados (es decir, tratamiento y/o prevención del rechazo de aloinjerto). Los aloinjertos se pueden rechazar mediante una reacción inmunitaria tanto humoral como mediada por células del receptor contra los antígenos del trasplante (histocompatibilidad) presentes en las membranas de las células del donante. Los antígenos más fuertes están controlados por un complejo de loci genéticos denominados antígenos del grupo leucocitario A humano A (HLA). Junto con los antígenos de los grupos sanguíneos ABO, son los principales antígenos del trasplante detectables en seres humanos. Preferentemente, los compuestos de la invención se usan junto con un trasplante de riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, intestino delgado, intestino grueso, piel, para prevenir o mejorar una reacción de hospedador frente a injerto (HVGR), o una reacción de injerto frente a hospedador (GVHR).

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

El rechazo hiperagudo está causado principalmente por la producción de anticuerpos en el hospedador que atacan el tejido injertado. En una reacción de rechazo hiperagudo, se observan anticuerpos en la vasculatura del trasplante muy poco tiempo después del trasplante. Poco después, se produce la oclusión vascular, que conduce a isquemia, eventual necrosis y muerte. El infarto del injerto no responde a los tratamientos inmunosupresores conocidos. Puesto que los antígenos HLA pueden identificarse *in vitro*, se utiliza el cribado previo al trasplante para reducir de forma significativa el rechazo hiperagudo. Como consecuencia de este cribado, el rechazo hiperagudo es relativamente poco frecuente en la actualidad.

Se cree que el rechazo agudo está mediado por la acumulación de células específicas de antígeno en el tejido injertado. La reacción inmunitaria mediada por linfocitos T contra estos antígenos (es decir, HVGR o GVHR) es el mecanismo principal del rechazo agudo. La acumulación de estas células conduce a daños en el tejido injertado. Se cree que tanto los linfocitos T auxiliares CD4+ y los linfocitos T citotóxicos CD8+ están implicados en el proceso, y que el antígeno se expresa en las células dendríticas de hospedador y donante. Los linfocitos T auxiliares CD4+ ayudan a reclutar otras las células efectoras, tales como macrófagos y eosinófilos, hacia el injerto. El acceso a las cascadas de transducción de señal para la activación de los linfocitos T (por ejemplo, las cascadas CD28, CD40L y CD2) también está implicado.

El rechazo agudo mediado por células se puede invertir en muchos casos mediante una intensificación en la inmunoterapia. Tras una inversión correcta, algunos elementos del injerto gravemente dañados se curan mediante fibrosis, y el resto del injerto parece normal. Tras la resolución del rechazo agudo, las dosis de fármacos inmunosupresores se pueden reducir a niveles muy bajos.

El rechazo crónico, que supone especialmente un problema en trasplantes renales, frecuentemente evoluciona negativamente a pesar del aumento en la terapia inmunosupresora. Se cree que esto es debido, en gran parte, a la

hipersensibilidad de Tipo IV mediada por células. El perfil patológico difiere del que se produce durante el rechazo agudo. El endotelio arterial está principalmente implicado, con una proliferación extensa que puede ocluir gradualmente la luz del vaso, que conduce a isquemia, fibrosis, una íntima engrosada, y a cambios ateroscleróticos. El rechazo crónico se debe principalmente a una obliteración progresiva de la vasculatura del injerto, y se parece a un proceso vasculítico lento.

En la hipersensibilidad de tipo IV, los linfocitos T citotóxicos CD8 y los linfocitos T auxiliares CD4 reconocen el antígeno de síntesis tanto intracelular como extracelular cuando se compleja, respectivamente, con moléculas MHC de Clase I o Clase II. Los macrófagos funcionan como células presentadoras de antígenos y liberan IL-1, que estimula la proliferación de linfocitos T auxiliares. Los linfocitos T auxiliares liberan interferón gamma e IL-2, que conjuntamente regulan las reacciones de hiperactividad retardada mediadas por la activación de macrófagos y la inmunidad mediada por linfocitos T. En el caso del trasplante de órganos, los linfocitos T citotóxicos destruyen las células del injerto cuando entran en contacto.

Puesto que las quinasas JAK desempeñan un papel fundamental en la activación de linfocitos T, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida descritos en el presente documento se pueden usar para tratar y/o prevenir muchos aspectos del rechazo al trasplante, y son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de reacciones de rechazo que están mediadas, al menos en parte, por linfocitos T, tales como HVGR o GVHR. Los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida también se pueden usar para tratar y/o prevenir el rechazo crónico en receptores de trasplante, y en particular, en receptores de trasplante renal.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T, que comprende administrar a un paciente que padece dicha enfermedad autoinmunitaria una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento. En determinadas realizaciones de los métodos, la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple, psoriasis, o síndrome de Sjogren.

La terapia que utiliza los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida descritos en el presente documento se puede aplicar sola, o se puede aplicar junto con o como auxiliar de otras terapias inmunosupresoras habituales, tales como, por ejemplo, mercaptopurina, corticoesteroides tales como prednisona, metilprednisolona y prednisolona, agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, inhibidores de la calcineurina tales como ciclosporina, sirolimus y tacrolimus, inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) tales como micofenolato, micofenolato de mofetilo y azatioprina y agentes diseñados para suprimir la inmunidad celular dejando intacta al mismo tiempo la respuesta inmunológica humoral del receptor, incluidos varios anticuerpos (por ejemplo, globulina contra linfocitos (ALG), globulina contra timocitos (ATG), anticuerpos monoclonales dirigidos contra linfocitos T (OKT3)) e irradiación. Estos diferentes agentes se pueden usar de acuerdo con sus dosificaciones habituales o convencionales, como se especifica en la información de prescripción que acompaña las formas comercialmente disponibles de los fármacos (véase también, la información de prescripción incluida en la edición de 2006 del The Physician's Desk Reference).

Azatioprina actualmente está comercialmente disponible de Salix Pharmaceuticals, Inc. con el nombre comercial AZASAN; mercaptopurina actualmente está comercialmente disponible de Gate Pharmaceuticals, Inc. con el nombre comercial PURINETHOL; prednisona y prednisolona actualmente están comercialmente disponibles de Roxane Laboratories, Inc.; metil prednisolona actualmente está comercialmente disponible de Pfizer; sirolimus (rapamicina) actualmente está comercialmente disponible de Wyeth-Ayerst con el nombre comercial RAPAMUNE; tacrolimus actualmente está comercialmente disponible de Fujisawa con el nombre comercial PROGRAF; ciclosporina actualmente está comercialmente disponible de Novartis con el nombre comercial SANDIMMUNE y de Abbott con el nombre comercial GENGRAF; los inhibidores de IMPDH tales como micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico actualmente están comercialmente disponibles de Roche con el nombre comercial CELLCEPT y de Novartis con el nombre comercial MYFORTIC; azatioprina actualmente está comercialmente disponible de Glaxo Smith Kline con el nombre comercial IMURAN; y los anticuerpos actualmente están comercialmente disponibles de Ortho Biotech con el nombre comercial ORTHOCLONE, Novartis con el nombre comercial SIMULECT (basiliximab) y Roche con el nombre comercial ZENAPAX (daclizumab).

En otra realización, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida se pueden administrar tanto combinado como de forma auxiliar con un inhibidor de la quinasa Syk. La quinasa Syk es una tirosina quinasa conocida por desempeñar un papel fundamental en la señalización del receptor de Fcγ, así como en otras cascadas de señalización, tales como las que implican la señalización del receptor de linfocitos B (Tumer 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 quinasa Syk desempeña un papel muy importante en la señalización del receptor IgE de alta afinidad en mastocitos, que conduce a la activación y posterior liberación de múltiples mediadores químicos que desencadenan ataques alérgicos. Sin embargo, a diferencia de las quinasas JAK, que ayudan a regular las rutas implicadas en las reacciones de hipersensibilidad retardada o mediadas por células de Tipo IV, la quinasa Syk ayuda a regular las rutas implicadas en las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE de Tipo IV. Algunos compuestos que afectan a la ruta de Syk pueden afectar o no, también, a las rutas de JAK.

Los compuestos inhibidores de Syk adecuados se describen, por ejemplo, en el documento con número de serie 10/355.543 presentado el 31 de enero de 2003 (publicación nº 2004/0029902); WO 03/063794; documento con número de serie 10/631.029 presentado el 29 de julio de 2003; WO 2004/014382; documento con número de serie 10/903.263 presentado el viernes, 30 de julio de 2004; documento PCT/US2004/24716 presentado el 30 de julio de 2004 (WO005/016893); documento con número de serie 10/903.870 presentado el viernes, 30 de julio de 2004; documento PCT/US2004/24716 presentado el 30 de julio de 2004 (WO005/016893); documento con número de serie 10/903.870 presentado el viernes, 30 de julio de 2004; documento PCT/US2004/24920 presentado el 30 de julio de 2004; documento con número de serie 60/630.808 presentado el miércoles, 24 de noviembre de 2004; documento con número de serie 60/645.424 presentado el miércoles, 19 de enero de 2005; y documento con número de serie 60/654.620, presentado el 18 de febrero de 2005. La pirimidinadiazina 2,4-sustituida descrita en el presente documento y los compuestos inhibidores de Syk se pueden usar solos, o combinados con uno o más tratamientos para el rechazo de trasplante convencionales, como se ha descrito anteriormente.

En una realización específica, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida se pueden usar para tratar o prevenir estas enfermedades en pacientes que bien inicialmente no son sensibles (resistentes), o que se han vuelto no sensibles, al tratamiento con un compuesto inhibidor de Syk, o uno u otros tratamientos actuales para la enfermedad concreta. Los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida también se pueden usar combinados con compuestos inhibidores de Syk en pacientes que son resistentes o no sensibles a compuestos de Syk. Los compuestos inhibidores de Syk junto con los que se pueden administrar los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida se han proporcionado anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método de tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T, que comprende administrar a un paciente que padece dicha enfermedad autoinmunitaria una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, como se describe en el presente documento, y el compuesto se administra en combinación, o de forma auxiliar con, un compuesto que inhibe la quinasas Syk con una CI_{50} en el intervalo de al menos 10 μM .

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de un trasplante de aloinjerto en el receptor del trasplante, que comprende administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento.

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

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

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de un trasplante de aloinjerto en el receptor del trasplante, en el que el trasplante de aloinjerto se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado y un pulmón, que comprende administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento, en el que el compuesto se administra en combinación, o de forma auxiliar con, otro inmunosupresor.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo de un trasplante de aloinjerto en el receptor del trasplante, en el que el trasplante de aloinjerto se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado y un pulmón, que comprende administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir el rechazo en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento, en el que el compuesto se administra en combinación, o de forma auxiliar con, otro inmunodepresor, en el que el inmunosupresor se selecciona entre ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, un inhibidor de IMPDH, micofenolato, micofenolato de mofetilo, un anticuerpo dirigido contra linfocitos T y OKT3.

Los compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida descritos en el presente documento son moderadores de citoquina de la señalización de IL-4. En consecuencia, los compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida podrían ralentizar la respuesta de las reacciones de hipersensibilidad de Tipo I. Por tanto, en una realización específica, los compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida podrían ser útiles en el tratamiento de este tipo de reacciones y, por tanto, de las enfermedades asociadas, mediadas o causadas por dichas reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, alergias), de manera profiláctica. Por ejemplo, un alérgico podría tomar uno o más de los compuestos selectivos para JAK descritos en el presente documento antes de una exposición prevista a alérgenos para retrasar la presentación o el progreso, o bien para eliminar en su conjunto, una respuesta alérgica.

Cuando se usa para prevenir o tratar este tipo de enfermedades, los compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida se pueden administrar en solitarios, como mezclas de uno o más compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida o en mezcla o combinación con otros agentes útiles para tratar este tipo de enfermedades y/o los síntomas asociados con este tipo de enfermedades. Los compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida también se pueden administrar en mezcla o en combinación con agentes útiles para tratar otros trastornos o enfermedades, tales como esteroides, estabilizadores de membranas, inhibidores de 5-lipoxigenasa (5LO), inhibidores de la síntesis y del receptor del leucotrieno, inhibidores del isotipo IgE alternante o de la síntesis de IgE, isotipo IgG alternante o de la síntesis de IgG, β -agonistas, inhibidores de la triptasa, aspirina, inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), metotrexato, fármacos contra TNF, retuxina, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4, y antihistamínicos, por nombrar unos pocos. Los compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida se pueden administrar *per se* o en forma de composiciones farmacéuticas.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención 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 el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, tal como se describe en el presente documento.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir una reacción de hipersensibilidad de Tipo IV, de una forma profilácticamente práctica, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, como se describe en el presente documento, y que se administra antes de la exposición a un alérgeno.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para inhibir una cascada de transducción de la señal en la que la quinasa JAK3 tiene un papel, que comprende poner en contacto *in-vitro* una célula que expresa un receptor implicado en dicha cascada de señalización con un compuesto en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, tal como se describe en el presente documento.

También se divulga en el presente documento un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por la quinasa JAK, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la presente invención, como se describe en el presente documento, y los compuestos de la Tabla XI (N.º Reg. CAS 845817-97-2, N.º Reg. CAS 841290-42-4, y N.º Reg. CAS 841290-41-3).

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por la quinasa JAK, en el que la enfermedad mediada por la

quinasa JAK es rechazo de aloinjerto crónico, que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por la quinasa JAK en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento.

5 Los compuestos activos de la invención inhiben, de forma típica, la ruta JAK/Stat. La actividad de un compuesto especificado como inhibidor de la quinasa JAK se puede evaluar *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la actividad de un compuesto especificado se puede someter a ensayo en un ensayo con células. Los ensayos adecuados incluyen ensayos que determinan la inhibición bien de la actividad de fosforilación o bien la actividad ATPasa de una quinasa JAK. Por tanto, se dice que un compuesto inhibe una actividad de una quinasa JAK si inhibe
10 la actividad de fosforilación o ATPasa de una quinasa JAK con una CI_{50} de aproximadamente 20 μM o menos.

Un medio para someter a ensayo dicha inhibición es la detección del efecto de los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida sobre la regulación en exceso de los productos génicos posteriores. En el ensayo Ramos/IL4, los linfocitos B se estimulan con la citoquina interleuquina-4 (IL-4), lo que conduce a la activación de la ruta JAK/Stat mediante la fosforilación de las quinasas de la familia JAK, JAK1 y JAK3, que a su vez fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-6. Uno de los genes regulados en exceso mediante el Stat-6 activado es el receptor de IgE de baja afinidad, CD23. Para estudiar el efecto de inhibidores (por ejemplo, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida descritos en el presente documento) sobre las quinasas JAK1 y JAK3, los linfocitos B Ramos se estimulan con IL-4 humana. De veinte a 24 horas después de la estimulación, las células se tiñen para determinar la regulación
15 en exceso de CD23 y se analizaron usando citometría de flujo (FACS). Una reducción en la cantidad de CD23 presente comparada con las condiciones de control indica que el compuesto de ensayo inhibe la ruta de la quinasa JAK de forma activa. Un ensayo ilustrativo de este tipo se describe más detalladamente en el Ejemplo 41.

La actividad de los principios activos de la invención se puede caracterizar adicionalmente analizando el efecto de los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida descritos en el presente documento sobre la respuesta proliferativa de los linfocitos T primarios humanos. En este ensayo, los linfocitos T primarios humanos derivados de sangre periférica y preactivados mediante la estimulación del receptor de linfocitos T y de CD28, proliferan en cultivo en respuesta a la citoquina interleuquina-2 (IL-2). Esta respuesta proliferativa depende de la activación de las tirosina quinasas JAK1 y JAK3, que fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-5. Los linfocitos T primarios humanos se incubaron con los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida en presencia de IL-2 durante 72 horas, y se midieron las concentraciones de ATP intracelular en el punto final del ensayo para evaluar la viabilidad celular. Una reducción en la proliferación celular en comparación con las condiciones de control indica la inhibición de la ruta de la quinasa JAK. Un ensayo ilustrativo de este tipo se describe más detalladamente en el Ejemplo 42.

La actividad de los compuestos de la invención se puede caracterizar adicionalmente analizando el efecto de los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida descritos en el presente documento sobre células epiteliales de pulmón A549 y células U937. Las células epiteliales de pulmón A549 y células U937 regulan en exceso la expresión superficial de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una variedad de diferentes estímulos. Por lo tanto, usando la expresión de ICAM-1 como lectura, los efectos de los compuestos de ensayo sobre diferentes rutas de señalización se pueden evaluar en el mismo tipo de célula. La estimulación con IL-1 mediante el receptor de IL-1 activa la ruta TRAF6/NF B que da como resultado la regulación en exceso de ICAM-1. IFN induce la regulación en exceso de ICAM-1 mediante la activación de la ruta JAK1/JAK2. La regulación en exceso de ICAM-1 se puede cuantificar mediante citometría de flujo en una curva de dosis del compuesto, y se calcularon los valores de la CE_{50} . Ensayos ilustrativos de este tipo se describen más detalladamente en los Ejemplos 43 y 44.

Los principios activos que se describen en el presente documento inhiben de manera general la ruta de la quinasa JAK con una CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 1 mM o menos, según se mide en los ensayos descritos en el presente documento. Por supuesto, el experto en la materia apreciará que los compuestos que presentan valores menores de la CI_{50} , por ejemplo, de aproximadamente 100 μM , 75 μM , 50 μM , 40 μM , 30 μM , 20 μM , 15 μM , 10 μM , 5 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso inferiores, pueden ser especialmente útiles en aplicaciones terapéuticas. En casos donde se desee actividad específica para un tipo celular determinado, el compuesto se puede analizar para determinar su actividad con el tipo celular deseado, y contrarribarse para determinar falta de actividad para otros tipos de células. El grado deseado de "inactividad" en dichos contrarribados, o la relación deseada entre actividad e inactividad, puede variar para diferentes situaciones, que puede seleccionar el usuario.

Los principios activos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida también inhiben, de forma típica, la expresión de CD23 estimulada por IL-4 en linfocitos B con un valor de la CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 20 μM o menos, de forma típica, en el intervalo de aproximadamente 10 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso inferiores. Un ensayo adecuado que se puede usar es el ensayo descrito en el Ejemplo 41 "Ensayo de la línea de linfocitos B Ramos estimulados con IL-4". En ciertas realizaciones, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida activos tienen un valor de la CI_{50} menor 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 41

Además, los principios activos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida también inhiben una actividad de linfocitos T primarios humanos con un valor de la CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 20 μM o menos, de forma típica, en el intervalo de aproximadamente 10 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso inferiores. La CI_{50} contra

linfocitos T primarios humanos se puede determinar en un ensayo convencional *in vitro* con linfocitos T primarios humanos aislados. Un ensayo adecuado que se puede usar es el ensayo descrito en el Ejemplo 42 "Ensayo de proliferación de linfocitos T primarios humanos estimulados con IL-2". En ciertas realizaciones, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida activos tienen un valor de la CI_{50} menor 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 42

Los principios activos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida también inhiben, de forma típica, la expresión de ICAM1 (CD54) inducida por la exposición a IFN en células U937 o A549 con un valor de la CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 20 μM o menos, de forma típica, en el intervalo de aproximadamente 10 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso inferiores. La CI_{50} contra la expresión de ICAM (CD54) en células estimuladas con IFN se puede determinar en un ensayo de células funcionales con una línea celular A549 o U937 aislada. Los ensayos adecuados que se pueden usar son los ensayos descritos en los Ejemplos 43 y 44 "Línea epitelial A549 estimulada con IFN o "Ensayo FACS de U937 IFN ICAM1", respectivamente. En ciertas realizaciones, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida activos tienen un valor de la CI_{50} menor o igual a 20 μM , mayor de 20 μM , o mayor de 20 μM pero menor de 50 μM en los ensayos descritos en el Ejemplo 43 o en el Ejemplo 44.

E. Composiciones farmacéuticas de la invención

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida descritos en el presente documento se pueden fabricar mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, o procesos de liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de modo convencional usando uno o más transportadores, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los principios activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

El compuesto pirimidinadiazina 2,4-sustituida se puede formular en las composiciones farmacéuticas *per se*, o en la forma de un hidrato, solvato, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable, tal como se describe en el presente documento. Típicamente, dichas sales son más solubles en soluciones acuosas que los correspondientes ácidos y bases libres, pero también se pueden formar sales que tengan una solubilidad menor que la de los correspondientes ácidos y bases libres.

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

Los métodos divulgados en el presente documento se pueden llevar a la práctica como solución terapéutica destinada al tratamiento de las dolencias descritas en el presente documento. Por tanto, en una realización específica, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida (y las diferentes formas descritas en el presente documento, incluidas las formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos (en las diferentes formas)) pueden ser para su uso en el tratamiento de las dolencias descritas en el presente documento en sujetos animales, incluyendo seres humanos. Los métodos divulgados en el presente documento comprenden, de manera general, administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, eficaz para tratar la dolencia. En una realización, el sujeto es un mamífero, incluyendo, pero sin limitación, bóvidos, caballo, felino, can, roedor, o primate. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

Los compuestos se pueden proporcionar en una variedad de formulaciones y dosificaciones. Los compuestos se pueden proporcionar en una forma farmacéuticamente aceptable que incluye, cuando el compuesto se puede formular en las composiciones farmacéuticas *per se*, o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como se describe en el presente documento. Típicamente, dichas sales son más solubles en soluciones acuosas que los correspondientes ácidos y bases libres, pero también se pueden formar sales que tengan una solubilidad menor que la de los correspondientes ácidos y bases libres. Debe entenderse que la referencia al compuesto, el compuesto pirimidinadiazina 2,4-sustituida, o "sustancia activa" en las descripciones de las formulaciones, también pretende incluir, donde sea adecuado, según conoce el experto en la materia, la formulación de los profármacos de los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida cuando dichos profármacos se encuentran entre los compuestos de la invención, tal como se define en el presente documento.

En una realización, los compuestos se proporcionan en forma de sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, como se ha indicado anteriormente. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácido tales como las 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 los grupos amina también pueden comprender sales de amonio cuaternario en las que el átomo de nitrógeno del amino contiene un grupo orgánico adecuado tal como un resto alquilo, alquenoilo, alquinoilo o aralquilo. Además, donde los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden formar 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 elimina al vacío, o mediante criodesecación o mediante intercambio de aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.
- La presente invención incluye en su ámbito los solvatos de los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida y sales de los mismos, por ejemplo, hidratos.
- 10 Los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida pueden tener uno o más centros asimétricos, y en consecuencia, pueden existir tanto como enantiómeros y como diastereoisómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidas dentro del alcance de la presente invención.
- 15 Los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida se pueden administrar mediante vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), mediante aerosol para inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, uretral (por ejemplo, supositorio uretral) o tópica (por ejemplo, gel, ungüento, nata, aerosol, etc.) y se pueden formular, en solitario o de forma conjunta, en formulaciones adecuadas en dosis unitaria que contienen transportadores, adyuvantes, excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales adecuados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente como ratones, ratas, caballos, ganado, 20 ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención pueden ser eficaces en seres humanos.
- 25 Las composiciones farmacéuticas para administración de los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, por ejemplo, asociando de forma uniforme e íntima el principio activo con un transportador líquido o un transportador sólido finamente dividido o ambos y, a continuación, en caso necesario, conformar el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar 30 una forma adecuada para prácticamente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, transdermal, rectal, vaginal, etc., o una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación.
- 35 Para la administración tópica, el uno o varios compuestos selectivos para JAK se pueden formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc. como es bien sabido en la técnica.
- Las formulaciones sistémicas incluyen las designadas para su administración mediante inyección e incluyen, por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como las designadas para 40 administración transdérmica, transmucosal oral o pulmonar.
- 45 Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles del uno o más principios activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones pueden incluir también agentes de formulación, tales como agentes suspensorios, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, y pueden contener conservantes añadidos.
- 50 Como alternativa, la formulación para inyección se puede proporcionar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo, pero sin limitación, agua exenta de pirógeno estéril, tampón, solución de dextrosa, etc., antes de su uso. Con este objetivo, el uno o varios principios activos se pueden secar mediante cualquier técnica conocida en la materia, tal como liofilización, y reconstitución antes del uso.
- 55 Para la administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes adecuados para la barrera a permear. Dichos penetrantes son conocidos en la materia.
- 60 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, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); 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 de almidón sodio); o agentes mojantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden 65 revestir por métodos bien conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares, películas o revestimientos entéricos.
- Además, las composiciones farmacéuticas que contienen la pirimidinadiazina 2,4-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 destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido

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 a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes.

5 Los comprimidos contienen el principio activo en una premezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos 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 de granulación y desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga); y agentes lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco). Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con tiempo de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir mediante las técnicas descritas en las patentes de Estados Unidos 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos osmóticos terapéuticos para liberación controlada. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también 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 reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar 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 arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico, cremophore™ o aceites vegetales fraccionados); y agentes conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, conservantes, aromatizantes, agentes colorantes y edulcorantes, según sea adecuado.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo o profármaco, tal como es bien conocido.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de forma convencional.

Para las vías de administración rectal y vaginal, el uno o varios principios activos se pueden formular como soluciones (para enemas de retención) supositorios o pomadas que contienen las bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación, el uno o varios principios activos se pueden administrar cómodamente en la forma de un pulverizador en aerosol desde recipientes presurizados, o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono o cualquier otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la forma farmacéutica se puede determinar proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos de gelatina) se pueden formular conteniendo una mezcla de polvo del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleaginoso o acuosa 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 de cloruro de sodio isotónica. Los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal o uretral del fármaco. En realizaciones particulares, los compuestos se pueden formular como supositorios uretrales, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de dolencias de fertilidad, especialmente en varones, por ejemplo, para el tratamiento de la disfunción testicular.

De acuerdo con la invención, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida se pueden usar para fabricar una composición o medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para administración rectal o uretral. La invención también se refiere a métodos para fabricar composiciones, incluidos los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida en una forma que sea adecuada para administración uretral o rectal, incluyendo supositorios.

Para uso tópico, se pueden emplear cremas, pomadas, gelatinas, geles, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida. En ciertas realizaciones, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida se pueden formular para administración tópica con polietilenglicol (PEG). Estas formulaciones pueden comprender opcionalmente otros ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables

tales como diluyentes, estabilizantes y/o adyuvantes. En realizaciones particulares, las formulaciones tópicas se formulan para el tratamiento de dolencias alérgicas y/o dolencias cutáneas incluida psoriasis, dermatitis de contacto y dermatitis atópica, entre otras descritas en el presente documento.

5 De acuerdo con la invención, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida se pueden usar para fabricar una composición o medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para administración tópica. También se divulgan en el presente documento métodos para fabricar composiciones que incluyen compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida en una forma que sea adecuada para administración tópica.

10 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida también se pueden administrar mediante cualquiera de una variedad de dispositivos de inhalación y métodos conocidos en la materia, incluyendo, por ejemplo: patente de EE.UU. n.º 6.241.969; patente de EE.UU. n.º 6.060.069; patente de EE.UU. n.º 6.238.647; patente de EE.UU. n.º 6.335.316; patente de EE.UU. n.º 5.364.838; patente de EE.UU. n.º 5.672.581; documento WO96/32149; documento WO95/24183; patente de EE.UU. n.º 5.654.007; patente de EE.UU. n.º 5.404.871; patente de EE.UU. n.º 5.672.581; patente de EE.UU. n.º 5.743.250; patente de EE.UU. n.º 5.419.315; patente de EE.UU. n.º 5.558.085; documento WO98/33480; patente de EE.UU. n.º 5.364.833; patente de EE.UU. n.º 5.320.094; patente de EE.UU. n.º 5.780.014; patente de EE.UU. n.º 5.658.878; 5.518.998; 5.506.203; patente de EE.UU. n.º 5.661.130; patente de EE.UU. n.º 5.655.523; patente de EE.UU. n.º 5.645.051; patente de EE.UU. n.º 5.622.166; patente de EE.UU. n.º 5.577.497; patente de EE.UU. n.º 5.492.112; patente de EE.UU. n.º 5.327.883; patente de EE.UU. n.º 5.277.195; la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 20010041190; la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 20020006901; y la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 20020034477.

25 Incluidos entre los dispositivos que se pueden usar para administrar ejemplos concretos de los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida están aquellos bien conocidos en la materia, tales como, inhaladores de dosis medida, nebulizadores de líquidos, inhaladores de polvo seco, pulverizadores, vaporizadores térmicos, y similares. Otra tecnología adecuada para la administración de compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida particulares incluye aerosolizadores electrohidrodinámicos.

30 Además, el dispositivo de inhalación es preferentemente práctico, en el sentido de ser fácil de usar, suficientemente pequeño para llevarse cómodamente, capaz de proporcionar múltiples dosis, y duradero. Algunos ejemplos específicos de dispositivos de inhalación comercialmente disponibles 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), o similares. En una realización, los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida se pueden administrar mediante un inhalador o pulverizador de polvo seco.

40 Como reconocerán los expertos en la materia, la formulación de compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida, la cantidad de formulación administrada, y la duración de la administración de una dosis única depende del tipo de dispositivo de inhalación empleado así como otros factores. Para algunos sistemas de administración en aerosol, tales como nebulizadores, la frecuencia de administración y lapso de tiempo para el cual el sistema se activa dependerán principalmente de la concentración de los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida en el aerosol.

45 Por ejemplo, se pueden utilizar periodos más cortos de administración a concentraciones mayores de compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida en la solución nebulizadora. Los dispositivos tales como los inhaladores de dosis medida pueden producir concentraciones de aerosol mayores, y se pueden hacer funcionar para periodos más cortos para administrar la cantidad deseada de compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida en algunas realizaciones. Los dispositivos tales como los inhaladores de polvo seco administran el principio activo hasta que se expelle una carga dada de agente desde el dispositivo. En este tipo de inhalador, la cantidad de compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida en una cantidad dada del polvo determina la dosis administrada en una única administración. La formulación de pirimidinadiazina 2,4-sustituida se selecciona para dar como resultado el tamaño de partícula deseado en el dispositivo se inhalación seleccionado.

55 Las formulaciones de compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida para la administración a partir de un inhalador de polvo seco pueden incluir normalmente un polvo seco finamente dividido que contiene compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida, pero el polvo puede incluir también un agente de volumen, tampón, portador, excipiente, otros aditivos, o similares. Los aditivos que se pueden incluir en una formulación en polvo seca de compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida, por ejemplo, para diluir el polvo según se requiera para la administración a partir de un inhalador en polvo concreto, para facilitar el procesamiento de la formulación, para proporcionar propiedades ventajosas del polvo a la formulación, para facilitar la dispersión del polvo desde el dispositivo de inhalación, para estabilizar la formulación (por ejemplo, antioxidantes o tampones), para proporcionar sabor a la formulación, o similares. Los aditivos típicos incluyen monosacáridos, disacáridos, y polisacáridos; alcoholes azucarados 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, difosfatidil colina, o lecitina; o similares.

65

- La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que incluye compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida adecuados para la administración por inhalación. De acuerdo con la invención, los compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida se pueden usar para fabricar una composición o medicamento, incluyendo medicamentos adecuados para la administración mediante inhalación. La invención se refiere también a los métodos para fabricar composiciones que incluyen compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida en una forma que es adecuada para la administración, incluyendo la administración mediante inhalación. Por ejemplo, como formulación en polvo seca se puede fabricar de diversas maneras, usando técnicas convencionales, tales como las descritas en cualquiera de las publicaciones mencionadas anteriormente e incorporarlas expresamente en el presente documento por referencia, y por ejemplo, Baker, et al., patente de los Estados Unidos n.º 5.700.904. Las partículas se pueden preparar en el intervalo de tamaño adecuado para la deposición máxima en el tracto respiratorio inferior micronizando, moliendo, o similares. Y se puede fabricar una formulación líquida disolviendo los compuestos de pirimidina diamina 2,4 sustituida en un disolvente adecuado, tal como agua, a un pH adecuado, incluyendo tampones u otros excipientes.
- Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida descritos en el presente documento se pueden fabricar mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, o procesos de liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de modo convencional usando uno o más transportadores, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los principios activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.
- Para administración ocular, el(los) compuesto(s) de pirimidinadiamina 2,4-sustituida puede(n) formularse como solución, emulsión, suspensión, etc., adecuada para la administración al ojo. Se conocen en la técnica una variedad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo. Los ejemplos no limitantes específicos se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.261.547; patente de Estados Unidos n.º 6.197.934; patente de Estados Unidos n.º 6.056.950; patente de Estados Unidos n.º 5.800.807; patente de Estados Unidos n.º 5.776.445; patente de Estados Unidos n.º 5.698.219; patente de Estados Unidos n.º 5.521.222; patente de Estados Unidos n.º 5.403.841; patente de Estados Unidos n.º 5.077.033; patente de Estados Unidos n.º 4.882.150; y la patente de Estados Unidos n.º 4.738.851.
- Para la administración prolongada, el(los) compuesto(s) de pirimidinadiamina 2,4-sustituida se pueden formular como una preparación de 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 aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, una sal muy poco soluble. Como alternativa, se pueden usar sistemas de administración transdérmica fabricados como un disco o parche adhesivo que libera lentamente el(los) principio(s) activo(s) para su absorción percutánea. Con este objetivo, se pueden usar potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del(de los) principio(s) activo(s). Se describen parches transdérmicos adecuados en, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.407.713; patente de Estados Unidos n.º 5.352.456; patente de Estados Unidos n.º 5.332.213; patente de Estados Unidos n.º 5.336.168; patente de Estados Unidos n.º 5.290.561; patente de Estados Unidos n.º 5.254.346; patente de Estados Unidos n.º 5.164.189; patente de Estados Unidos n.º 5.163.899; patente de Estados Unidos n.º 5.088.977; patente de Estados Unidos n.º 5.087.240; patente de Estados Unidos n.º 5.008.110; y la patente de Estados Unidos n.º 4.921.475.
- Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que se pueden usar para administrar el(los) principio(s) activo(s). Se pueden emplear también determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), aunque normalmente al coste de una mayor toxicidad.
- Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitaras que contienen el(los) principio(s) activo(s). El envase puede, por ejemplo, comprender una hoja metálica o de plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para la administración.
- El(los) compuestos de pirimidinadiamina 2,4-sustituida descritos en el presente documento, o sus composiciones, se utilizarán de forma general en una cantidad eficaz para dar el resultado previsto, por ejemplo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la dolencia particular que se está tratando. El(los) compuesto(s) puede(n) administrarse terapéuticamente para conseguir un beneficio terapéutico o profilácticamente para conseguir un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende erradicar o mejorar el trastorno subyacente que se está tratando y/o erradicar o mejorar uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente de forma que el paciente notifique una mejora en la sensación o la dolencia, entendiendo que el paciente puede seguir estando afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece una alergia proporciona un beneficio terapéutico no solo cuando se erradica o mejora la respuesta alérgica subyacente, sino también cuando el paciente informa una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia tras la exposición al alérgeno. A modo de otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración tras el inicio de un ataque asmático, o una reducción en la frecuencia o la

5 gravedad de episodios asmáticos. Como otro ejemplo específico, el beneficio terapéutico en el contexto del rechazo al trasplante incluye la capacidad de aliviar un episodio de rechazo agudo, tal como por ejemplo, HVGR o GVHR o la capacidad de prolongar el periodo de tiempo entre el inicio de episodios de rechazo agudo y/o el inicio del rechazo crónico. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se logra una mejora.

10 La cantidad de compuesto administrada dependerá de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, la dolencia particular a tratar, el modo de administración, la gravedad de la dolencia que se está tratando y la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del principio activo concreto, etc. La determinación de una dosificación eficaz está bien comprendida en las capacidades de los expertos en la materia.

15 Como saben los expertos en la materia, la dosificación preferida de los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida dependerá también de la edad, el peso, estado de salud general y la gravedad de la dolencia del individuo que se está tratando. Es posible que la dosificación deba también adaptarse al sexo del individuo y/o cuando se administra mediante inhalación, a la capacidad pulmonar del individuo. La dosificación puede también adaptarse a individuos que padecen de más de una dolencia o a aquellos individuos que tienen dolencias adicionales que afectan a la capacidad pulmonar y a la capacidad de respirar normalmente, por ejemplo, enfisema, bronquitis, neumonía, infecciones respiratorias, etc. La dosificación, y la frecuencia de administración de los compuestos o sus profármacos, dependerá de si los compuestos se formulan para el tratamiento de episodios agudos de una dolencia o para el tratamiento profiláctico de un trastorno. Por ejemplo, episodios agudos de dolencias alérgicas, incluyendo asma relacionado con alergia, rechazo de trasplante, etc. Un médico especialista experto será capaz de determinar la dosis óptima para un individuo concreto.

25 Para la administración profiláctica, el compuesto puede administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una de las dolencias 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 el inicio de los síntomas en un paciente al que se le ha diagnosticado un trastorno subyacente. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto a una persona que padece una alergia antes de la exposición esperada al alérgeno. Los compuestos pueden también administrarse profilácticamente a individuos sanos que se han expuesto repetidamente a agentes conocidos de una de las anteriores enfermedades descritas para evitar el inicio del trastorno. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto a un individuo sano que se ha expuesto repetidamente a un alérgeno conocido para inducir alergias, tal como látex, en un esfuerzo para evitar que el individuo desarrolle una alergia. Como alternativa, se puede administrar un compuesto a un paciente que padece asma antes de participar en actividades que desencadenan ataques de asma, para disminuir la gravedad de, o evitar por completo, un episodio asmático.

40 En el contexto del rechazo al trasplante, el compuesto se puede administrar aunque el paciente no tenga una reacción de rechazo agudo para evitar el inicio del rechazo y/o antes de la aparición de indicaciones clínicas de rechazo crónico.

45 La cantidad de compuesto administrada dependerá de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, la indicación concreta que se está tratando, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que se está tratando y la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del principio activo concreto, etc. La determinación de una dosificación eficaz está bien comprendida en las capacidades de los expertos en la materia.

50 Se pueden estimar dosificaciones eficaces inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosificación inicial para usar en animales para conseguir una concentración en sangre o suero en circulación del principio activo que está en o por encima de una CI_{50} del compuesto concreto como se determina en el ensayo *in vitro*. El cálculo de las dosificaciones para conseguir las concentraciones de sangre o suero en circulación teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto concreto está bien comprendido en las capacidades de los técnicos expertos. Para ayuda, se remite al lector a Fingl & Woodbury, "General Principles", En: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, pp. 1-46, última edición, Pergamon Press, y las referencias citadas en dichas publicaciones.

55 Pueden estimarse también las dosificaciones iniciales a partir de los datos *in vivo*, tales como modelos animales. Son bien conocidos en la técnica los modelos animales útiles para ensayar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades anteriormente descritas. Los modelos animales adecuados de hipersensibilidad o reacciones alérgicas se describen en Foster, (1995) *Allergy* 50(21Supl):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

de hiper IgE se describen en Claman *et al.*, (1990), *Clin. Immunol. Immunopathol.* 56(1):46-53. Los modelos animales adecuados de linfoma de linfocitos 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 la dermatitis atópica, eczema 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 al trasplante, tales como los modelos de HVGR se describen en O'Shea *et al.*, (2004), *Nature Reviews Drug Discovery* 3:555-564; Cetkovic-Curlje & Tibbles, (2004), *Current Pharmaceutical Design* 10:1767-1784; y Chengelian *et al.*, (2003), *Science* 302:875-878. Las personas normalmente expertas en la materia pueden adaptar de forma rutinaria dicha información para determinar las dosificaciones adecuadas para la administración humana.

Las cantidades de dosificación estarán normalmente en el intervalo de entre 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, el modo de administración y varios factores descritos anteriormente. La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del(de los) compuesto(s) que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse una vez por semana, varias veces por semana (por ejemplo, en días alternos), una vez al día o múltiples veces al día, dependiendo de, entre otras cosas, el modo de administración, la indicación específica que se está tratando y el criterio del médico a cargo del tratamiento. En casos de administración local o captación selectiva, tales como administración tópica local, la concentración local eficaz de principio(s) activo(s) puede no estar relacionada con la concentración en plasma. Los técnicos expertos serán capaces de optimizar las dosificaciones locales eficaces sin experimentación excesiva.

Preferentemente, el(los) compuesto(s) proporcionará(n) beneficio terapéutico o profiláctico sin producir toxicidad sustancial. Se puede determinar la toxicidad del(de los) compuesto(s) utilizando procedimientos farmacéuticos normalizados. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren el(los) compuesto(s) que presentan altos índices terapéuticos.

La anterior divulgación que se refiere a los requisitos de dosificación para los compuestos de pirimidinadiazina 2,4-sustituida es pertinente para las dosificaciones requeridas para los fármacos, con la realización, evidente para el técnico experto, de que la cantidad de profármaco(s) administrada dependerá también de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, la biodisponibilidad del(de los) profármaco(s) concreto(s), la tasa de conversión y la eficacia y la eficacia del compuesto de fármaco activo con la ruta de administración seleccionada, etc. La determinación de una dosificación eficaz del(de los) profármaco(s) para un uso concreto está bien comprendida en las capacidades de los expertos en la materia.

Se pueden estimar dosificaciones eficaces inicialmente a partir ensayos de actividad y metabolismo *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosificación inicial para usar en animales para conseguir una concentración en sangre o suero en circulación del principio activo metabólico que está en o por encima de una CI_{50} del compuesto concreto según se determina en el ensayo *in vitro*, tal como el CHMC o BMMC *in vitro* y otros ensayos *in vitro* descritos en la solicitud de Estados Unidos con n.º de serie 10/355.543 presentada el 31 de enero de 2003 (documento US2004/0029902A1), solicitud internacional con n.º de serie PCT/US03/24087 (documento WO2004/014382), solicitud de Estados Unidos con n.º de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004, y la solicitud internacional con n.º de serie PCT/US2004/24716 (documento WO005/016893). El cálculo de las dosificaciones para conseguir dichas concentraciones en sangre o suero en circulación teniendo en cuenta la biodisponibilidad del profármaco concreto mediante la ruta de administración deseada está bien comprendido en las capacidades de los técnicos expertos. Para ayuda, se remite al lector a Fingl & Woodbury, "General Principles", En: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, pp. 1-46, última edición, Pergamon Press, y las referencias citadas en dichas publicaciones.

Se divulgan también en el presente documento kits para la administración de la pirimidinadiazina 2,4-sustituida, sus profármacos o composiciones que comprenden el compuesto, que puede incluir una cantidad de dosificación de al menos una pirimidinadiazina 2,4-sustituida o una composición que comprende al menos una pirimidinadiazina 2,4-sustituida como se divulga en el presente documento. Los kits pueden comprender además envases y/o instrucciones adecuados para usar el compuesto. Los kits pueden comprender también medios para la administración de la al menos una pirimidinadiazina 2,4-sustituida o composiciones que comprenden al menos una pirimidinadiazina 2,4-sustituida, tales como un inhalador, dispensador para pulverización (por ejemplo, pulverización nasal), jeringa para inyección o envase presurizado para cápsulas, comprimidos, supositorios, u otros dispositivos, como se describe en el presente documento.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden ensamblar en forma de kits. El kit proporciona el compuesto y los reactivos para preparar una composición para la administración. La composición puede estar en forma seca o liofilizada, o en una solución, especialmente en una solución estéril. Cuando la composición está en una forma seca, el reactivo puede comprender un diluyente farmacéuticamente aceptable para preparar una formulación líquida. El kit puede también contener un dispositivo para administrar o para dispersar las composiciones, incluyendo, pero sin limitarse a la jeringa, pipeta, parche transdérmico, o inhalador.

Los kits pueden incluir otros compuestos terapéuticos para su uso junto con los compuestos descritos en el presente documento. En una realización, los agentes terapéuticos son compuestos inmunosupresores o antialérgenos. Se pueden proporcionar estos compuestos en una forma separada, o mezclarse con los compuestos de la presente invención.

5 Los kits incluirán las instrucciones adecuadas para la preparación y administración de la composición, los efectos secundarios de las composiciones, y cualquier otra información relevante. Las instrucciones pueden estar en cualquier formato adecuado, incluyendo, pero sin limitación, papel impreso, videocinta, disco legible por ordenador, o disco óptico.

10 Se divulga un kit que comprende un compuesto seleccionado entre los compuestos de la presente invención, como se describe en el presente documento, y los compuestos de la Tabla XI (N.º Reg. CAS 845817-97-2, N.º Reg. CAS 841290-42-4, y N.º Reg. CAS 841290-41-3) o un profármaco del mismo, un envase e instrucciones de uso.

15 Se divulga también en el presente documento un kit que comprende la formulación farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre los compuestos de la invención, como se describe en el presente documento, y los compuestos de la Tabla XI (N.º Reg. CAS 845817-97-2, N.º Reg. CAS 841290-42-4, y N.º Reg. CAS 841290-41-3) o un profármaco del mismo, y al menos un excipiente, diluyente, o estabilizante farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos, un envase e instrucciones de uso.

20 También se divulgan en el presente documento kits para tratar un individuo que padece o es susceptible a las dolencias descritas en el presente documento, que comprende un recipiente que comprende una cantidad de dosificación de pirimidindiamina 2,4-sustituida o de la composición que se divulga en el presente documento, e instrucciones de uso. El recipiente puede ser cualquiera de los conocidos en la materia y adecuado para el almacenamiento y la administración de formulaciones intravenosas, tópicas, rectales, uretrales o inhaladas.

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

30 F. Síntesis general de los compuestos de la invención

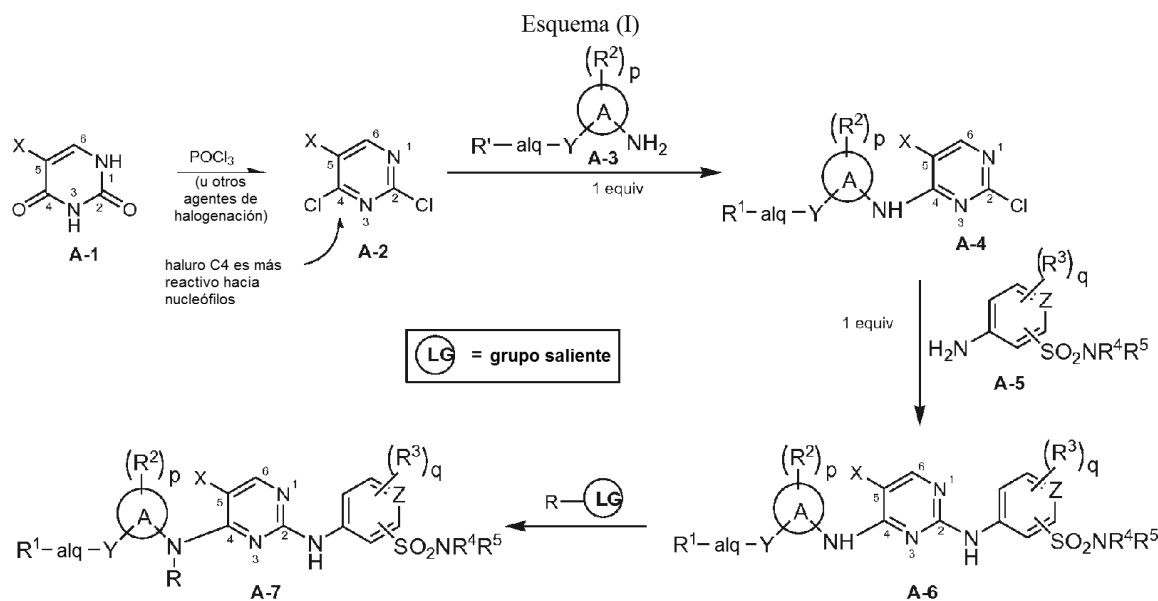
Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden sintetizarse mediante una diversidad de rutas sintéticas diferentes usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados por métodos sintéticos convencionales. Los métodos ejemplares adecuados que pueden adaptarse rutinariamente para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y profármacos de la invención se encuentran en la Patente de Estados Unidos N.º 5.958.935. Los ejemplos específicos que describen la síntesis de numerosos compuestos de 2,4-pirimidindiamina y profármacos, así como intermedios de los mismos, se describen en la solicitud copendiente de Estados Unidos N.º de serie 10/355.543, presentada el 31 de enero de 2003 (documento US2004/0029902A1).

40 Los métodos ejemplares adecuados que pueden usarse rutinariamente y/o adaptarse para sintetizar compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida también pueden encontrarse en solicitud internacional con N.º de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (WO 03/063794), solicitud de Estados Unidos con N.º de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, la solicitud internacional con N.º de serie PCT/US03/24087 (WO2004/014382), la solicitud de Estados Unidos con N.º de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004, y la solicitud internacional con N.º de serie PCT/US2004/24716 (WO005/016893). Todos los compuestos descritos en el presente documento (incluyendo profármacos) pueden prepararse mediante adaptación rutinaria de estos métodos.

50 Los métodos sintéticos ejemplares específicos para las pirimidindiaminas 2,4-sustituidas descritas en el presente documento también se describen en los Ejemplos 1-40, más adelante. Los expertos en la materia también serán capaces de adaptar fácilmente estos ejemplos para la síntesis de pirimidindiaminas 2,4-sustituidas adicionales como se describe en el presente documento.

55 Una diversidad de rutas sintéticas ejemplares que pueden usarse para sintetizar compuestos de 2,4-pirimidindiamina se describen en los Esquemas (I)-(VII), más adelante. Estos métodos pueden adaptarse rutinariamente para sintetizar los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida y profármacos descritos en el presente documento.

En una realización ejemplar, los compuestos pueden sintetizarse a partir de uracilos sustituidos o sin sustituir como se ilustra en el Esquema (I), más adelante:



En el Esquema (I), el anillo A, R¹, (R²)_p, alq, (R³)_q, R⁴, R⁵, X, Y y Z tienen las definiciones necesarias para abarcar compuestos de la invención. De acuerdo con el Esquema (I), el uracilo A-1 se dihalogena en las posiciones 2 y 4 usando un agente de halogenación convencional, tal como POCl₃ (u otro agente de halogenación convencional) en condiciones convencionales para producir 2,4-dicloropirimidina A-2. Dependiendo del sustituyente X, en la pirimidindiamina A-2, el cloruro en la posición C4 es más reactivo hacia nucleófilos que el cloruro en la posición C2. Esta reactividad diferencial puede explotarse para sintetizar 2,4-pirimidindiaminas A-7 haciendo reaccionar en primer lugar 2,4-dicloropirimidina A-2 con un equivalente de la amina A-3, produciendo la 2-cloro-4-pirimidinamina 4N-sustituida A-4, seguido de la amina A-5 para producir un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6, donde el nitrógeno N4 puede alquilarse selectivamente para dar compuestos de fórmula A-7.

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

Las reacciones representadas en el Esquema (I) pueden tener lugar más rápidamente cuando las mezclas de reacción se calientan mediante un microondas. Cuando se calienta de esta manera, pueden usarse las siguientes condiciones: calentar a 175 °C en etanol durante 5-20 min en un Smith Reactor (Personal Chemistry, Uppsala, Suecia) en un tubo cerrado herméticamente (a una presión de 20 bar).

Los materiales de partida de uracilo 1 pueden adquirirse de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas convencionales de química orgánica. Los uracilos disponibles en el mercado 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); 5-(trifluorometil)-uracilo (Aldrich n.º 22.327-1; Registro CAS 54-20-6). Están disponibles uracilos 5-sustituídos adicionales de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporciona una gran cantidad de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos.

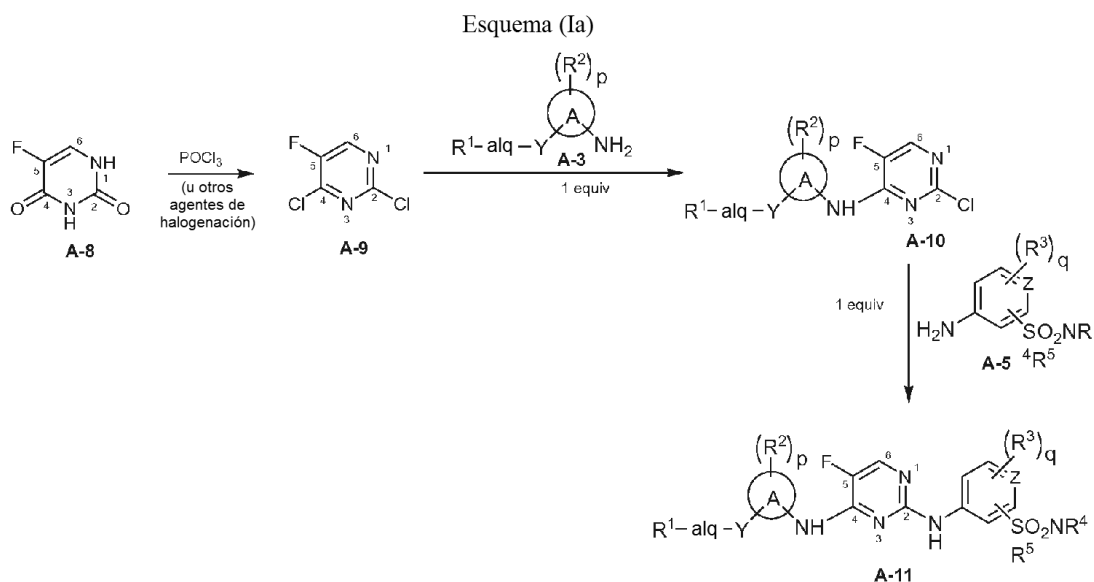
Las aminas A-3 y A-5 pueden adquirirse de fuentes comerciales o, como alternativa, pueden sintetizarse utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, pueden sintetizarse aminas adecuadas a partir de precursores de nitrógeno usando procedimientos químicos convencionales. En la sección de Ejemplos se 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 cualquiera de los 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").

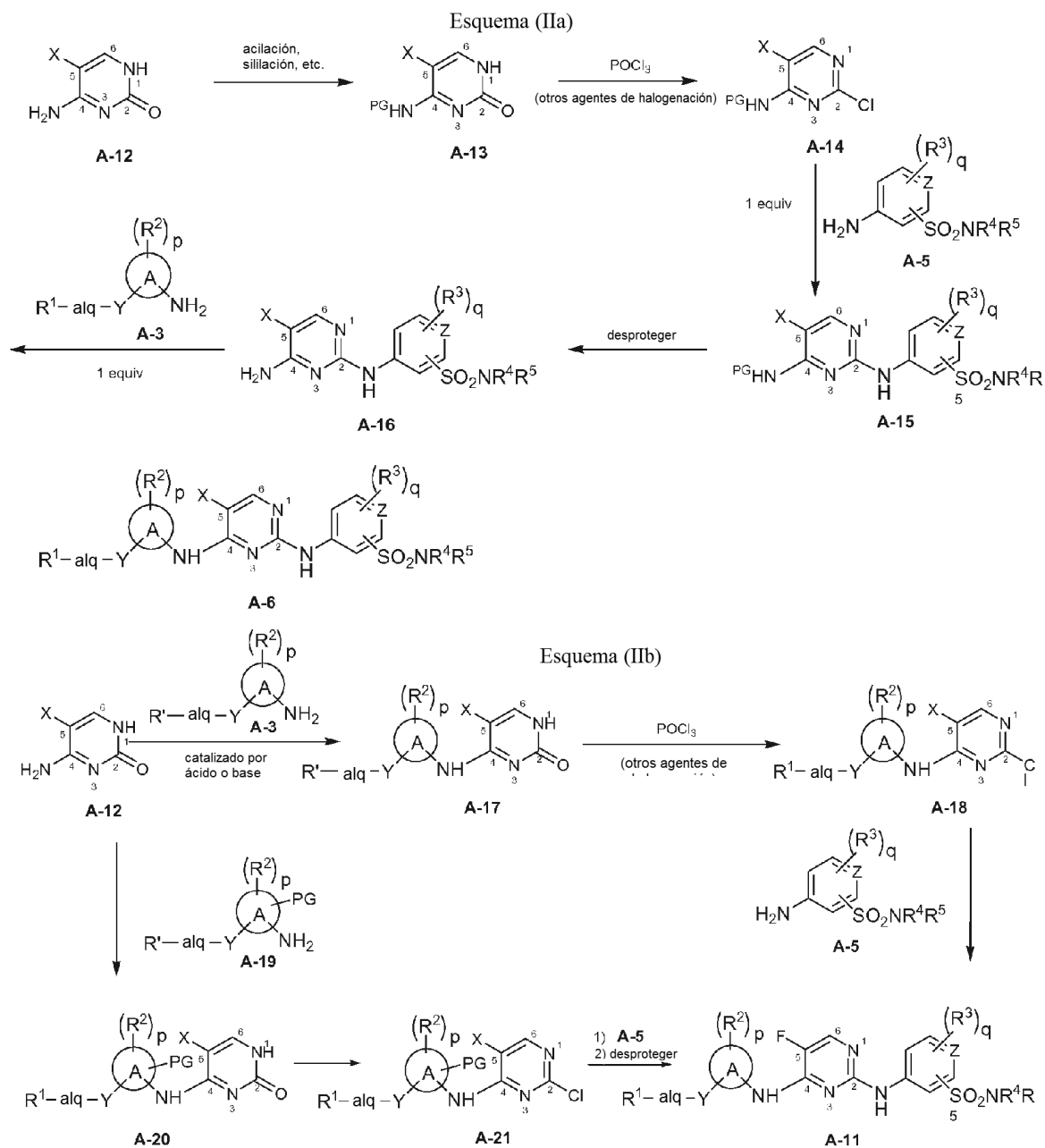
5 Por lo tanto, grupo protector se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector puede retirarse selectivamente según se desee durante el curso de una síntesis. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Greene and Wuts, como se ha mencionado anteriormente, y adicionalmente, en Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratrilocarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos donde el grupo hidroxilo está acilado para formar ésteres de acetato y benzoato o alquilarse para formar bencil y tritil éteres, así como alquiléteres, éteres de tetrahidropiraniolo, trialquilil éteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y alil éteres.

Una realización del Esquema (I) que utiliza 5-fluorouracilo (Aldrich n.º 32.937-1) como material de partida se ilustra en el Esquema (Ia), más adelante:



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

25 En otra realización ejemplar, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden sintetizarse a partir de citosinas sustituidas o sin sustituir como se ilustra en los Esquemas (IIa) y (IIb), más adelante:



5 En los Esquemas (IIa) y (IIb), el anillo A, R¹, (R²)_p, alq, (R³)_q, R⁴, R⁵, X, Y y Z son como se han definido anteriormente para el Esquema (I) y PG representa un grupo protector. Con respecto al Esquema (IIa), la amina exocíclica de C4 de la citosina A-12 se protege en primer lugar con un grupo protector adecuado PG para producir citosina N4-protegida A-13. Para una guía específica con respecto a grupos protectores útiles en este contexto, véase Vorbrüggen y Ruh-Pohlenz, 2001, Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, NY, pp. 1-631 ("Vorbrüggen"). La citosina protegida A-13 se halogena en la posición C2 usando un reactivo de halogenación convencional en condiciones convencionales para producir 4-pirimidinamina 2-cloro-4N-protegida A-14. La reacción con la amina A-5 da A-15, que al desprotegerse de la amina exocíclica C4, da A-16. La reacción A-16 con la amina A-3 produce el derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6.

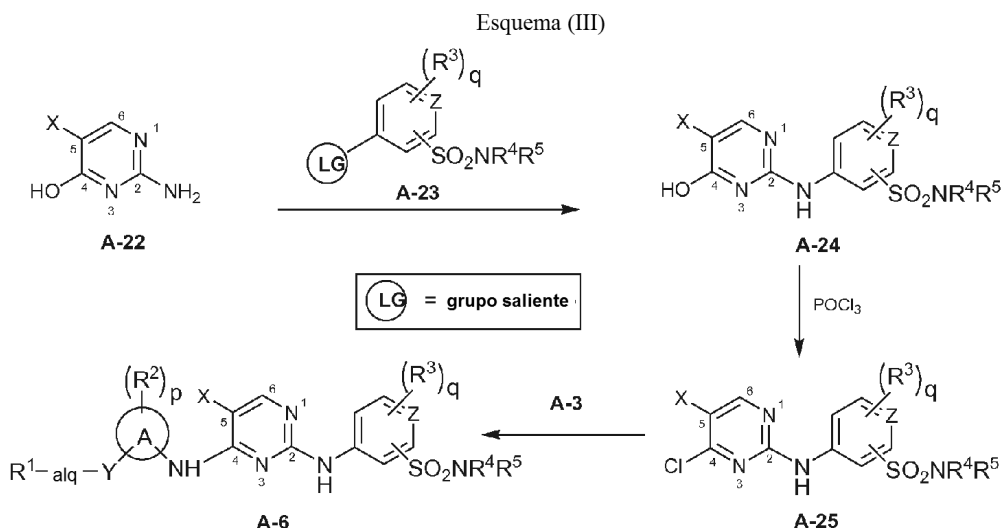
15 Como alternativa, en referencia al Esquema (IIb), la citosina A-12 puede hacerse reaccionar con la amina A-3 o la amina protegida A-19 para producir la citosina N4-sustituida A-17 o A-20, respectivamente. Después, estas citosinas sustituidas pueden halogenarse como se ha descrito previamente, desprotegerse (en el caso de la citosina N4-sustituida A-20) y hacerse reaccionar con la amina A-5 para producir una 2,4-pirimidindiamina A-11.

20 Las citosinas disponibles en el mercado que pueden usarse como materiales de partida en los Esquemas (IIa) y (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)-citocina. Otras citosinas adecuadas útiles como materiales de partida en el Esquema (IIa) están disponibles de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporciona una gran cantidad de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos.

5

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), más adelante:



10

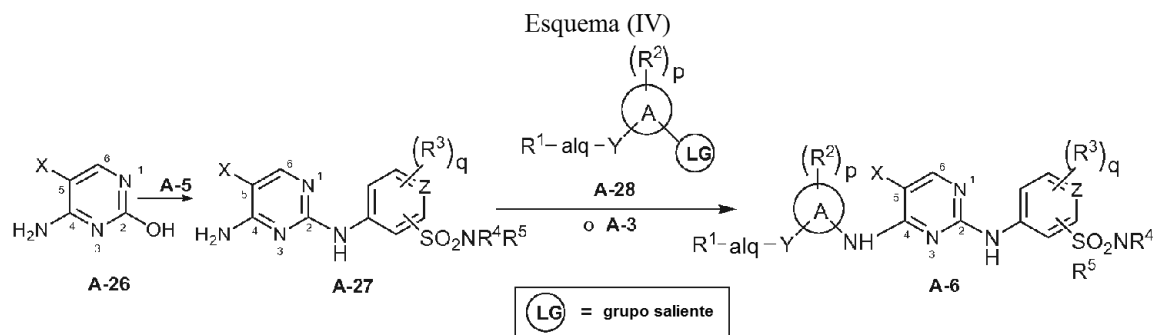
En el Esquema (III), el anillo A, R^1 , $(R^2)_p$, alq, $(R^3)_q$, R^4 , R^5 , X, Y y Z son como se han definido anteriormente para el Esquema (I) y LG es un grupo saliente como se describe con mayor detalle en conexión con el Esquema IV, *más abajo*. Con respecto al Esquema (III), el 2-amino-4-pirimidinol A-22 se hace reaccionar con el agente de arilación A-23 para producir el 4-pirimidinol N2-sustituido A-24, que después se halogena como se ha descrito previamente para producir la 4-halo-2-pirimidinamina N2-sustituida A-25. La reacción adicional con la amina A-3 proporciona un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6.

15

20

Los 2-amino-4-pirimidinoles A-22 disponibles en el mercado adecuados 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 proporciona una gran cantidad de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos.

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



25

30

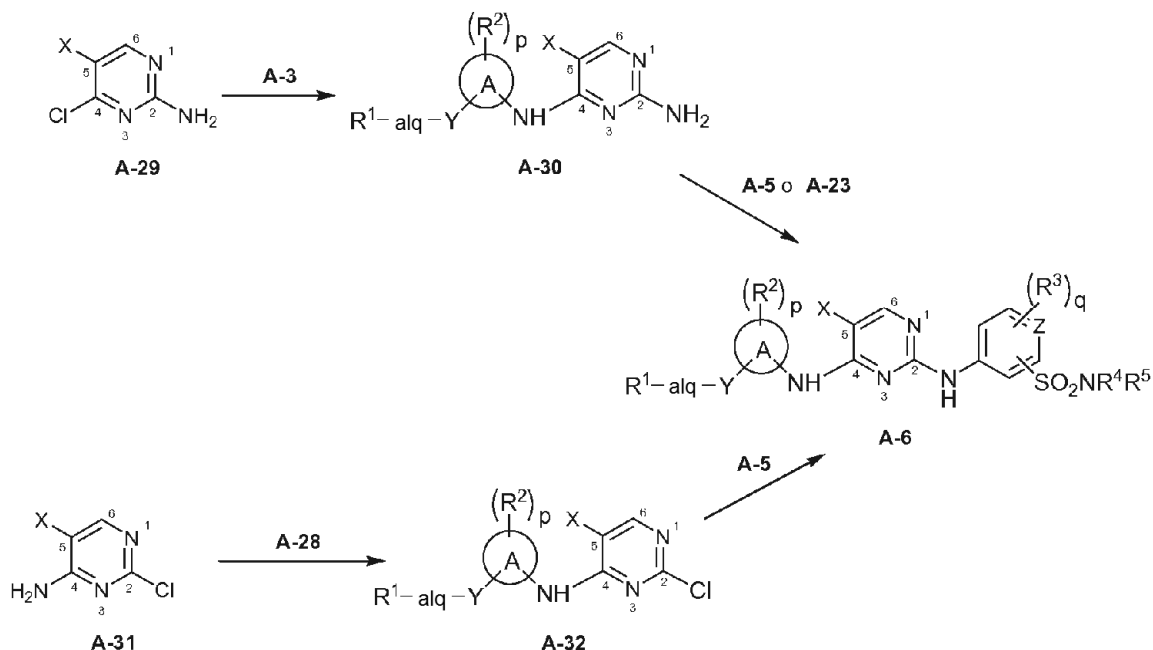
En el Esquema (IV), el anillo A, R^1 , $(R^2)_p$, alq, $(R^3)_q$, R^4 , R^5 , X, Y y Z son como se han definido anteriormente para el Esquema (I). Con respecto al Esquema (IV), el C2-hidroxilo del 4-amino-2-pirimidinol A-26 es más reactivo hacia nucleófilos que el C4-amino, de manera que la reacción con la amina A-5 produce 2,4-pirimidindiamina N2-sustituida A-27. La reacción posterior con el compuesto A-28, que incluye un grupo saliente adecuado o amina A-3 produce un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6. El Compuesto A-28 puede incluir virtualmente cualquier grupo saliente que puede desplazarse por el C4-amino de 2,4-pirimidindiamina N2-sustituida A-27. Los grupos salientes adecuados incluyen, pero sin limitación, halógenos, metanosulfoniloxi (mesiloxi; "OMs"), trifluorometanosulfoniloxi ("OTF") y p-toluenosulfoniloxi (tosiloxi; "OTs"), bencenosulfoniloxi ("besilato") y m-nitro benceno sulfoniloxi ("nosilato"). Otros grupos salientes adecuados serán evidentes para los expertos en la materia.

35

Los materiales de partida de 4-amino-2-pirimidinol sustituido pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporciona una gran cantidad de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos.

- 5 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 como se ilustra en el Esquema (V), más adelante:

Esquema (V)

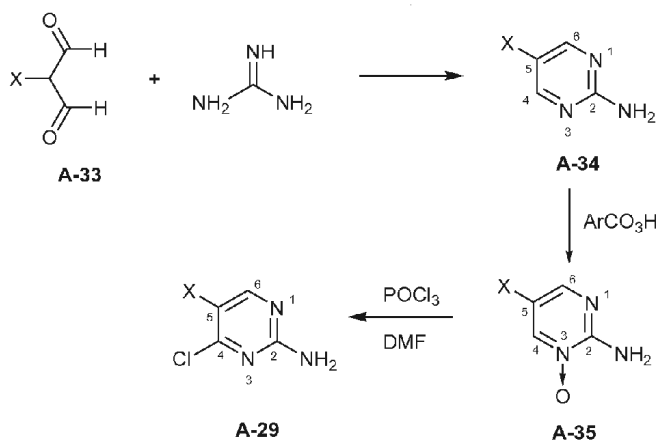


- 10 En el Esquema (V), el anillo A, R^1 , $(R^2)_p$, alq, $(R^3)_q$, R^4 , R^5 , X, Y y Z son como se definen para el Esquema (I) y el grupo saliente es como se define para el Esquema (IV). Con respecto al Esquema (V), la 2-amino-4-cloropirimidina A-29 se hace reaccionar con la amina A-3 para producir 2,4-pirimidindiamina 4N-sustituida A-30 que, después de la reacción con el compuesto A-23 o la amina A-5, produce 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 al reaccionar con la amina A-5 produce A-6.

- 15 Una diversidad de pirimidinas A-29 y A-31 adecuadas para su uso como materiales de partida en el Esquema (V) están disponibles en el mercado de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporciona una gran cantidad de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos.

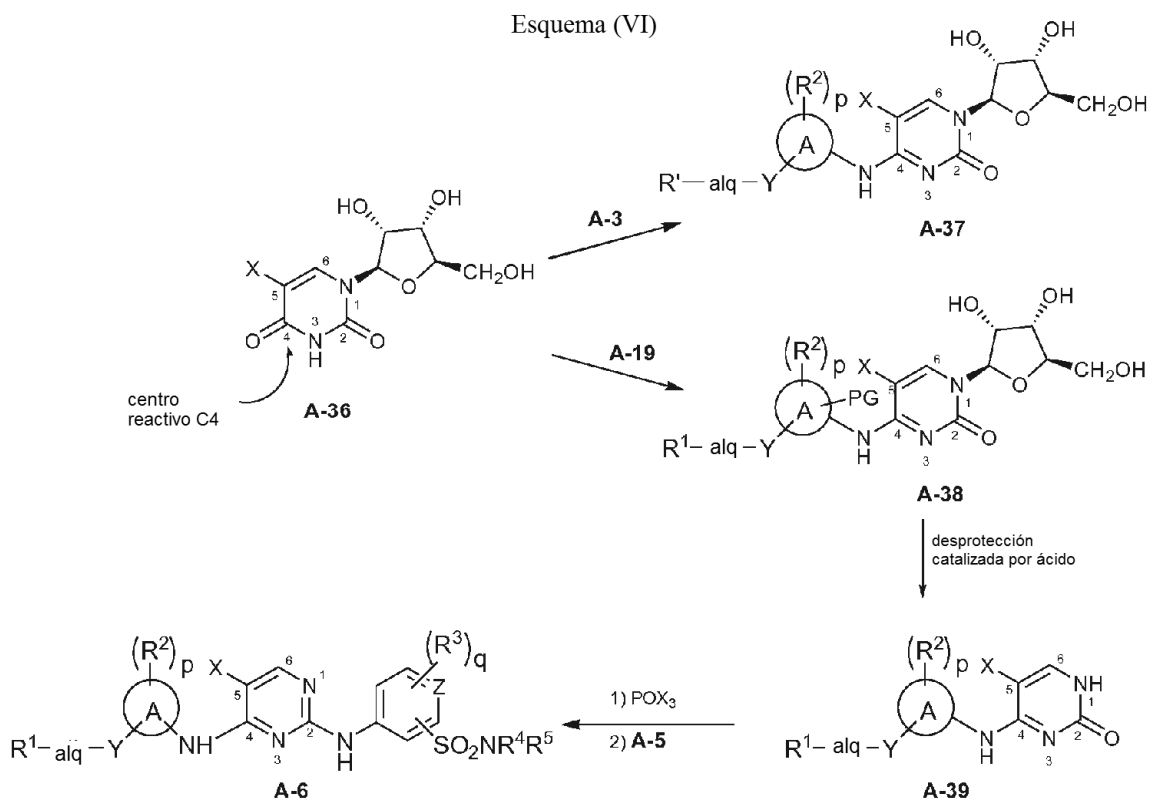
- 20 Como alternativa, las 4-cloro-2-pirimidinaminas A-29 pueden prepararse como se ilustra en el Esquema (Va):

Esquema (Va)



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

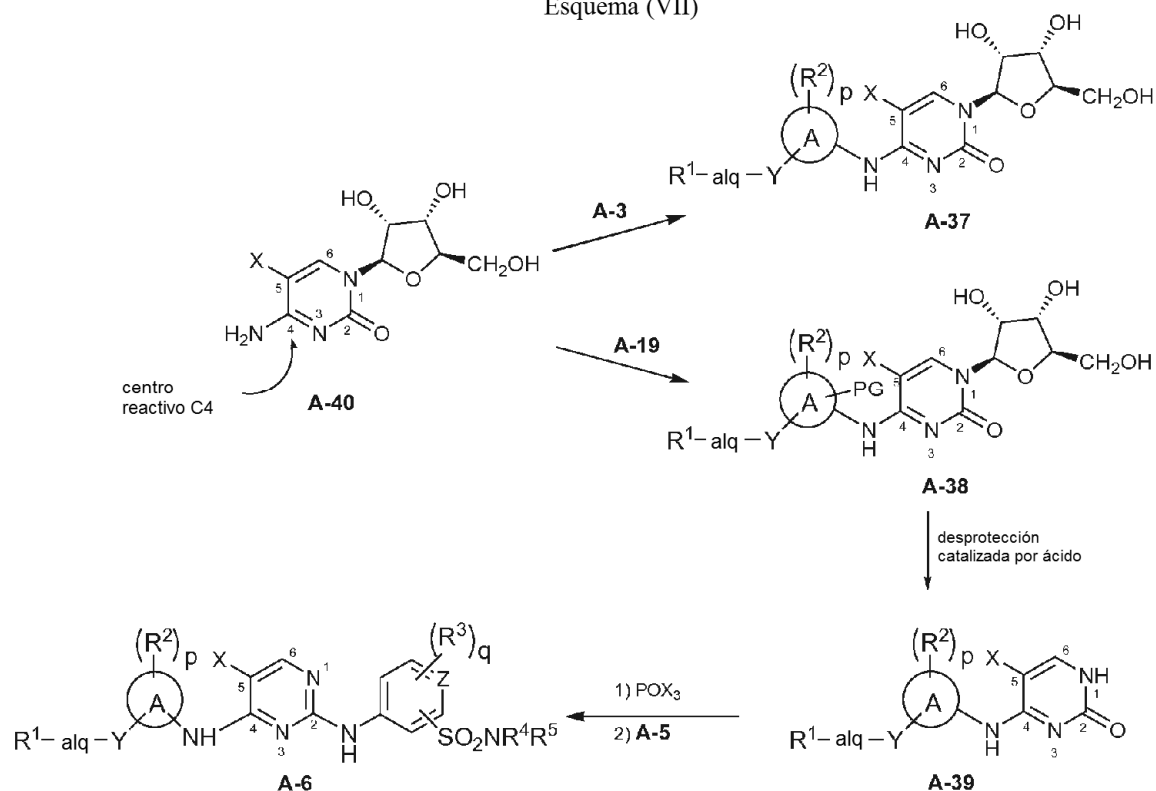
En otra realización ejemplar más, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina de la invención pueden prepararse a partir de uridinas sustituidas o no sustituidas como se ilustra en el Esquema (VI), más adelante:



En el Esquema (VI), el anillo A, R^1 , $(R^2)_p$, alq, $(R^3)_q$, R^4 , R^5 , X, Y y Z son como se han definido anteriormente para el Esquema (I) y PG representa un grupo protector, como se describe en conexión con el Esquema (IIb). De acuerdo con el Esquema (VI), la uridina A-36 tiene un centro reactivo C4 de manera que la reacción con la amina A-3 o la amina protegida A-19 produce 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) produce la citosina N4-sustituida A-39, que posteriormente puede halogenarse en la posición C2 y hacerse reaccionar con la amina A-5 para producir un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6.

Las citidinas también pueden usarse como materiales de partida de una manera análoga, como se ilustra en el Esquema (VII), más adelante:

Esquema (VII)



- En el Esquema (VII), el anillo A, R¹, (R²)_p, alq, (R³)_q, R⁴, R⁵, X, Y y Z son como se han definido anteriormente en el Esquema (I) y PG representa un grupo protector como se ha descrito anteriormente. Con respecto al Esquema (VII), como la uridina A-36, la citidina A-40 tiene un centro reactivo C4 de manera que la reacción con la amina A-3 o la amina protegida A-19 produce la citidina N4-sustituida A-37 o A-38, respectivamente. Después, estas citidinas A-37 y A-38 se tratan como se ha descrito previamente para el Esquema (VI) para producir un derivado de 2,4-pirimidindiamina A-6.
- Aunque los Esquemas (VI) y (VII) se ilustran con ribosilnucleósidos, los técnicos expertos apreciarán que los 2'-desoxirribo y 2',3'-didesoxirribo nucleósidos correspondientes, así como los nucleósidos que incluyen azúcares o análogos de azúcar distintos de ribosa, también funcionarían.
- Numerosas uridinas y citidinas útiles como materiales de partida en los Esquemas (VI) y (VII) se conocen en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, 5-trifluorometil-2'-deoxiciditidina (Chem. Sources #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); 5-trifluorometil-2'-desoxiuridina (Chem. Sources Int'l 2000; Registro CAS 70-00-8).
- 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 proporciona una gran cantidad de referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos.
- Aunque muchos de los esquemas sintéticos descritos anteriormente no ilustran el uso de grupos protectores, los técnicos expertos reconocerán que en algunos casos determinados sustituyentes, tales como, por ejemplo, R² y/o R⁴, 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 las condiciones de reacción usadas en el esquema sintético particular, y será evidente para los expertos en la materia. Una guía para seleccionar grupos protectores, su unión y retirada adecuados para una aplicación particular puede encontrarse, por ejemplo, en Greene & Wuts, *más arriba*.
- Pueden prepararse profármacos como se describen en el presente documento mediante una modificación rutinaria de los métodos descritos anteriormente. Como alternativa, tales profármacos pueden prepararse haciendo reaccionar una 2,4-pirimidindiamina adecuadamente protegida 6 con un progrupo adecuado. Las condiciones para realizar tales reaccionar y para desproteger el producto para producir unos profármacos como se descritos en el presente documento son bien conocidas.

Las muchas referencias que enseñan métodos útiles para sintetizar pirimidinas generalmente, así como los materiales de partida descritos en los Esquemas (I)-(VII), se conocen en la técnica. Para una guía 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, (A Division of 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, (A Division of John Wiley & Sons), Nueva York (Brown I I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 16, Suplemento II (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (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, pp. 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, pp. 1 -401 (uracil synthesis pp. 313, 315; pyrimidinediamine synthesis pp. 313-316; amino pyrimidinediamine synthesis pp. 315); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 3ª Edición, 1995, Chapman y Hall, Londres, Reino Unido, pp. 1 - 516; Vorbrüggen, H. y Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, pp. 1-631 (protection of pyrimidines by acylation pp. 90-91; silylation of pyrimidines pp. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 4ª edición, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, Reino Unido, pp. 1 -589; y *Comprehensive Organic Synthesis*, Volúmenes 1-9 (Trost, B. M. y Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, Reino Unido.

Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida descritos en el presente documento pueden incluir grupos funcionales que pueden estar enmascarados con progrupos para crear profármacos. Tales profármacos son habitualmente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en sus formas de fármaco activas. En efecto, muchos de los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida descritos en esta invención incluyen prorestos que son hidrolizables o de otro modo escindibles en las condiciones de uso. Por ejemplo, los grupos éster experimentan comúnmente hidrólisis catalizada por ácido para producir el ácido carboxílico precursor cuando se expone a las condiciones ácidas del estómago o hidrólisis catalizada por base cuando se expone a las condiciones básicas del intestino o la sangre. Por tanto, cuando se administran a un sujeto por vía oral, los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida que incluyen restos de éster pueden considerarse profármacos de sus ácidos carboxílicos correspondientes, independientemente de si la forma de éster es farmacológicamente activa.

El mecanismo por el cual el progrupo o progrupos se metabolizan no es crítico, y puede provocarse por, por ejemplo, hidrólisis en las condiciones ácidas del estómago, como se ha descrito anteriormente, y/o mediante enzimas presentes en el tracto digestivo y/o tejidos u órganos del cuerpo. En efecto, el progrupo o progrupos pueden seleccionarse para metabolizarse en un sitio particular dentro del cuerpo. Por ejemplo, muchos ésteres se escinden en las condiciones ácidas encontradas en el estómago. Los profármacos diseñados para escindir químicamente en el estómago para dar la pirimidindiamina 2,4-sustituida activa pueden emplear progrupos, incluyendo tales ésteres. Como alternativa, los progrupos pueden diseñarse para que se metabolizan en presencia de enzimas, tales como esterasas, amidasas, lipolasas, fosfatasas, incluyendo ATPasas y cinasa, etc. Los progrupos, incluyendo engarces capaces de metabolizarse *in vivo* son bien conocidos e incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, éteres, tioéteres, sililéteres, silitioéteres, ésteres, tioésteres, carbonatos, tiocarbonatos, carbamatos, tiocarbamatos, ureas, tioureas, carboxamidas, etc. En algunos casos, puede seleccionarse un grupo "precursor" que se oxida mediante enzimas oxidativas, tales como, por ejemplo, citocromo P450 del hígado, para dar un grupo metabolizable.

En los profármacos, cualquier resto funcional disponible puede enmascararse con un progrupo para producir un profármaco. Los grupos funcionales dentro de los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida que pueden enmascararse con progrupos para su inclusión en un proresto incluyen, pero sin limitación, aminas (primarias y secundarias), hidroxilos, sulfanilos (tioles), carboxilos, etc. En la técnica se conocen muchos progrupos adecuados para enmascarar tales grupos funcionales para producir prorestos que son escindibles en las condiciones deseadas de uso. Todos estos progrupos, solos o en combinaciones, pueden incluirse en los profármacos.

El progrupo o 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 un átomo de nitrógeno primario o secundario incluido en un sustituyente en el compuesto de 2,4-pirimidindiamina.

Los profármacos descritos en el presente documento pueden ser compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida que están sustituidos en el nitrógeno N4 del resto de 2,4-pirimidindiamina con un anillo bicíclico que contiene nitrógeno, sustituido o sin sustituir, que incluye al menos un progrupo en uno o más de: el átomo o átomos de nitrógeno del anillo bicíclico, el nitrógeno N2 del resto de 2,4-pirimidindiamina y/o el nitrógeno N4 del resto de 2,4-pirimidindiamina.

Como se ha indicado anteriormente, la identidad del progrupo no es crítica, 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 mediante enzimas encontradas *in vivo*, para producir el grupo biológicamente activo, por ejemplo, las pirimidindiaminas 2,4-sustituidas como se describen en el presente documento. Por tanto, el técnico experto apreciará que el progrupo puede comprender virtualmente cualquier grupo protector de hidroxilo, amina o tiol

conocido o descubierto más tarde. Los ejemplos no limitantes de grupos protectores adecuados pueden encontrarse, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 (especialmente páginas 10-142 (alcoholes, 277-308 (tioles) y 309-405 (aminas)).

5 Además, la identidad del grupo o grupos también puede seleccionarse de manera que confiera las características deseables al profármaco. Por ejemplo, pueden usarse grupos lipófilos para disminuir la solubilidad en agua y pueden usarse grupos hidrófilos para aumentar la solubilidad en agua. De este modo, pueden obtenerse profármacos ajustados específicamente a los modos de administración deseados. El progrupo también puede diseñarse para conferir otras propiedades al profármaco, tales como, por ejemplo, absorción intestinal pasiva mejorada, absorción intestinal mediada por transporte mejorada, protección frente a metabolismo rápido (profármacos de liberación lenta), liberación selectiva de tejido, enriquecimiento pasivo en tejidos diana, transportadores específicos de señalización, etc. Los grupos capaces de impartir a los profármacos estas características son bien conocidos, y se describen, por ejemplo, en Etmayer et al., 2004, *J. Med. Chem.* 47(10):2393-2404, la divulgación de los cuales se incorpora por referencia. Todos los diversos grupos descritos en estas referencias pueden utilizarse en los profármacos descritos en el presente documento.

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

25 La adecuabilidad de cualquier progrupo particular para un modo de administración deseado puede confirmarse en ensayos bioquímicos. Por ejemplo, si un profármaco va a administrarse mediante inyección en un tejido u órgano particular y las identidades de las diversas enzimas expresadas en el tejido u órgano son conocidas, puede ensayarse el metabolismo del profármaco particular en ensayos bioquímicos con la enzima o enzimas aisladas. Como alternativa, puede ensayarse el metabolismo del profármaco particular para el compuesto de pirimidindiamina 2,4-sustituida activa con extractos de tejido y/u órgano. El uso de extractos de tejido y/u órgano pueden ser de particular conveniencia cuando la identidad o identidades de las enzimas expresadas en los tejidos u órganos diana son desconocidas, o en casos en los que las enzimas aisladas no están convenientemente disponibles. Los técnicos expertos serán capaces de seleccionar fácilmente progrupos que tienen propiedades metabólicas (tal como cinética) adecuadas para aplicaciones particulares usando ensayos *in vitro*. Por supuesto, también podría ensayarse el metabolismo adecuado de los profármacos específicos en modelos animales *in vivo*.

40 Numerosas referencias enseñan el uso y síntesis de profármacos, incluyendo, por ejemplo, Etmayer *et al.*, *ibid* y Bungaard et al., (1989) *J. Med. Chem.* 32(12): 2503-2507. Además, la preparación y uso de profármacos de 2,4-pirimidindiaminas se señala específicamente en la Solicitud de patente provisional de Estados Unidos 60/654.620, presentada el 18 de febrero de 2005, titulada "Pyrimidinediamine Prodrugs and their Uses".

III. Ejemplos

45 La invención se entiende además por referencia a los siguientes ejemplos, que están destinados a ser meramente ejemplares de la invención. No se limita el alcance de la presente invención por las realizaciones ilustradas, que están destinadas a ser únicamente ilustraciones de aspectos individuales de la invención.

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

50 TFA = Ácido trifluoroacético
 MeOH = Metanol
 EtOH = Etanol
 ml = Mililitro
 mmol = Milimol
 55 DCM o CH₂Cl₂ = cloruro de metileno
 M = Molar
 DMSO = dimetilsulfóxido
 S = Singlete
 D = Doblete
 60 T = Triplete
 c = Cuadruplete
 m = Multiplete
 Dd = doblete doble
 Br = Ancho
 65 EM = Espectro de Masas
 CL = cromatografía líquida

Pd/C = paladio sobre carbono

HCl = ácido clorhídrico

ul = Microlitro

h = Hora

5 K_2CO_3 = carbonato potásico

g = Gramo

D = Días

TA o ta = temperatura ambiente

mg = Miligramo

10 Ac = Acuoso

THF = tetrahidrofurano

NaOH = hidróxido sódico

EtOAc = acetato de etilo

NH_3 = Amoníaco

15 DMF = dimetilformamida

DMAP = dimetilaminopiridina

TEA = Trietilamina

tBuOH = terc-butanol

Cs_2CO_3 = carbonato de cesio

20 iPrOH = Isopropanol

H_2O_2 = peróxido de hidrógeno

HPLC = cromatografía líquida de alta presión

Na_2SO_4 = sulfato sódico

Psi = Libra por pulgada cuadrada

25 NH_4Cl = cloruro de amonio

Cu_2O = óxido cuproso

N = Normal

NH_4OH = hidróxido de amonio

$POCl_3$ = oxicloruro de fósforo

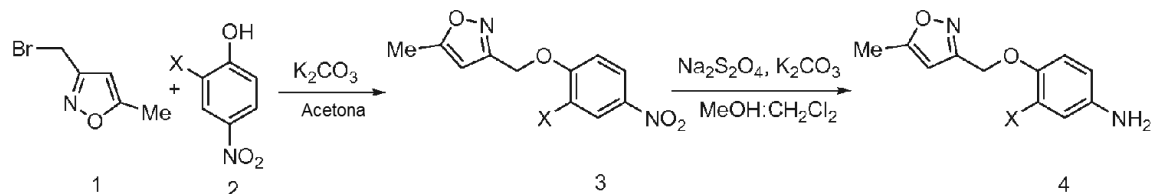
30 H_2O = Agua

NaOMe = metóxido sódico

$NaHCO_3$ = bicarbonato sódico

M = Micromolar

35 Ejemplo 1



5-metil-3-(4-nitrofenoximetil)isoxazol (3, X = H)

40 En un matraz de reacción seco, equipado con un condensador de reflujo, una barra de agitación magnética y un septo de goma con una entrada N_2 se puso 4-nitrofenol (2, X = H) (1,57 g, 11,36 mmol), K_2CO_3 anhidro (1,58 g, 12 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (200 mg) en acetona seca (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla heterogénea se añadió 3-(bromometil)-5-metilisoxazol (2,0 g, 11,36 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche.

45 Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetona (50 ml) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos, después se aumentó gradualmente la polaridad hasta EtOAc al 40 % en hexanos para dar 2,59 g (97 %) del 5-metil-3-(4-nitrofenoximetil)isoxazol deseado (3, X = H). 1H RMN ($CDCl_3$): 8,19 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz), 7,04 (d, 2H, $J = 9,6$ Hz), 6,18 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 235 (MH^+).

50 3-(4-Aminofenoximetil)-5-metilisoxazol (4, X = H)

El 5-metil-3-(4-nitrofenoximetil)isoxazol (3, X = H) (2,59 g, 11,07 mmol) se disolvió en $MeOH:CH_2Cl_2$ (1:1,600 ml). Se añadió gota a gota una solución acuosa de (77 ml) hidrosulfito sódico (11,93 g, 68,5 mmol) y K_2CO_3 (9,55 g, 69 mmol) en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida, se diluyeron con agua (200 ml), se extrajeron con CH_2Cl_2 (3 x 300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto resultante se secó finalmente a alto vacío para proporcionar 1,03 g (46 %) del 5-metil-3-(4-aminofenoximetil)isoxazol

(4, X = H). ^1H RMN (CDCl_3): 6,78 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,61 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,07 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (m/z): 205 (MH^+).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 1.

5-Metil-3-(2-metil-4-nitrofenoximetil)isoxazol (3, X = CH_3)

^1H RMN (CDCl_3): 8,08 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 8,04 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,08 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); LCMS (m/z): 249 (MH^+).

3-(2-Fluoro-4-nitrofenoximetil)-5-metilisoxazol (3, X = F)

LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 254 (MH^+).

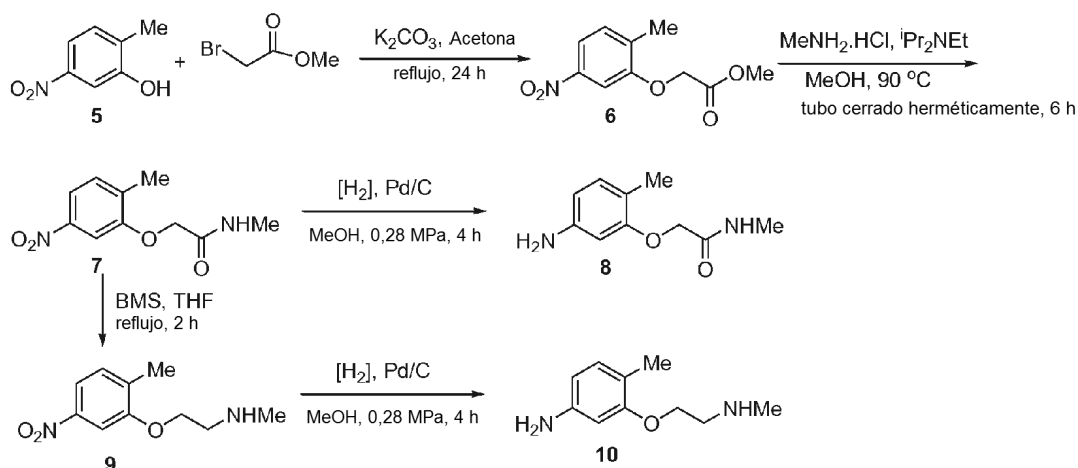
3-(4-Amino-2-metilfenoximetil)-5-metilisoxazol (4, X = CH_3)

^1H RMN (CDCl_3): 6,70 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,45 (dd, 1H, $J = 2,7$ y 8,4 Hz), 6,07 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LCMS (m/z): 219 (MH^+).

3-(4-Amino-2-fluorofenoximetil)-5-metilisoxazol (4, X = F)

LCMS: pureza: 89%; MS: 224 (MH^+).

Ejemplo 2



4-metil-3-metoxicarbonilmetilenooxinitrobenzeno (6)

Un matraz de reacción equipado con un condensador de reflujo, una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno se cargó con 2-metil-5-nitrofenol (5) (5,0 g, 32,6 mmol), K_2CO_3 (4,51 g, 32,6 mmol) y acetona (35 ml). A esta mezcla heterogénea se añadió bromoacetato de metilo (2,7 ml, 29,34 mmol) a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 24 horas. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo (200 ml). El sólido se trituró, se filtró, se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó a alto vacío para obtener 7,0 g de 4-metil-3-metoxicarbonilmetilenooxinitrobenzeno (6). LCMS: pureza: 95%; MS (m/z): 226(MH^+).

4-metil-3-metilaminocarbonilmetilenooxinitrobenzeno (7)

Una mezcla de 4-metil-3-metoxicarbonilmetilenooxinitrobenzeno (6) (7,0 g, 31 mmol), clorhidrato de metilamina (20,93 g, 310 mmol) y diisopropiletilamina (DIPEA) (28 ml, 155 mmol) en metanol (100 ml) se agitó en un tubo de presión a 90 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (1 litro). El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (3 x 150 ml) y se secó para obtener 6 g de 4-metil-3-metilaminocarbonilmetilenooxinitrobenzeno (7). LCMS: pureza: 98%; MS (m/z): 225(MH^+).

4-metil-3-metilaminocarbonilmetilenooxianilina (8)

La hidrogenación de 4-metil-3-metilaminocarbonilmetilenooxinitrobenzeno (7) (1,0 g) se realizó usando Pd al 10 %/C (100 mg) en metanol (50 ml) a 0,28 MPa (40 psi) durante 4 horas para dar 0,8 g de 4-metil-3-metilaminocarbonilmetilenooxianilina (8) después de filtración del catalizador y retirada del disolvente a presión reducida. LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 195(MH^+).

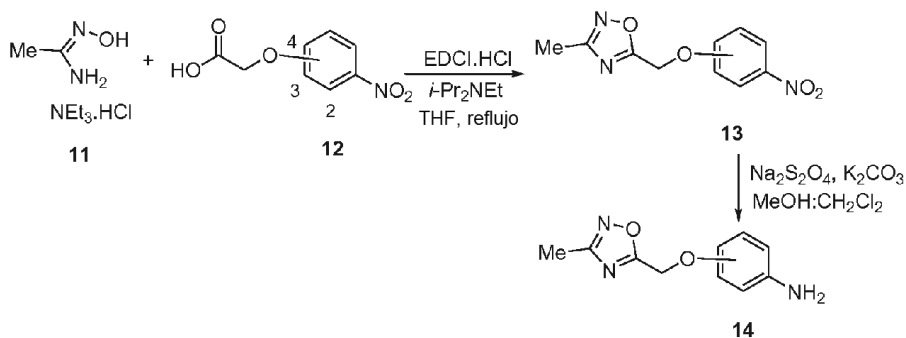
4-metil-3-(2-metilamino)etiloxinitrobenzeno (9)

Un matraz de reacción seco equipado con un condensador de reflujo, una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno se cargó con 4-metil-3-metilaminocarbonilmetileno oxinitrobenzoceno (7) (0,5 g, 2,23 mmol) y THF (5 ml). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y a esta se añadió complejo de borano metilsulfuro (3,3 ml, 2 M) durante un periodo de 5 minutos y después la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de la retirada del disolvente al vacío, la adición de metanol se realizó cuidadosamente (¡PRECAUCIÓN! el metanol reacciona violentamente con el complejo de borano metilsulfuro residual/sin reaccionar). La solución metanólica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el metanol y los volátiles se retiraron a presión reducida. Este proceso se repitió dos veces. Después, la solución metanólica se trató con HCl 4 N (en dioxano (4,4 mmol, 1,1 ml) y después se calentó a 60 °C durante 2,5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla se trató con NH₃ 2 M/metanol (8,8 mmol, 4,4 ml) y después el disolvente se retiró al vacío a presión reducida. El producto residual se sometió a cromatografía (gel de sílice, eluyendo con hexanos después acetato de etilo al 20 % en hexanos) para obtener 0,350 g de 4-metil-3-(2-metilamino)etiloxinitrobenzoceno (9). LCMS: pureza: 92%; MS (*m/z*): 211(MH⁺).

4-metil-3-(2-metilamino)etiloxianilina (10)

La hidrogenación de 4-metil-3-(2-metilamino)etiloxinitrobenzoceno (9) (0,5 g) se realizó usando Pd al 10 %/C (50 mg) en metanol (20 ml) a 0,28 MPa (40 psi) durante 4 horas para dar 0,350 g de 4-metil-3-(2-metilamino)etiloxianilina (10). LCMS: pureza: 90%; MS (*m/z*): 181(MH⁺).

Ejemplo 3



Sal clorhidrato de acetamida oxima.trietilamina (11)

Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (3,38 g, 48,64 mmol) y trietilamina (NEt₃) (5,1 g, 7,0 ml, 50,4 mmol) a una solución agitada de acetonitrilo (2,0 g, 2,54 ml, 48,72 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente y después se sometieron a reflujo durante 3 días. El disolvente se retiró a presión reducida y después se secó a alto vacío para proporcionar la sal clorhidrato de acetamida oxima trietilamina deseada (11) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

3-Metil-5-(4-nitrofenoximetil)-1,2,4-oxadiazol (13a)

Una mezcla de ácido 4-nitrofenoxiacético (12) (2,25 g, 11,4 mmol), sal clorhidrato de acetamida oxima trietilamina (11, 5,85 g, 27,62 mmol), EDCI.HCl (4,37 g, 22,79 mmol) y diisopropiletilamina (7,42 g, 10 ml, 57,40 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (250 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción heterogénea de color pardo se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso (NaHCO₃) y salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró usando un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 1,62 g (60 %) del producto deseado, 3-metil-5-(4-nitrofenoximetil)-1,2,4-oxadiazol (13a) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,24 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,08 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 5,36 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 236 (MH⁺).

5-(4-Aminofenoximetil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (14a)

Se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. ¹H RMN (CDCl₃): 6,82 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,63 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 5,15 (s, 2H), 3,38 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 206 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 3.

3-Metil-5-(3-nitrofenoximetil)-1,2,4-oxadiazol (13b)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7,92 (dd, 1H, $J = 0,9$ y 1,9 Hz), 7,89 (dd, 1H, $J = 0,9$ y 2,1 Hz), 7,83 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,33 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 236 (MH^+).

5-(3-Aminofenoximetil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (14b)

^1H RMN (CDCl_3): 7,05 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,36-6,29 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,69 (s a, 2H), 2,42 (s, 3H); LCMS (m/z): 206 (MH^+).

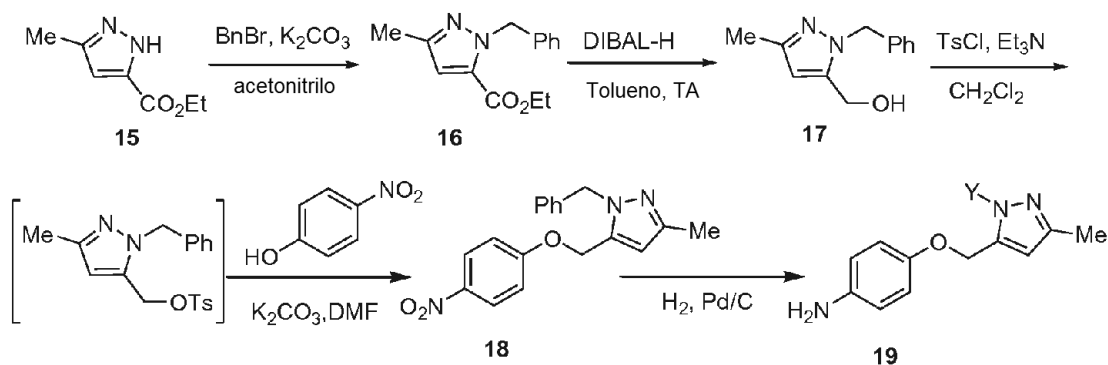
3-Metil-5-(4-nitrofenetil)-1,2,4-oxadiazol

^1H RMN (DMSO-d_6): 8,15-8,12 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 7,56-7,53 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 3,22-3,20 (m, 2H), y 2,28 (s, 3H).

4-[2-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]anilina

LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 204(M^+).

Ejemplo 4



etil-1-bencil-3-metilpirazol-5-carboxilato (16)

Una mezcla en acetonitrilo (8,0 ml) de etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (15) (0,50 g, 3,2 mmol), bromuro de bencilo (0,48 ml, 4,0 mmol) y K_2CO_3 (0,90 g, 6,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo y hexanos (0 % subido a 15 % de EtOAc/hexanos)] para producir 0,30 g de etil-1-bencil-3-metilpirazol-5-carboxilato (16). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,30-7,22 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/z): 345(MH^+).

4-[(1-bencil-3-metilpirazol-5-il)metileno]nitrobenzoceno (18)

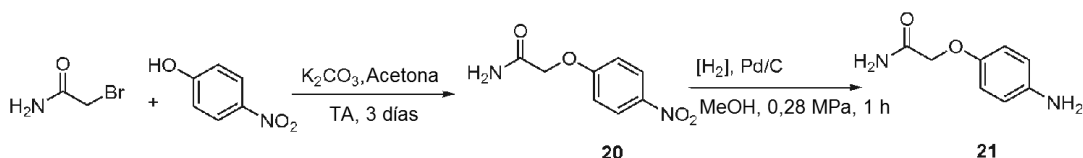
A una suspensión de etil-1-bencil-3-metilpirazol-5-carboxilato (16) (0,30 g, 1,2 mmol) en tolueno anhidro (6,0 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (3,4 ml, 3,4 mmol, 1 M en tolueno). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50 ml), seguido de la adición de sal de Rochelle (50 ml, 0,5 M) y después se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto en bruto 17 (0,23 g) obtenido después de concentración se usó sin purificación adicional.

El producto 17 (0,23 g, 1,0 mmol) se suspendió en diclorometano anhidro (8,0 ml) y a esta solución se añadieron trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,21 g, 1,1 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas y después se diluyó con diclorometano (10 ml) y NH_4Cl saturado (15 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se pasó a través de una capa de gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo y hexanos (0 % subido a 5 % de EtOAc/hexanos) para dar el tosilato en forma de un aceite de color amarillo (0,135 g). El tosilato (0,135 g, 0,379 mmol) se combinó con 4-nitrofenol (66 mg, 0,47 mmol) y K_2CO_3 (0,10 g, 0,76 mmol) en dimetilformamida anhidra (DMF) (2,0 ml). Después, la mezcla se agitó a 65 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (20 ml) y el sólido

resultante del producto deseado, 4-[(1-bencil-3-metilpirazol-5-il)metilenooxi]nitrobenzoceno (18) se aisló por filtración por succión en forma de un sólido de color blanco (0,155 g). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,29-7,25 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), y 2,34 (s, 3H).

- 5 4-[(1-bencil-3-metilpirazol-5-il)metilenooxi]anilina (19, Y= Bencil)
LCMS: pureza: 85%; MS (m/e): 294 (MH+).

Ejemplo 5



10

4-Aminocarbonilmetilenooxinitrobenzoceno (20)

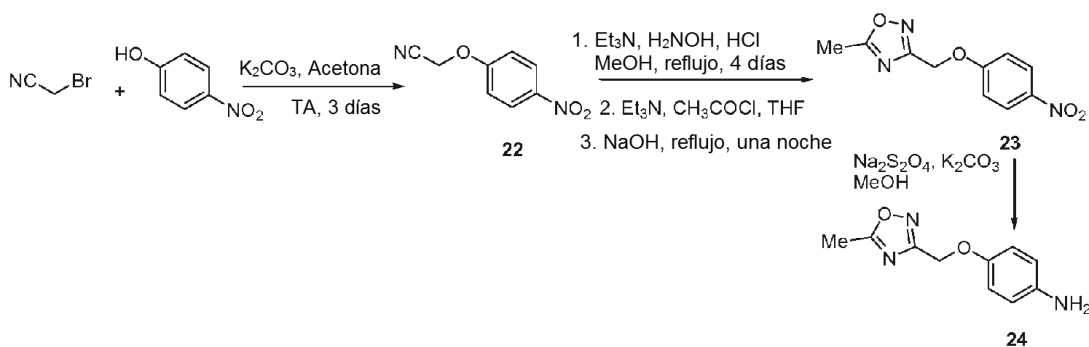
15 Se suspendieron 4-nitrofenol (10 g), bromoacetamida (10 g) y K_2CO_3 (15 g) en acetona (30 ml). La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua destilada y se retiró acetona a presión reducida. El precipitado de color amarillo claro se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 100 ml) y se secó para dar 4-aminocarbonilmetilenooxinitrobenzoceno (20) (11,5 g) en forma de un sólido de color beige.

20 4-(aminocarbonilmetilenooxi)anilina (21)

Se disolvió 4-aminocarbonilmetilenooxinitrobenzoceno (20) (5 g) en metanol (50 ml) y a esto se añadió Pd al 10 %-C (500 mg). La mezcla de reacción se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno (<0,28 MPa (<40 psi)) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(aminocarbonilmetoxi)anilina (21) en forma de un sólido de color blanco.

25

Ejemplo 6



30

4-Cianometilenooxinitrobenzoceno (22)

35 Se suspendieron 4-nitrofenol (10 g), bromoacetnitrilo (6 ml) y K_2CO_3 (15 g) en acetona (100 ml). La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se retiró acetona a presión reducida. El precipitado de color amarillo claro se recogió por filtración, se lavó con agua destilada (3 x 100 ml) y se secó para dar 4-cianometilenooxinitrobenzoceno (22).

4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxinitrobenzoceno (23)

40 Se disolvió 4-cianometilenooxinitrobenzoceno (22) (8 g) en metanol (50 ml) y a la solución se añadió HCl de hidroxiamina (3,4 g) y trietilamina (9,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 días y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en THF (50 ml). A la solución se le añadió cloruro de acetilo (AcCl) (23 ml) y trietilamina (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se añadió agua (30 ml) y NaOH (18 g). La solución de reacción se calentó a reflujo durante una noche y se diluyó con agua (200 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Después de separación, las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos = $\frac{1}{2}$ (v/v), 1/1, EtOAc) y se recristalizó en EtOAc y hexanos para dar 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxinitrobenzoceno (23).

45

4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxianilina (24)

Se disolvió 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxinitrobenzoceno (1 g) en THF (40 ml) y agua (40 ml). Se añadieron bisulfito sódico (3,8 g), bicarbonato sódico (1,4 g) y K_2CO_3 (1,8 g) a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se diluyó con agua (80 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Después, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxianilina (24).

Ejemplo 7



3-clorosulfonyl-4-fluoro-5-metilnitrobenzoceno (26)

Un matraz de reacción seco, equipado con una barra de agitación, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó con 4-fluoro-3-metilnitrobenzoceno (25) (3,10 g, 20 mmol). A esto a 0 °C, se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (5,29 ml, 80 mmol) durante un periodo de 15 minutos. Después de llevar la solución homogénea a temperatura ambiente, se agitó a 110 °C durante 24 horas. Después, la suspensión resultante se vertió sobre agua enfriada con hielo (100 gm), se extrajo con éter dietílico (3 x 75 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (75 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el derivado de cloruro de sulfonilo correspondiente (26), que se usó sin purificación adicional.

3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metilnitrobenzoceno (27)

El residuo oleoso resultante del compuesto 26 se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se agitó con hidróxido de amonio (100 ml, solución acuosa al 30 %) durante una noche a temperatura ambiente. Después de separarse la capa de acetato de etilo, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró al vacío. El residuo oleoso oscuro se sometió a cromatografía (gel de sílice, hexanos después 10 %, 20 %, hasta 50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metilnitrobenzoceno (27). LCMS: pureza: 89%; MS (*m/z*): 235 (MH^+).

Síntesis de 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metilnitrobenzoceno (27)

A una solución heterogénea de 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metilnitrobenzoceno (27) (0,5 g, 2 mmol) en etanol:agua (50 ml, cada uno) se añadieron polvo de hierro (1,08 g, 20 mmol) y cloruro de amonio (1,08 g, 20 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla heterogénea resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas, se filtró a través de celite (cuando estaba caliente), se lavó con etanol (2 x 50 ml) y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo tras dilución con agua se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metilnitrobenzoceno (27). LCMS: pureza: 85%; MS (*m/z*): 205 (MH^+).

3-Aminosulfonyl-4-fluoroanilina

A una solución de 3-aminosulfonyl-4-fluoronitrobenzoceno (360 mg, 1,62 mmol) en diclorometano (6 ml) y metanol (3 ml) se añadió Pd al 10 %/C (36 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi) durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta se lavó con metanol (5 ml). El disolvente orgánico combinado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo: hexanos 1:1) para dar 240 mg de 5-amino-2-fluorobencenosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo claro. 1H RMN (DMSO- d_6): 7,38 (s, 2H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,70-6,66 (m, 1H), 5,33 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 7.

3-Aminosulfonyl-4-metilnitrobenzoceno

LCMS: pureza: 95 %; MS (*m/e*): 217 (MH^+).

3-Aminosulfonyl-4-fluoronitrobenzoceno

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,53-8,50 (m, 2H), 8,04 (s, 2H), y 7,77-7,70 (m, 1H).

3-Aminosulfonyl-4-cloro-5-metilnitrobenzeno

5 LCMS: pureza: 86%; MS (m/e): 252 (MH $^+$).

3-Aminosulfonyl-5-cloro-4-metilnitrobenzeno

10 LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 252 (MH $^+$).

3-Aminosulfonyl-4-metilnilina

LCMS: pureza: 87%; MS (m/e): 187 (MH $^+$).

15 3-Aminosulfonyl-4-cloro-5-metilnilina:

LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 222 (MH $^+$).

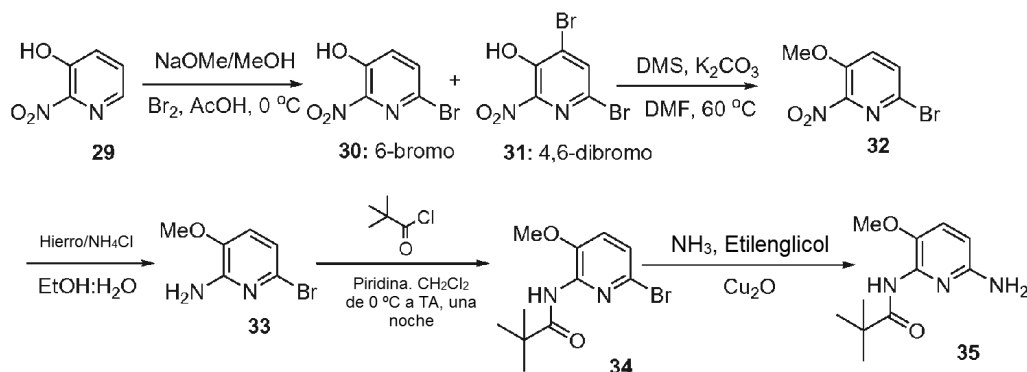
3-Aminosulfonyl-5-cloro-4-metilnilina

20 LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 222 (MH $^+$).

3-Aminosulfonyl-4-cloroanilina

25 LCMS: pureza: 98 %; MS (m/e): 239 (MH $^+$).

Ejemplo 8



30

6-Bromo-3-hidroxi-2-nitropiridina (30)

Un matraz de reacción seco, equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno se cargó con 3-hidroxi-2-nitropiridina (29) (28 g, 200 mmol) y metanol (560 ml). A esta mezcla homogénea a temperatura ambiente se añadió metóxido sódico (25 % en peso, en metanol; 181 mmol, 46,15 ml) durante un periodo de 30 minutos. La solución resultante se enfrió a 0 °C y a este se añadió bromo (10,31 ml, 200 mmol) durante un periodo de 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos más. La reacción se interrumpió con ácido acético glacial (3,5 ml), después la mezcla de reacción se concentró a sequedad y después se diluyó con agua (1 litro). El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (2 x 100 ml) para obtener una mezcla 60:40 de 6-bromo-3-hidroxi-2-nitropiridina (30): 4,6-dibromo-3-hidroxi-2-nitropiridina (31). CLEM: EM (m/z): 219 (MH $^+$) y 297 (MH $^+$), respectivamente. Una mezcla 60:40 de 6-bromo-3-hidroxi-2-nitropiridina (30): 4,6-dibromo-3-hidroxi-2-nitropiridina (31) se usó como tal para el siguiente experimento.

45 6-Bromo-3-metoxi-2-nitropiridina (32)

A una mezcla heterogénea 60:40 de 6-bromo-3-hidroxi-2-nitropiridina (30): 4,6-dibromo-3-hidroxi-2-nitropiridina (31) (2,18 g, 10 mmol), K $_2$ CO $_3$ (2,08 g, 15 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml) se añadió sulfato de dimetilo (DMS) (1,13 ml, 12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 6-bromo-3-metoxi-2-nitropiridina (32). LCMS: pureza: 92%; MS (m/z): 233 (MH $^+$).

50

2-Amino-6-bromo-3-metoxipiridina (33)

A una solución heterogénea de 6-bromo-3-metoxi-2-nitropiridina (32) (2,32 g, 10 mmol) en etanol:agua (40 ml, cada uno) se añadieron polvo de hierro (2,8 g, 50 mmol), seguido de cloruro de amonio (2,64 g, 50 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla heterogénea resultante se agitó a 70-75 °C durante 15 minutos, se filtró a través de celite (cuando estaba caliente), se lavó con etanol (2 x 50 ml) y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo tras la dilución con agua proporcionó un sólido, que se aisló por filtración para dar 2-amino-6-bromo-3-metoxipiridina (33). LCMS: pureza: 95%, MS (m/z): 203 (MH^+).

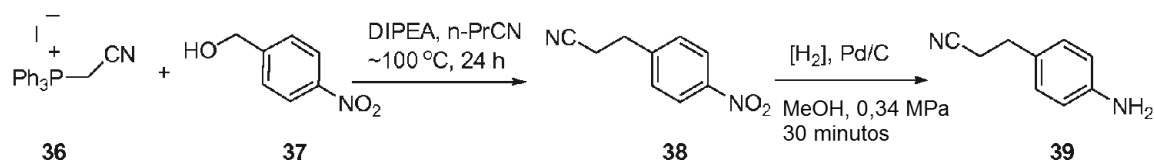
6-Bromo-2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipiridina (34)

Un matraz de reacción seco equipado con una entrada de nitrógeno y una barra de agitación magnética se cargó con 2-amino-6-bromo-3-metoxipiridina (33) (0,170 g, 0,84 mmol), piridina (0,126 ml, 1,26 mmol) y CH_2Cl_2 (5 ml). A esto a 0 °C se añadió cloruro de pivaloilo (0,113 ml, 0,92 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con agua (25 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 6-bromo-2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipiridina (34). LCMS: pureza: 80%; MS (m/z): 287 (MH^+).

6-Amino-2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipiridina (35)

Un tubo a presión se cargó con 6-bromo-2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipiridina (34) (0,287 g), etilenglicol (3 ml) y Cu_2O (0,028 g) y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla, se recogió 1 ml de amoníaco líquido (a -78 °C), el tubo a presión se cerró herméticamente y después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C, el sello se retiró y la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía (gel de sílice, CH_2Cl_2 después 1 % de NH_3 2 N/MeOH en CH_2Cl_2 para obtener 6-amino-2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipiridina (35). LCMS: pureza: 94%; MS (m/z): 224 (MH^+).

Ejemplo 9



3-(4-Nitrofenil)propionitrilo (38)

A una mezcla de 4-nitrobenzilo alcohol (37) (1 g, 6,53 mmol) y yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (36) (4 g, 16,32 mmol) se añadieron propionitrilo (32 ml) y diisopropiletilamina (2,5 g, 19,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a \square 100 °C durante 24 horas. La reacción se interrumpió con agua (1 ml), seguido de la adición de HCl concentrado (5 ml). La mezcla de reacción resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar un sólido de color pardo oscuro. El producto sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo: hexanos 1:1) para dar 740 mg de 3-(4-nitrofenil)propionitrilo (38) en forma de un sólido de color naranja claro. 1H RMN (DMSO- d_6): 8,20-8,17 (dd, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59-7,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), y 3,06-3,01 (m, 2H).

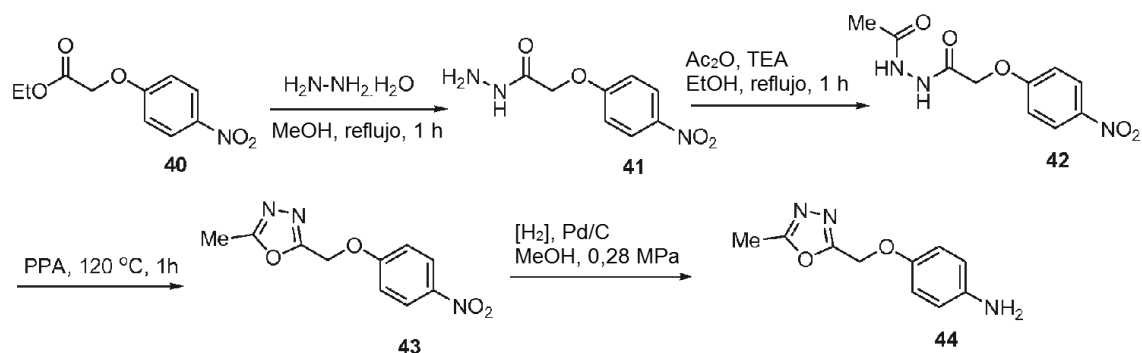
3-(4-Aminofenil)propionitrilo (39)

Se redujo 3-(4-nitrofenil)propionitrilo (38) (740 mg, 4,2 mmol) usando un procedimiento descrito en el Ejemplo 5 en metanol (100 ml) con Pd al 10 %/C en forma de un catalizador para proporcionar 3-(4-aminofenil)propionitrilo (39). 1H RMN (DMSO- d_6): 6,91-6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,49-6,46 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), y 2,66 (s, 4H).

Yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio

Una solución de trifenilfosfina en tolueno (1 mol l^{-1} , 40 ml, 40 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió a una mezcla de tolueno (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml). Después, se añadió gota a gota yodoacetronitrilo (2,8 ml, 38,7 mmol) con agitación vigorosa. Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas más. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con tolueno y se secó a presión reducida para dar 8 g de yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (m/z): 243,03 (M^+).

Ejemplo 10



2-(4-Nitrofenoxi)acetilhidrazida (41)

5 A una solución de 2-(4-nitrofenoxi)acetato de etilo (40) (5 g, 24 mmol) en metanol (75 ml) se añadió hidrato de hidrazina (11,8 ml, 38 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se lavó con diclorometano (30 ml), seguido de agua destilada (30 ml) y éter (30 ml). El sólido resultante se secó a presión reducida para dar 5,7 g de 2-(4-nitrofenoxi)acetilhidrazida (41) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (DMSO-d₆): 9,41 (s, 1H), 8,20-8,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,15-7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

N'-Acetil-2-(4-nitrofenoxi)acetilhidrazida (42)

15 A una solución de 2-(4-nitrofenoxi)acetilhidrazida (41) (5,7 g, 29,5 mmol) en alcohol etílico (500 ml) se añadieron anhídrido acético (3,9 ml, 41,3 mmol) y trietilamina (6,17 ml, 44,3 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se recogió por filtración y se lavó con alcohol etílico frío (2 x 50 ml) para producir 7,5 g de N'-acetil-2-(4-nitrofenoxi)acetilhidrazida (42) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (DMSO-d₆): 9,84 (s, 1H), 8,21-8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17-7,14 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 1,90 (s a, 3H).

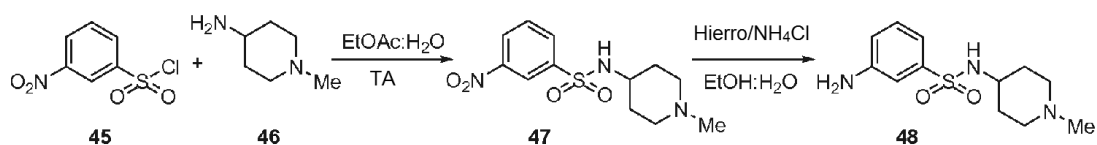
2-Metil-5-[(4-nitrofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol (43)

25 Una mezcla de N'-acetil-2-(4-nitrofenoxi)acetilhidrazida (42) (7,5 g, 29,4 mmol) se añadió a ácido polifosfórico (162 ml) y se calentó a 120 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (500 ml), se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el diclorometano se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo: hexanos 3:1 v/v) para dar 2,4 g de 2-metil-5-[(4-nitrofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol (43) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,23-8,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28-7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), y 2,52 (s, 3H).

4-[(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxi]bencenoamina (44)

35 Se redujo 2-metil-5-[(4-nitrofenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol (43) (1,21 g, 5,13 mmol) usando un procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para proporcionar 1,02 g de 4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxi]bencenoamina (44) en forma de un aceite de color pardo claro. ¹H RMN (CDCl₃): 6,85-6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,65-6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,132 (s, 2H), y 2,56 (s, 3H).

Ejemplo 11



3-(N-4-Metilpiperidin-1-il)aminosulfonilnitrobenzene (47)

45 A una solución de 3-clorosulfonilnitrobenzene (45) (2,21 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C se añadieron diisopropiletilamina (1,93 ml, 15 mmol), seguido de N-metil-4-aminopiperidina (46) (1,36 g, 12 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con

agua (50 ml), se agitó durante 30 minutos y la capa de tetrahidrofurano se separó. La solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en diclorometano (200 ml), se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (2 x 100 ml) y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto deseado, 3-(N-4-metilpiperidin-1-il)aminosulfonilnitrobenzoceno (47). LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 300 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al ejemplo 11 o por métodos descritos en el presente documento o conocidos para los técnicos expertos.

10 3-(N-4-Metilpiperidin-1-il)aminosulfonilnitrobenzoceno (48)

LCMS: pureza: 87%; MS (m/e): 270 (MH⁺).

15 3-(N-Etoxicarbonilmetileno)aminosulfonilnitrobenzoceno

LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 289 (MH⁺).

3-(N-Etoxicarbonilmetileno)aminosulfonilnitrobenzoceno

20 LCMS: pureza: 88%; MS (m/e): 259 (MH⁺).

4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilnitrobenzoceno

25 ¹H RMN (CDCl₃): 8,35 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,05 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,02 (s, 1H), 3,01 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,53 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,42 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 0,94 (t, 6H, J = 6,9 Hz), LCMS (m/z): 302 (MH⁺).

3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilnitrobenzoceno

30 ¹H RMN (CDCl₃): 8,69 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,41 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,72 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,50 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,39 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 0,92 (t, 6H, J = 6,9 Hz), LCMS (m/z): 302 (MH⁺).

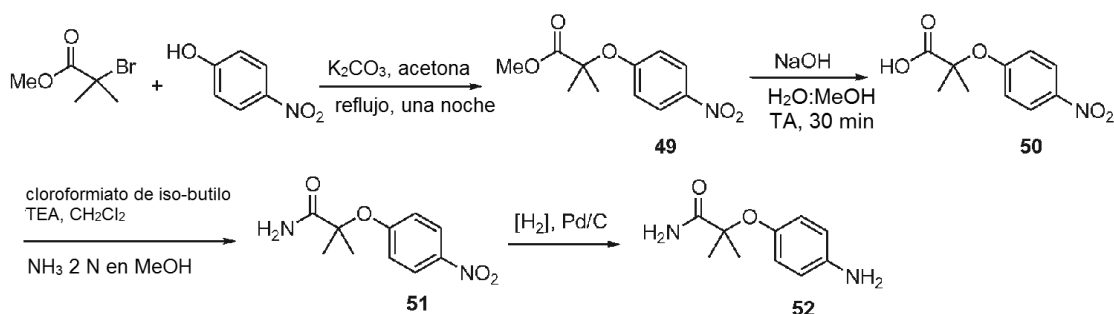
4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilnitrobenzoceno

35 ¹H RMN (CDCl₃): 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,09 (s, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,47 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,38 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 0,92 (t, 6H, J = 7,2 Hz), LCMS (m/z): 272 (MH⁺).

3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilnitrobenzoceno

40 ¹H RMN (CDCl₃): 7,27-7,13 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,94 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,45 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,36 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 0,91 (t, 6H, J = 7,2 Hz), LCMS (m/z): 272 (MH⁺).

Ejemplo 12



2-(4-nitrofenoxi)isobutirato de metilo (49)

50 Una mezcla heterogénea de 4-nitrofenol (5 g), 2-bromoisobutirato de metilo (5,6 ml) y K₂CO₃ (7,5 g) en acetona (60 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se evaporaron para dar 2-(4-nitrofenoxi)isobutirato de metilo (49).

ácido 2-(4-nitrofenoxi)isobutírico (50)

A una solución de 2-(4-nitrofenoxi)isobutirato de metilo (49) que estaba en metanol (50 ml) y agua (50 ml) se añadió hidróxido sódico (5 g) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se acidificó con HCl acuoso 1 N a pH ~3. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2-(4-nitrofenoxi)isobutírico (50).

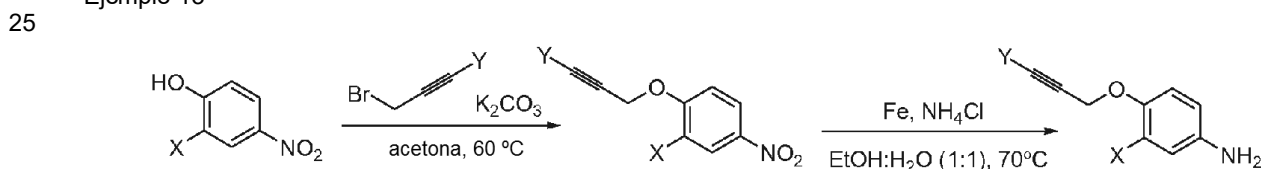
2-(4-nitrofenoxi)-2-metilpropanamida (51)

Una mezcla de ácido 2-(4-nitrofenoxi)isobutírico (50) (5 g), cloroforniato de isobutilo (4,36 ml) y trietilamina (8 ml) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió amoniaco 2,0 M en metanol (20 ml) a la solución. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla se purificó por recristalización en EtOAc y hexanos para dar 2-(4-nitrofenoxi)-2-metilpropanamida (51).

2-(4-aminofenoxi)-2-metilpropanamida (52)

Se disolvió 2-(4-nitrofenoxi)-2-metilpropanamida (51) en metanol (50 ml) y a la solución se añadió Pd al 10 %-C (500 mg). La mezcla de reacción se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno (<0,28 MPa (<40 psi)) durante 1 hora. Después, el catalizador se retiró por filtración sobre Celite. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 2-(4-aminofenoxi)-2-metilpropanamida en forma de un sólido de color blanco (52).

Ejemplo 13



4-(Prop-2-iniloxi)nitrobenzeno (X= H, Y= H)

30 Se agitaron 4-nitrofenol (1,00 g, 7,19 mmol), bromuro de propargilo (80 % en peso en tolueno; 0,788 ml, 7,09 mmol) y K_2CO_3 (1,08 g, 7,84 mmol) en acetona (16,0 ml) a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (200 ml). Se aisló 4-(prop-2-iniloxi)nitrobenzeno en forma de un sólido de color blanco por filtración por succión (1,12 g). 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,22 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,80 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 2,59 (t, J= 2,4 Hz, 1H).

4-(Prop-2-iniloxi)anilina (X= H, Y= H)

35 Se agitaron vigorosamente 4-(prop-2-iniloxi)nitrobenzeno (0,910 g, 5,13 mmol), hierro (1,42 g, 25,3 mmol) y NH_4Cl (0,719 g, 12,8 mmol) en EtOH/agua (1:1,55 ml) a 70 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 10 % de metanol amoniacal 2 N en diclorometano, se sometió a ultrasonidos y se filtró a través de Celite. La concentración dio 4-(prop-2-iniloxi)anilina en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional. En general, las prop-2-iniloxianilinas aisladas fueron inestables y por tanto se usaron inmediatamente después de la segunda filtración. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,82 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,64 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 4,61 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 2,50 (t, J= 2,4 Hz, 1H).

45 Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 13.

3-Metil-4-(prop-2-iniloxi)nitrobenzeno (X= Me, Y= H)

50 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,10 (dd, J= 3,0 y 9,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 2,58 (t, J= 2,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

3-Cloro-4-(prop-2-iniloxi)nitrobenzeno (X= Cl, Y= H)

55 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,31 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, J= 2,7 y 9,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 4,90 (d, J= 2,7 Hz, 2H), 2,63 (t, J= 2,7 Hz, 1H).

3-Fluoro-4-(prop-2-iniloxi)nitrobenzeno (X= F, Y= H)

60 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,07 (ddd, J= 1,5, 2,7, y 9,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, J= 2,7 y 10,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J= 8,7 Hz, 1H), 4,89 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 6,23 (t, J= 2,1 Hz, 1H).

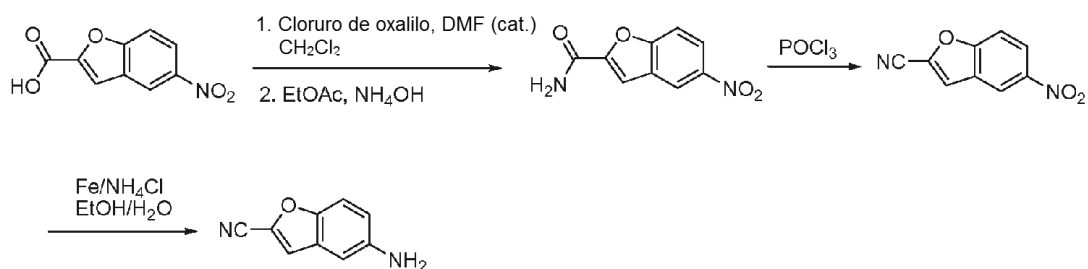
4-(But-2-iniloxi)nitrobencono (X= H, Y= Me)

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,21 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,75 (q, J= 2,4 Hz, 2H), 1,88 (t, J= 2,4 Hz, 3H).

5 3-(Prop-2-iniloxi)nitrobencono

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,87 (ddd, J= 0,9, 2,1, y 8,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J= 0,6, 2,4, y 8,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 2,58 (t, J= 2,4 Hz, 1H).

10 Ejemplo 14



2-Aminocarbonil-5-nitrobenzofurano

15 Un matraz de reacción seco equipado con una barra de agitación magnética, una entrada de nitrógeno y un septo de goma se cargó con 2-carboxi-5-nitrobenzofurano (0,414 g, 2 mmol) y CH_2Cl_2 (100 ml). A esto se le añadió DMF (0,1 ml), seguido de una adición lenta de cloruro de oxalilo (0,519 ml, 6 mmol) durante el periodo de 5 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 30 minutos, momento en el que se observó la formación de una solución transparente. La solución transparente resultante se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante 30 minutos. El residuo resultante se suspendió en EtOAc (25 ml), se enfrió a 10 °C, a este se añadió NH_4OH (solución al 30 %, 25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró para dar 2-aminocarbonil-5-nitrobenzofurano. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 8,75 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 8,28 (m, 2H), 7,86 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,83 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H); LCMS: pureza: 93%, MS (m/e): 206 (M^+).

20

25

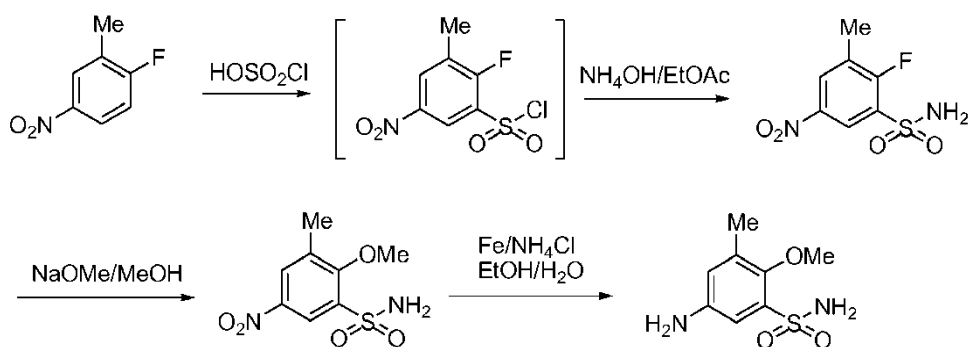
2-Ciano-5-nitrobenzofurano

30 Una solución heterogénea de 2-aminocarbonil-5-nitrobenzofurano (0,206 g, 1 mmol) en POCl_3 (5 ml) se calentó a 100 °C durante 24 para dar una solución transparente. La solución transparente resultante se vertió cuidadosamente sobre agua enfriada con hielo para dar una masa sólida, que se aisló por filtración, seguido de lavado con agua para dar 2-ciano-5-nitrobenzofurano. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 8,80 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,42 (dd, 1H, J= 2,7 y 9,0 Hz), 8,27 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J= 8,7 Hz); LCMS: pureza: 98%, MS (m/e): 189 (MH^+).

35 5-Amino-2-cianobenzofurano

40 Una mezcla de reacción heterogénea de 2-ciano-5-nitrobenzofurano (0,150 g, 0,789 mmol), polvo de hierro (0,220 g, 3,9 mmol), NH_4Cl (0,221 g, 3,9 mmol) en EtOH/ H_2O (5 ml cada uno) se agitó vigorosamente a 60-70 °C durante 1 hora. La solución resultante se filtró a través de una capa de Celite cuando estaba caliente y después se lavó con metanol. El filtrado se concentró a sequedad al vacío y se resuspendió en H_2O (20 ml), se saturó y el sólido se aisló por filtración para obtener 5-amino-2-cianobenzofurano. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 7,80 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,86 (dd, 1H, J= 2,7 y 9,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 5,16 (s a, 2H); LCMS: pureza: 95%, MS (m/e): 159 (MH^+).

45 Ejemplo 15



3-Aminosulfonyl-4-metoxi-5-metil-anilina

- 5 Un matraz de reacción seco equipado con una barra de agitación magnética, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se cargó con 2-fluoro-5-nitrotolueno (6,20 g, 40 mmol) seguido de ácido clorosulfónico (10,60 ml, 160 mmol) a 0 °C y después la reacción se agitó a 100 °C durante 24 horas. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, la reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo (¡Precaución!) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó un intermedio de 3-clorosulfonyl-4-fluoro-5-metilnitrobenzeno, que se agitó en EtOAc (50 ml) y NH_4OH (30 %, 50 ml) durante 2-3 horas. Después, la fase orgánica separada se evaporó para proporcionar un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos después EtOAc al 10-20 % en hexanos) para proporcionar 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metilnitrobenzeno. LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 235 (MH^+).
- 10
- 15 El 3-aminosulfonyl-4-fluoro-5-metilnitrobenzeno resultante (0,940 g, 4 mmol) se agitó con NaOMe metanólico al 25 % (1,00 ml) a 60 °C durante una noche. Después, la solución resultante se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con metanol y la solución metanólica se concentró para dar 3-aminosulfonyl-4-metoxi-5-metilnitrobenzeno. LCMS: pureza: 100%, MS (m/e): 247 (MH^+).
- 20 La reducción de 3-aminosulfonyl-4-metoxi-5-metilnitrobenzeno (0,740 g, 3 mmol) usando polvo de hierro (0,81 g, 15 mmol), NH_4Cl (0,81 g, 15 mmol) en etanol (100 ml):agua (25 ml) a 60 °C durante 1 hora seguido de filtración a través de una capa de Celite dio una solución alcohólica acuosa. La concentración de esta, seguido de disolución con agua proporcionó una masa sólida, que se aisló por filtración para dar 3-aminosulfonyl-4-metoxi-5-metil-anilina. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 6,90 (s a, 1H), 6,55 (s a, 1H), 5,1 (s a, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), LCMS: pureza: 94%, MS (m/e): 217 (MH^+).
- 25

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar a los métodos descritos en el presente documento o conocidos para los técnicos expertos.

30 4-(4-Nitrofenoximetil)-2-metil-tiazol

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,19 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,17 (s, 1H), 7,04(d, 2H, $J = 9,3$ Hz), 5,22 (s, 2H), 2,74 (s, 3H); LCMS (m/z): 251 (MH^+).

35 3-[(4-Nitrofenoxi)metil]piridina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,68 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,62 (dd, 1H, $J = 1,5$ y 4,8 Hz), 8,21 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,76 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, $J = 4,5$ y 7,8 Hz), 7,03 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,17 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

40

2-[(4-Nitrofenoxi)metil]piridina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,61 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,19 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,72 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,25 (m, 1H), 7,05 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz), 5,28 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

45

2-[(4-Nitrofenoxi)metil]piridina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,60 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 8,04 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,48 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 5,30 (s, 2H), 2,39 (s, 3H); LCMS (m/z): 245 (MH^+).

50

3-[(3-Nitrofenoxi)metil]piridina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,69 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,61 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 7,81 (m, 3H), 7,45 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,36-7,24 (m, 2H), 5,15 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

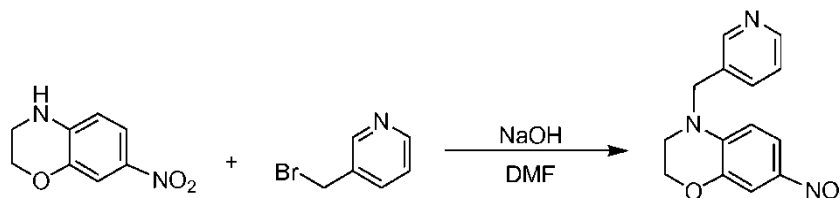
55

4-[(4-Nitrofenoxi)metil]piridina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,61 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 8,21 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,33 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 7,02 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

5

Ejemplo 16



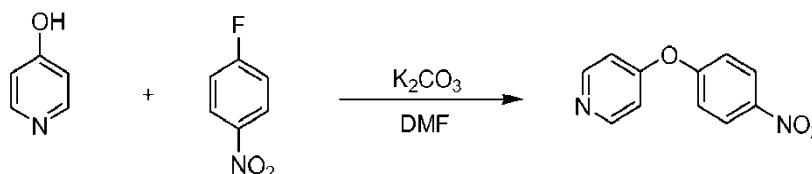
10 7-nitro-4-(3-piridilmetil)benz[1,4]oxazina

En un matraz de reacción seco, equipado con un condensador de reflujo, una barra de agitación magnética y un septo de goma con una entrada de N_2 se puso 7-nitrobenz[1,4]oxazina (1,0 g, 5,55 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (56 mg), NaOH en polvo (0,58 g) en DMF seca (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió bromhidrato de 3-(bromometil)-piridina (1,40 g, 5,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (200 ml), se dejó de lado durante 2 h, se añadió acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El sólido se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc para dar 0,67 g (44 %) de la 7-nitro-4-(3-piridilmetil)benz[1,4]oxazina deseada. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,56 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,53 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H, $J = 5,1$ y $7,8$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 4,61 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, $J = 4,2$ Hz), 3,59 (t, 2H, $J = 4,5$ Hz); LCMS (m/z): 272 (MH^+).

15

20

Ejemplo 17



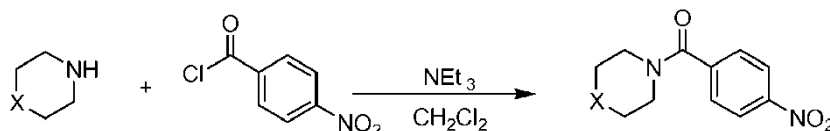
25

4-(4-piridiniloxi)-1-nitrobenzeno

A una solución de 4-hidroxipiridina (4,42 g, 45,8 mmol) y 1-fluoro-4-nitrobenzeno (4,89 ml, 45,8 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se añadió en una porción K_2CO_3 anhidro (13,0 g, 91,6 mmol). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo con agitación durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (300 ml). El sólido que se separó, se filtró, se lavó con agua y se secó bien a alto vacío para producir 8,9 g (90 %) del producto deseado, 4-(4-piridiniloxi)-1-nitrobenzeno. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,36 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 8,11 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,83 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,27 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); LCMS (m/z): 217 (MH^+).

35

Ejemplo 18



X = S

X = N-S(=O)-

X = SO_2

X = NAc

40 4-(4-nitrobenzoi)tiomorfolina (X=S)

A una solución agitada de tiomorfolina (2,00 ml, 20 mmol) y Et_3N (5,0 ml) en CH_2Cl_2 (60 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-nitrobenzoi (3,71 g, 20 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0°C . La reacción se dejó en

agitación a temperatura ambiente durante una noche y después se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x 75 ml) y agua (2 x 75 ml). La capa de CH_2Cl_2 se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Finalmente, se secó a alto vacío para proporcionar 5,027 g (99 %) de la 4-(4-nitrobenzoil)tiomorfolina. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,28 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,54 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 4,04 (s a, 2H), 3,61 (s a, 2H), 2,75 (s a, 2H), 2,57 (s a, 2H); LCMS (m/z): 253 (MH^+).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al ejemplo 18, a métodos descritos en el presente documento o conocidos para los técnicos expertos.

10 1-Metanosulfonil-4-(4-nitrobenzoil)piperazina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,29 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,58 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,91 (s a, 2H), 3,52 (s a, 2H), 3,33 (s a, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,83 (s, 3H); LCMS (m/z): 314 (MH^+).

15 1,1-Dióxido de 4-(4-nitrobenzoil)tiomorfolina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,32 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 4,08 (s a, 4H), 3,08 (s a, 4H); LCMS (m/z): 285 (MH^+).

20 1-Acetil-4-(4-nitrobenzoil)piperazina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,29 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,58 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,59 (m, 8H), 2,14 (s, 3H); LCMS (m/z): 277 (MH^+).

25 4-(4-Aminofenoximetil)-2-metiltiazol

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7,10 (s, 1H), 6,81 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,62 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,06 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,72 (s, 3H); LCMS (m/z): 221 (MH^+).

30 3-[(4-Aminofenoxi)metil]piridina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,63 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,54 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 5,1$ y $7,8$ Hz), 6,79 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,63 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 4,99 (s, 2H), 3,44 (s a, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

35 3-[(3-Aminofenoxi)metil]piridina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,64 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,75 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H, $J = 4,8$ y $7,8$ Hz), 7,05 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,33 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 3,67 (s a, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

40 2-[(4-Aminofenoxi)metil]piridina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,56 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,18 (m, 1H), 6,80 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,62 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,12 (s, 2H), 3,43 (s a, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

45 4-[(4-Aminofenoxi)metil]piridina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,56 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 7,31 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 6,76 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,62 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 5,01 (s, 2H), 3,31 (s a, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

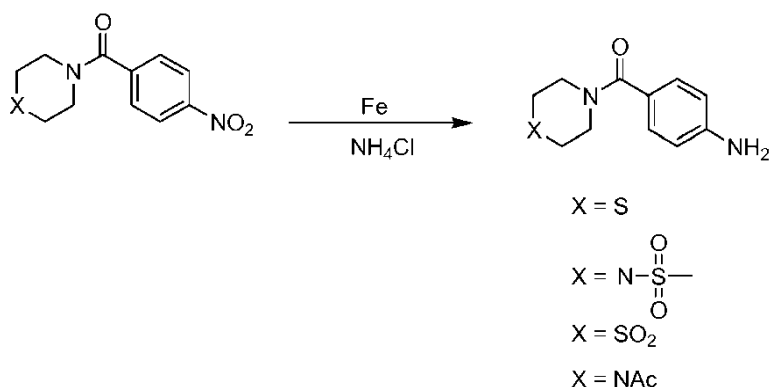
50 2-[(4-Aminofenoxi-2-metil)metil]piridina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 8,55 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,68 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,18 (m, 1H), 6,67 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,55 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 6,44 (dd, 1H, $J = 2,7$ y $8,5$ Hz), 5,11 (s, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,26 (s, 3H); LCMS (m/z): 215 (MH^+).

7-Amino-4-(3-piridilmetil)benzo[1,4]oxazina

LCMS (m/z): 242 (MH^+).

60 Ejemplo 19



4-(4-aminobenzoyl)tiomorfolina

5 A una solución agitada de 4-(4-nitrobenzoyl)tiomorfolina (1,26 g, 5 mmol) en etanol (80 ml) y agua (20 ml) se añadió NH_4Cl (2,65 g) y se calentó a 80 °C. A esta mezcla de reacción heterogénea a 80 °C se añadió en porciones polvo de hierro (2,75 g) con agitación vigorosa en una atmósfera de nitrógeno y la agitación se continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite cuando estaba caliente y el lecho se lavó con metanol. El filtrado se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 75 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Finalmente, se secó a alto vacío para proporcionar 1,11 g (100 %) de la 4-(4-aminobenzoyl)tiomorfolina. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7,21 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,64 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,86 (s a, 6H), 2,64 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz); LCMS (m/z): 223 (MH^+).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 19.

15 1-Metanosulfonil-4-(4-aminobenzoyl)piperazina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7,26 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 6,65 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,92 (s a, 2H), 3,75 (t, 4H, $J = 4,8$ Hz), 3,23 (t, 4H, $J = 4,8$ Hz), 2,79 (s, 3H); LCMS (m/z): 284 (MH^+).

20 1,1-Dióxido de 4-(4-aminobenzoyl)tiomorfolina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7,27 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,65 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 4,09 (t, 4H, $J = 5,4$ Hz), 3,97 (s, 2H), 3,05 (t, 4H, $J = 5,1$ Hz); LCMS (m/z): 255 (MH^+).

25 1-Acetil-4-(4-aminobenzoyl)piperazina

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7,26 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 6,65 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,90 (s, 2H), 3,60 (m, 8H), 2,12 (s, 3H); LCMS (m/z): 248 (MH^+).

30 4-(4-piridiniloxi)anilina

^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 7,76 (s a, 2H), 7,10 (s a, 2H), 6,61 (s a, 2H), 6,13 (s a, 2H), 5,37 (s, 2H); LCMS (m/z): 187 (MH^+).

35 1-Cianometoxi-2,3-dimetoxi-5-nitrobenzoceno

A una solución de 1,5 g de (\pm)-2,3-dimetoxi-5-nitrofenol en 25 ml de acetona a temperatura ambiente se añadieron 7,8 g de carbonato de cesio y después se añadieron lentamente, gota a gota, 0,75 ml de bromoacetónitrilo. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo resultante se repartió entre una solución 1 N de HCl y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de bicarbonato, salmuera, después se secaron sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para producir 1,4 g, rendimiento del 78 %, del producto deseado, 1-cianometoxi-2,3-dimetoxi-5-nitrobenzoceno. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$): d, 2H, $J = 4,5$ Hz), d, 2H, $J = 4,5$ Hz), 5,38 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H); LCMS: pureza 93 %; MS (m/e): 239 (MH^+).

3-Cianometoxi-4,5-dimetoxianilina

Una solución de 1,4 g de 1-cianometoxi-2,3-dimetoxi-5-nitrobenzoceno en 75 ml de etanol con 1,65 g de hierro y 1,65 g de cloruro de amonio se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió a TA, se diluyó con DCM, se filtró, se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico y se evaporaron para dar 1 g, 82 %, del producto deseado, 3-cianometoxi-4,5-dimetoxianilina, EM (m/e): 209 (MH^+).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al ejemplo anterior.

3-(2-Fluoro-4-nitrofenil)propionitrilo

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,12-8,06 (t, 2H), 7,72-7,66 (t, 1H), 3,07-3,02 (t, 2H), 2,91-2,86 (t, 2H), LCMS: 196,10 (MH^+).

3-(4-Amino-2-fluorofenil)propionitrilo

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,41 (s, 2H), 7,13-7,07 (t, 1H), 6,57-6,54 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,77-2,71 (m, 4H), LCMS: 164,02 (MH^+).

3-(2-Metil-4-nitrofenil)propionitrilo

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,06 (s, 1H), 8,03-8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,03-2,98 (t, 2H), 2,88-2,83 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), LCMS: 193,12 (MH^+).

3-(2-Cloro-4-nitrofenil)propionitrilo

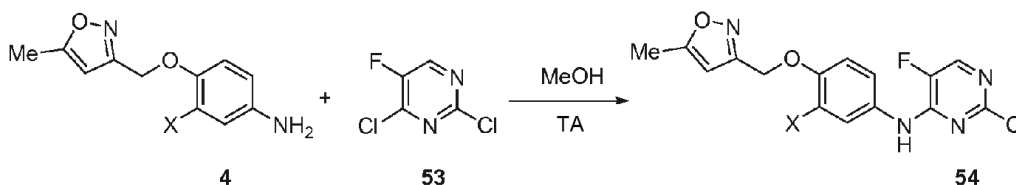
LCMS: 211,11 (MH^+).

3-(4-Amino-2-clorofenil)propionitrilo

20

LCMS: 181,04 (MH^+).

Ejemplo 20



25

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina (54, X = H)

30 Se disolvieron 5-metil-3-(4-aminofenoximetil)isoxazol (4, X = H, 1,94 g) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (53) (4,0 g) en MeOH:H₂O (9:1, v/v, 400 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente 24 horas. Se retiró MeOH a presión reducida, el residuo se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), agua (300 ml), se extrajo con EA(3 x 300 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 1,93 g de 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina (54, X = H) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,85 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,54 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,02 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (m/z): 335 (MH^+).

35

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 20.

40 2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina (54, X = CH₃)

^1H RMN (CDCl₃): 7,99 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J = 2,4$ y 8,7 Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,89 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,09 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); LCMS (m/z): 350 (MH^+).

45 2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina (54, X = F)

LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 354 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina (11)

50

^1H RMN (DMSO- d_6): 9,91 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 7,56 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,05 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (m/z): 336 (MH^+).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-4-pirimidinamina

55

^1H RMN (DMSO- d_6): 9,92 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,57-7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,25-7,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,23-3,18 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); LCMS (m/z): 334,27 (M^+).

2-Cloro-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina

LCMS: 263,23 (MH⁺).

5 2-Cloro-N4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina

LCMS: (*m/z*): 276,16 (MH⁺).

2-Cloro-N4-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina

10

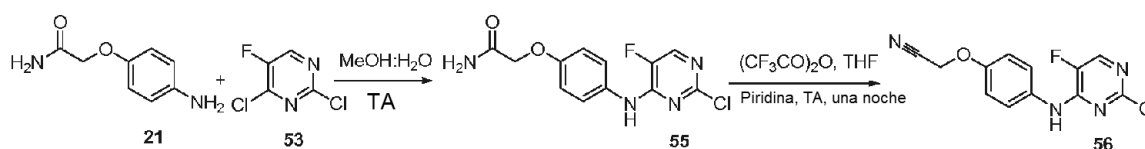
LCMS (*m/z*): 267,20 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N4-(2-metilindol-5-ilmetileno)-4-pirimidinamina

15

LCMS (*m/z*): 291,32 (MH⁺).

Ejemplo 21



20 N4-(4-aminocarbonilmetileno)fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (55)

Una mezcla de 4-(aminocarbonilmetileno)anilina (21) (5 g) y 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina (53) (6 g) en metanol (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se retiró metanol a presión reducida. La solución acuosa restante se acidificó con HCl 1 N (80 ml). El precipitado de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó para dar N4-(4-aminocarbonilmetileno)fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (55). ¹H RMN (CDCl₃): 8,07 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 7,52 (t, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,30 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,19 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 336 (MH⁺).

30 2-Cloro-N4-(4-cianometileno)fenil-5-fluoro-4-pirimidinamina (56)

A una solución de N4-(4-aminocarbonilmetileno)fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (55) (2 g) en THF (20 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (1,9 ml) y piridina (1,65 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato potásico (2 x 100 ml), HCl 1 N (100 ml) y agua (100 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2-cloro-N4-(4-cianometileno)fenil-5-fluoro-4-pirimidinamina (56).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 21.

40 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-4-pirimidinamina

N4-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina

45 2-cloro-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-4-pirimidinamina

2-Cloro-N4-[4-(cianoetilo)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina

N4-[4-(1-Bencil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metileno]fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina

LCMS: pureza: 95%; MS (*m/e*): 424 (MH⁺).

50

2-Cloro-N4-[4-(1,3-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)metileno]fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina

LCMS: pureza: 95%; MS (*m/e*): 424 (MH⁺).

55 2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metileno]fenil]-4-pirimidinamina

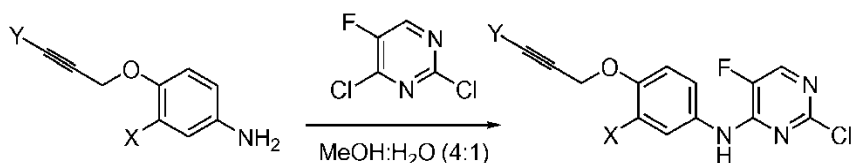
¹H RMN (CDCl₃): 8,04-8,03 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,56-7,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,06-7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), y 2,58 (s, 3H).

60

N4-[2-(terc-Butilcarbonil)amino-3-metoxipirid-6-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (65)

Una mezcla homogénea de 6-amino-2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipiridina (35) (1,5 g, 6,72 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (53) (1,68 g, 10 mmol) en metanol:agua (20 ml, cada uno) se agitó a 60 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción, tras su disolución con agua (100 ml) dio un sólido, que se aisló por filtración para obtener N4-[2-(terc-butilcarbonil)amino-3-metoxipirid-6-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina. LCMS: pureza: 89%; MS (*m/z*): 354 (MH⁺).

Ejemplo 22



2-Cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinamina (X= H, Y= H)

Se agitaron 4-(prop-2-iniloxi)anilina (0,750 g, 5,10 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina en bruto (1,27 g, 0,760 mmol) en MeOH/agua (4:1,35 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl 1 N (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos elevado a EtOAc:hexanos (1:10)) para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinamina en forma de un sólido de color pardo claro (0,514 g). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,03 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,02 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,71 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 2,55 (t, J= 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 99%; MS (*m/e*): 279 (MH⁺). Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al ejemplo 22, a métodos descritos en el presente documento o conocidos para los técnicos expertos.

2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinamina (X= Me, Y= H)

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,01 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 2,7 y 8,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 2,7 y 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,72 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 2,53 (t, J= 2,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (*m/e*): 293 (MH⁺).

2-Cloro-N4-[3-cloro-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina (X= Cl, Y= H)

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,06 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 3,0 y 9,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,79 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 2,57 (t, J= 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 98%; MS (*m/e*): 313 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinamina (X= F, Y= H)

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,07 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J= 2,7 y 12,6 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,13 (t, J= 8,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,78 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 2,56 (t, J= 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 99%; MS (*m/e*): 297 (MH⁺).

N4-[4-(But-2-iniloxi)fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (X= H, Y= Me)

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,02 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,66 (q, J= 2,4 Hz, 2H), 1,89 (t, J= 2,4 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (*m/e*): 293 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinamina

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,08 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J= 0,9, 2,1, y 8,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80 (ddd, J= 0,9, 2,4, y 8,1 Hz, 1H), 4,74 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 2,57 (t, J= 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 98%; MS (*m/e*): 279 (MH⁺).

2-Cloro-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 10,14 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,77 (m, 2H); LCMS: pureza: 94%, MS (*m/e*): 290 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(3-piridinilmetil)benz[1,4]oxazin-7-il]-4-pirimidinamina

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,56 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 8,52 (dd, 1H, J= 1,5 y 4,6 Hz), 7,95 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,62 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 6,98 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,5 Hz), 6,90 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 6,60 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,29 (m, 2H), 3,36 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 372 (MH⁺).

2-Chloro-5-fluoro-N-[4-(3-pyridinyl)methyleneoxyphenyl]-4-pyrimidineamine

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,66 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 8,00 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,77 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,52 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,32 (dd, 1H, *J* = 5,1 y 7,6 Hz), 6,98 (d, 3H, *J* = 8,4 Hz), 5,08 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 331 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,49 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 8,04 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,58 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,19 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,09 (d, 3H, *J* = 5,4 Hz), 3,96 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 315 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina

LCMS (*m/z*): 331 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(2-metilitiazol-4-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,00 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,50 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,15 (s, 1H), 6,99 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 6,89 (s a, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,73 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 351 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,58 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 8,00 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,71 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 6,99 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 6,96 (s a, 1H), 5,19 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 331 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,60 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 8,01 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 7,52 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,35 (m, 2H), 6,96 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 6,92 (s a, 1H), 5,10 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 331 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9,99 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,17 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,15 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 304 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(4-piridiniloxi)fenil]-4-pirimidinamina

Se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. Se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. ¹H RMN(DMSO-d₆, 300 MHz): 7,89 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,27 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz), 6,16 (d, 2H, *J* = 6,3 Hz), 4,09 (s, 1H); LCMS (*m/z*): 317 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 10,11 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 7,77 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,40 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 3,71 (s a, 4H), 2,64 (s a, 4H); LCMS (*m/z*): 353 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(1-metanosulfonil-4-piperazinil)carbonilfenil]-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 10,14 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 7,79 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,45 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 3,59 (s a, 4H), 3,16 (s a, 4H), 2,89 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 414 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(1-acetil-4-piperazinil)carbonilfenil]-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 10,12 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 7,78 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,44 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 3,47 (s a, 8H), 2,01 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 378 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 10,14 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 7,79 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,51 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,86 (s a, 4H), 3,25 (s a, 4H); LCMS (*m/z*): 385 (MH⁺).

2-Cloro-5-fluoro-N-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9,80 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 8,23 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 8,04 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,69 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,51 (t, 1H, *J* = 6,3 Hz), 7,42 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,00 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,27 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 345 (MH⁺).

- 2-Cloro-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina
LCMS: 311,35 (MH⁺).
- 5 2-Cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-4-pirimidinamina
LCMS: 275,22 (MH⁺).
- 10 2-Cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-2-il)-4-pirimidinamina
LCMS: 275,36 (MH⁺).
- 15 2-Cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-4-pirimidinamina
LCMS: 275,28 (MH⁺).
- 20 2-Cloro-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-4-pirimidinamina
LCMS: 275,25 (MH⁺).
- 25 2-Cloro-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-4-pirimidinamina
LCMS: 289,38 (MH⁺).
- 30 N4-(Benzotiofeno-5-il)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina
LCMS: 280,26 (MH⁺).
- 35 2-Cloro-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-4-pirimidinamina
LCMS: 289,43 (MH⁺).
- 40 2-Cloro-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-metil-4-pirimidinamina
LCMS: 275,28 (MH⁺).
- 45 N4-[(2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-2-metoxicarbonil-pirrolidin-4-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina
LCMS: 375,01 (MH⁺).
- 50 N4-[(2S,4S)-1-t-Butoxicarbonil-2-metilcarboxilato-pirrolidina]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina
LCMS: 375,02 (MH⁺).
- 55 2-Cloro-5-fluoro-N4-[(2S,4R)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-4-pirimidinamina
LCMS: 275,36 (MH⁺).
- 60 2-Cloro-5-fluoro-N4-[(2S,4S)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-4-pirimidinamina
LCMS: 275,39 (MH⁺).
- 65 2-Cloro-N4-[(2S,4R)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina
¹H RMN (DMSO-d₆): 8,38-8,36 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,13-8,11 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,06-4,04 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), LCMS: 342,01 (MH⁺).
- 65 2-Cloro-N4-[(2S,4S)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina
¹H RMN (DMSO-d₆): 8,20-8,18 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,06-4,04 (s a, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), LCMS: 341,99 (MH⁺).

2-Cloro-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina

LCMS: 291,05 (MH⁺).

5 2-Cloro-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-4-pirimidinamina

LCMS: 291,05 (MH⁺).

Ejemplo 23

10

2-Cloro-N4-(3-cianometileno-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina

15 Una suspensión de 3-cianometoxi-4,5-dimetoxianilina (1,5 g), 2,4-dicloro-5-fluopirimidina y 1,3 g de bicarbonato sódico en 70 ml (4:1 de EtOH/THF) se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con una solución 1 N de HCl. El precipitado se recogió por filtración por succión, se secó, se trituró con éter, se recogió por filtración por succión y se secó para producir 1,3 g 80 % del producto deseado, 2-cloro-N4-(3-cianometoxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina. ¹H RMN (DMSO-d₆): (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,28 (d, 1H, J= 4,3 Hz), 7,18(d, 1H, J= 4,3 Hz), 5,09 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (s, 3H); LCMS: pureza 97 %; MS (m/e): 339 (MH⁺).

20 Ejemplo 24

2-Cloro-5-metil-N4-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-4-pirimidinamina

25 Una mezcla de 250 mg de 6-amino-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazina y 460 mg de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina en 15 ml de metanol se agitó a TA durante una noche y se redujo en volumen por evaporación rotatoria. La solución se filtró y el filtrado se diluyó con agua y se neutralizó con bicarbonato sódico. El precipitado se recogió por filtración por succión, se lavó con agua y se secó en el embudo para producir 75 mg, 20 %, del producto deseado, 2-cloro-5-metil-N4-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-4-pirimidinamina ¹H RMN (DMSO-d₆): (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H J= 6 Hz), 4,54 (s, 2H), 2,11 (s, 3H) pureza 97 %; MS (m/e) 291 (MH⁺).

30

Ejemplo 25

2-Cloro-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-4-pirimidinamina

35 Una mezcla de 1,3 g de 6-amino-4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazina y 3,3 g de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina en 100 ml de metanol se agitó a TA durante una noche y se redujo en volumen por evaporación rotatoria. La solución se filtró y el filtrado se diluyó con agua y se neutralizó con bicarbonato sódico. El precipitado se recogió por filtración por succión, se lavó con agua y se secó en el embudo para producir 660 mg, 13 %, del producto deseado, 2-cloro-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-4-pirimidinamina ¹H RMN (DMSO-d₆): (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) pureza 97 %; MS (m/e) 321 (MH⁺).

40

Los siguientes compuestos se fabricaron en de una manera similar a los ejemplos 20-25, usando métodos descritos en el presente documento o métodos conocidos para los técnicos expertos.

45 2-Cloro-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,711 (s, 1H), 8,235-8,219 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,251-7,226 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,162-7,122 (m, 2H), 2,852-2,790 (m, 4H), 2,130 (s, 3H), LCMS: 291,36 (MH⁺).

50 2-Cloro-N4-(4-cianoetileno-3-metoxifenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,959 (s, 1H), 8,305-8,293 (d, J=3,6Hz, 1H), 7,410 (s, 1H), 7,285-7,262 (d, J=6,9Hz, 1H), 7,192-7,164 (d, J=8,4Hz, 1H), 3,784 (s, 3H), 2,808-2,726 (m, 4H), LCMS: 307,04 (MH⁺).

55 2-Cloro-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 11,809 (s, 1H), 8,442-8,432 (d, J=3,0Hz, 1H), 7,665-7,649 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,017-7,001(d, J=4,8Hz, 1H), 3,793 (s, 3H), LCMS: 288,25 (MH⁺).

60 2-Cloro-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilquinolin-6-il)-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 11,599 (s, 1H), 10,077 (s, 1H), 8,291-8,280 (d, J=3,3Hz, 1H), 8,064 (s, 1H), 7,766-7,736 (d, J=9Hz, 1H), 7,295-7,266 (d, J=8,7Hz, 1H), 6,410 (s, 1H), 2,389 (s, 3H).

65

2-Cloro-N4-(4-cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 10,223 (s, 1H), 8,372-8,360 (d, J=3,6Hz, 1H), 8,138 (s, 1H), 8,004-7,975 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,599-7,571 (d, J=8,4Hz, 1H), 3,047-2,999 (t, 2H), 2,885-2,837 (t, 2H), LCMS: 344,93 (MH⁺).

N4-[4-(2-Carboxietileno)fenil]-2-cloro-5-fluoro- 4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 12,075 (s, 1H), 9,908 (s, 1H), 8,271-8,260 (d, J=3,3Hz, 1H), 7,548-7,520 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,221-7,193 (d, J=8,4Hz, 2H), 2,818-2,767 (t, 2H), 2,549-2,497 (t, 2H).

N4-[4-(2-Aminocarboxietileno)fenil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,269-8,257 (d, J=3,6Hz, 1H), 7,540-7,512 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,266 (s, 1H), 7,197-7,169 (d, J=8,4Hz, 2H), 6,740 (s, 1H), 2,796-2,745 (t, 2H), 2,365-2,313 (t, 2H), LCMS: 295,30 (MH⁺).

2-Cloro-N4-[3,4-dihidro-(1H)-quinolin-2-ona-6-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,963 (s, 1H), 7,919 (s, 1H), 7,260-7,215 (m, 2H), 6,766-6,739 (d, J=8,1Hz, 1H), 2,845-2,796 (t, 2H), 2,442-2,392 (t, 2H), LCMS: 293,01 (MH⁺).

2-Cloro-N4-(2-N,N'-dimetilamino-quinolin-6-il)-5-fluoro-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 10,015 (s, 1H), 8,273-8,261 (d, J=3,6Hz, 1H), 7,955-7,925 (m, 2H), 7,705 (s, 1H), 7,532-7,502 (d, J=9Hz, 1H), 7,077-7,047 (d, J=9,0Hz, 1H), 3,138 (s, 6H).

N4-[(4R)-1-*terc*-Butoxicarbonil-pirrolidin-4-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,330-8,309 (d, J=6,3Hz, 1H), 8,093-8,081 (d, J=3,6Hz, 1H), 4,462-4,444 (m, 1H), 3,587-3,528 (m, 1H), 3,436-3,378 (m, 1H), 3,208-3,154 (m, 1H), 2,138-2,095 (m, 1H), 1,958-1,914 (m, 1H), 1,395 (s, 9H).

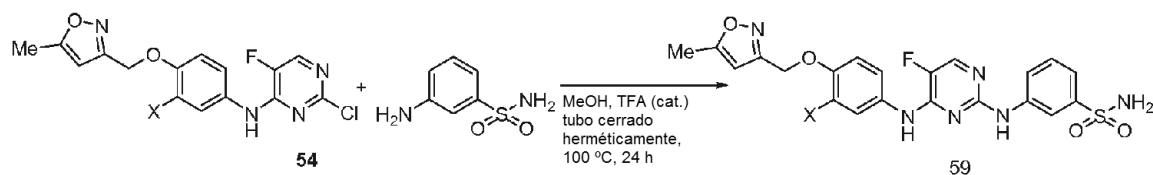
2-Cloro-N4-[(4R)-1-(2-cianoacetil)-pirrolidin-4-il]-5-fluoro-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,320 (s, 1H), 8,113-8,092 (d, J=6,3Hz, 1H), 4,543-4,001 (m, 1H), 3,908 (s, 2H), 3,718-3,543 (m, 1H), 3,520-3,299 (m, 3H), 2,208-1,979 (m, 2H), LCMS: 284,29 (MH⁺).

N4-(2-cianoetileno-benzotiofeno-5-il)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 11,104 (s, 1H), 8,326-8,308 (d, J=5,4Hz, 1H), 7,963-7,934 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,813 (s, 1H), 7,391-7,355 (d, J=9Hz, 1H), 7,313 (s, 1H), 3,248-3,202 (t, 2H), 2,969-2,922 (t, 2H).

Ejemplo 26



1-230: N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina (59, X= H)

Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina (54, X = H) (100 mg, 0,298 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (51,2 mg, 0,298 mmol) y ácido trifluoroacético (TFA) (2 gotas) en MeOH (2 ml) se hicieron reaccionar en un vial de reacción cerrado herméticamente a 100 °C durante 24 horas. El producto se purificó por cromatografía en columna [columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂: NH₃ 2 M en MeOH (1-3 %)] para proporcionar N2-(3-aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina (59, X= H). Esta reacción también funciona bien en ausencia de ácido trifluoroacético. ¹H RMN (DMSO-d₆): 9,46 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 1,2 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (m/z): 471 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 26.

1-219: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

ES 2 651 349 T3

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,08 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J= 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,16 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (*m/z*): 485(MH⁺).

5 1-220: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,59 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,27 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,68 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,40 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 89%; MS (*m/z*): 506(MH⁺).

10 1-221: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,44 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,84 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J= 2,7 y 9,0 Hz, 1H), 7,26-7,13 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (*m/z*): 520(MH⁺).

20 1-222: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,46 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,13-8,06 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,52 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 95%; MS (*m/z*): 503(MH⁺).

25 1-233: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,42 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,05 (d, 2H, J = 3,3 Hz), 7,95 (m, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,54 (s, 2H), 7,21 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 489 (MH⁺).

30 1-234: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): 9,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 499 (MH⁺).

40 1-235: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆): 9,42 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,38 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,38 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,55 (d, 3H, J = 1,8 Hz), 2,52 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 499 (MH⁺).

45 1-237: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[3metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina:

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,41 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 7,18 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,34 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 503 (MH⁺).

50 1-223: N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

55 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,71 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,25 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J= 2,7 y 13,5 Hz, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,20 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 93%; MS (*m/z*): 538(MH⁺).

60 I-224: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,57 (s, 1H), 8,12 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,20 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (*m/z*): 521 (MH⁺).

65

I-238: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,45 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,31 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 7,24 (s, 2H), 6,99 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LCMS (m/z): 485 (MH^+).

1-216: N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

10 LCMS: pureza: 96%, MS (m/e): 520 (MH^+).

1-217: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

15 LCMS: pureza: 99%, MS (m/e): 504 (MH^+).

V-1: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxipiridin-5-il]-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,33 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,05 (s, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,81 (dd, $J = 2,4$ y 8,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 2,7$ y 9,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); LCMS: pureza: 87%; MS (m/z): 486(MH^+).

1-240: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,56 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,12 (s, 2H), 7,02 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,35 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS (m/z): 485 (MH^+).

1-214: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,45 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,14-8,05 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/z): 485(MH^+).

1-206: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 93%; MS (m/z): 489(MH^+).

1-207: 5-Fluoro-N2-(3-morfolinosulfonilfenil)-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,56 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,80 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,60 (3H, dd, $J = 2,4$ Hz y 2,1 Hz), 7,12 (s, 2H), 6,96 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 3,58 (m, 3H), 3,32 (m, 8H), 3,30 (m, 8H), 2,70 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz); LCMS: pureza: 93%; MS (m/z): 559(MH^+).

1-208: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,68 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,10 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,10(d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,82 (s, 2H), 3,75 (s a, 4H), 3,50 (s a, 4H), 2,16 (s, 3H); LCMS: pureza: 90%; MS (m/z): 503(MH^+).

50 1-209: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,85 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,80 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,38 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,51 (s, 4H), 3,43 (s, 4H), 2,18 (s.3H); LCMS: pureza: 88%; MS (m/z): 517 (MH^+).

I-203: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,48 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,36 (m, 3H), 7,25 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,55 (s a,4H), 3,31 (s a, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,13 (s, 3H); LCMS: pureza: 87%; MS (m/z): 503(MH^+).

VII-51: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

- ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,11 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,42 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 8,13 (t, 2H, J= 3,3 Hz), 7,95 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,41 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 1,45 (s, 6H); LCMS: pureza: 92%; MS (*m/z*): 460(MH⁺).
- 5 VII-52: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,14 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,66 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,11 (s, 2H), 1,45 (s, 6H); LCMS: pureza: 95%; MS (*m/z*): 460(MH⁺).
- 10 VII-42: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): 9,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, 2H, J= 3,9 Hz), 7,93 (t, 2H, J= 7,2 Hz), 7,37 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,45 (s, 6H); LCMS: pureza: 94%; MS (*m/z*): 474(MH⁺).
- 15 VII-43: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,14 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,66 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,11 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,45 (s, 6H); LCMS: pureza: 90%; MS (*m/z*): 474 (MH⁺).
- 20 1-204: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinoetiloxi)fenil]2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): 9,38 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 7,92 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,40 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 7,26 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,10 (t, 2H, J= 5,7 Hz), 3,54 (s a, 4H), 2,69 (s a, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,12 (s, 4H).
- 25 VI-111: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoxietilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina
- LCMS: pureza: 94%; MS (*m/z*): 468(MH⁺).
- 30 V-14: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,65 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); LCMS: pureza: 96%; MS (*m/z*): 513(MH⁺).
- 35 V-15: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,66 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,27 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,19 (d, 1H, J= 3,6Hz), 8,10 (m, 1H), 7,48 (d, 2H, J= 1,8Hz), 5,10 (s, 2H), 1,52 (s, 6H); LCMS: pureza: 96%; MS (*m/z*): 533(MH⁺).
- 40 VI-112: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoxietilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina
- LCMS: pureza: 91%; MS (*m/z*): 448(MH⁺).
- 45 1-205: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina
- LCMS: pureza: 87%; MS (*m/z*): 489 (MH⁺).
- 50 VII-26: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica:
- ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,17 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,86(s, 1H), 7,82(d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,27 (t, 2H, J= 8,4 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 8,4Hz), 5,67 (t, 2H, J= 8,1 Hz), 2,88 (s, 6H), 2,49 (s, 3H); LCMS: pureza: 90%; MS (*m/z*): 487 (MH⁺).
- 55 VII-27: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica
- ¹H RMN (DMSO-d₆): 7,95 (dd, 2H, J= 2,7 Hz y 2,4 Hz), 7,30 (dd, 3H, J= 2,4 Hz y 2,4 Hz), 6,80 (d, 2H, J= 8,7Hz), 5,67 (t, 2H, J= 7,5 Hz), 2,88 (s, 6H); LCMS: pureza: 90%; MS (*m/z*): 507 (MH⁺).
- 60 IX-9: N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): 7,83 (d, 2H, J= 7,8 Hz), 7,41 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,10 (d, 2H, J= 8,4Hz), 2,45(s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (*m/z*): 456 (MH⁺).
- 65

ES 2 651 349 T3

IX-10: N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 7,83 (d, 2H, J= 7,8 Hz), 7,41 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,10 (d, 2H, J= 8,4Hz), 2,45(s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (*m/z*): 456 (MH⁺).

5

IX-11: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 7,95 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,55(d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,06 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,04(s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (*m/z*): 452 (MH⁺).

10

IX-12: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro- 2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,08 (t, 1H, J= 3,3 Hz), 8,01 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, 2H, J= 8,4Hz), 7,43 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,26 (m, 3H), 4,04 (s, 2H); LCMS: pureza: 93%; MS (*m/z*): 438 (MH⁺).

15

IX-13: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,06 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,96 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 4,02 (s, 2H); LCMS: pureza: 96%; MS (*m/z*): 438 (MH⁺).

20

IX-14: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=3,9Hz), 7,87 (s, 2H), 7,41 (s,1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (*m/z*): 452 (MH⁺).

25

I-244: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,45 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,26 (d, 2H, J= 7,8 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J= 7,8 Hz), 2,41 (s, 3H), 2,38 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 0,85 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (*m/z*): 584 (MH⁺).

30

I-245: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆): 9,62 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,5 Hz), 7,17 (s a, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,34 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,41 (s, 3H), 2,38 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 0,83 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (*m/z*): 584 (MH⁺).

35

I-239: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆): 9,34 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,96 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (q, 1H, J = 4,5 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 3,3 Hz), 2,40 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 513 (MH⁺).

45

I-241: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆): 9,45 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,40 (s, 3H), 2,37 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (*m/z*): 570 (MH⁺).

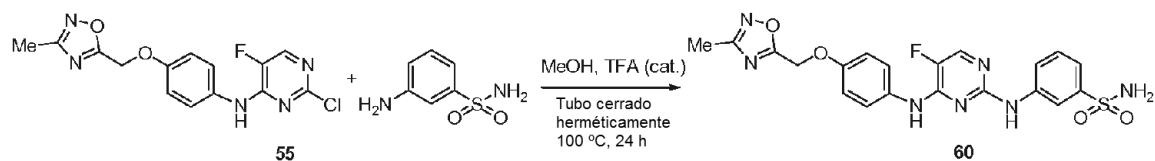
50

I-246: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆): 9,60 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,15 (s a, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,73 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,40 (s, 3H), 2,36 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (*m/z*): 570 (MH⁺).

60

I-252: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina (60)



¹H RMN (DMSO-d₆): 9,51 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz), 7,51 (s a, 2H), 7,41-7,25 (m, 4H), 6,73 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 5,45 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 472 (MH⁺).

5 I-253: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,62 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,82 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,62 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 7,49 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,26 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,11 (s a, 2H), 6,76 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 472 (MH⁺).

I-231: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,62 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,82 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,62 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 7,49 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,26 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,11 (s a, 2H), 6,76 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 472 (MH⁺).

I-259: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆): 9,35 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 7,86 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,71 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,22 (s, 2H), 7,13 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,99 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 5,45 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 486 (MH⁺).

I-258: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆): 9,47 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,07 (d, 2H, *J* = 3,0 Hz), 7,90 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 7,70 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 472 (MH⁺).

I-254: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆): 9,41 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,92 (dd, 2H, *J* = 2,1 y 8,1 Hz), 7,51 (m, 2H), 7,22 (m, 5H), 6,74 (dd, 2H, *J* = 2,1 y 8,2 Hz), 5,45 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 486 (MH⁺).

III-14: N2-(3-aminosulfonilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,52 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, *J* = 3Hz, 2H), 7,98-7,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,77-7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,23 (s, 2H), 2,86-2,79 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 412,97 (MH⁺).

III-15: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,40 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,92 (s a, 1H), 7,25-7,17 (m, 5H), 2,48 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 427,01 (MH⁺).

III-16: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,09-8,08 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,75-7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 2,86-2,81 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 430,98 (MH⁺).

III-106: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN(DMSO-d₆): 9,50 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,10 (s a, 2H), 7,97-7,94 (d a, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,73-7,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,21-7,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,23-3,19 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,30 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 469,88 (MH⁺).

I-267: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,411 (s, 1H), 9,30 (s a, 1H), 8,07-8,06 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,71-7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21-7,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,23-3,18 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); LCMS (m/z): 488,41 (MH⁺).

5 I-266: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): 9,52 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,68-7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,03-7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS (m/z): 490,36 (MH⁺).

I-260: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina:

15 ¹H RMN (DMSO d₆): 9,35 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,2 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,31 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,45 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LCMS (m/z): 500 (MH⁺).

20 I-255: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina:

25 ¹H RMN (DMSO d₆): 9,41 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,99 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,22 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,1 Hz), 5,43 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 2,35 (s, 3H); LCMS (m/z): 500 (MH⁺).

25 I-261: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

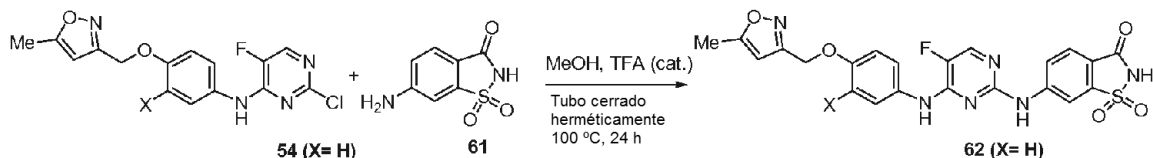
30 ¹H RMN (DMSO d₆): 9,54 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,34 (s a, 1H), 7,25 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,45 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,35 (m, 9H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 571 (MH⁺).

35 I-256: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

35 ¹H RMN (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,85 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,44 (m, 2H), 7,27 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,1 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,74 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,41 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 0,86 (t, 6H, J = 7,2 Hz); LCMS (m/z): 571 (MH⁺).

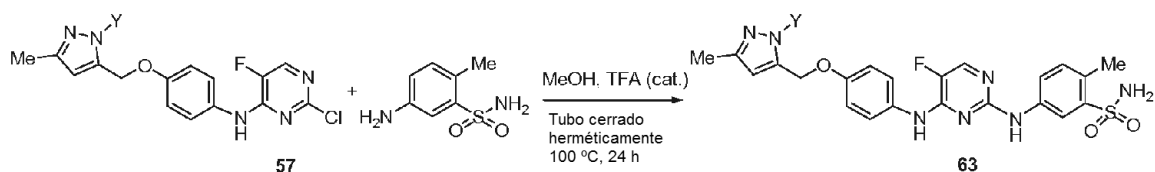
40 I-262: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

45 ¹H RMN (DMSO d₆): 9,47 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,37 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,36 (m, 9H), 0,85 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 571 (MH⁺).



VIII-1: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(sacarin-6-il)-2,4-pirimidindiamina:

50 ¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 10,07 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,45 (s a, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); LCMS (m/z): 497 (MH⁺).



I-198: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,3-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,33 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,09 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J= 2,1 y 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,14 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (*m/z*): 498(MH⁺).

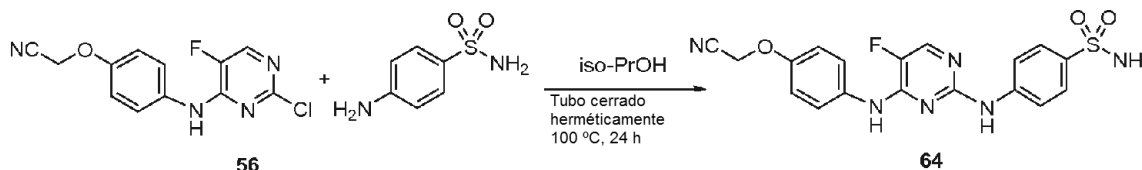
I-199: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1-bencil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,39 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,07 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 2,1 y 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,33-7,22 (m, 5H), 7,18-7,11 (m, 3H), 6,90 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (*m/z*): 575(MH⁺).

I-197: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-4-pirimidindiamina

Una suspensión en metanol (1,0 ml) de N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1-bencil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (63, Y= bencilo, 50 mg, 0,087 mmol), Pd al 10 %/C (20 mg) y HCl 4 N (30 µl, 0,12 mmol) se desgasificó al vacío, se cargó de nuevo con hidrógeno y se agitó durante 24 h en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con metanol (10 ml). La retirada de metanol al vacío dio 43 mg de N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina en forma de un sólido de color blanquecino (63, Y= H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 12,45 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,09 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J= 2,1 y 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); LCMS: pureza: 95%; MS (*m/z*): 484 (MH⁺).

Ejemplo 27



1-16: N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

Se suspendieron 4-nitrofenol (10 g), bromoacetamida (10 g) y K₂CO₃ (15 g) en acetona (30 ml). La solución de color amarillo se agitó a ta durante 3 d. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se retiró acetona a presión reducida. El precipitado de color amarillo claro se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar O-aminocarbonilmetil-4-nitrofenol (11,5 g) en forma de un sólido de color beige.

Se disolvió O-aminocarbonilmetil-4-nitrofenol (5 g) en metanol (50 ml) y a la solución se añadió Pd al 10 %-C (500 mg). La mezcla de reacción se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno (0,28 MPa (<40 psi)) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración sobre celite. El filtrado se evaporó para dar 4-(aminocarbonilmetoxi)analina en forma de un sólido de color blanco.

Se disolvieron 4-(aminocarbonilmetoxi)analina (5 g) y 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina (6 g) en metanol (10 ml) y agua (1 ml). La solución de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, se retiró metanol a presión reducida. La solución ac. restante se acidificó con HCl ac. 1 N (80 ml). El precipitado de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar N4-(4-aminocarbonilmetoxi)fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina en forma de un sólido.

Se disolvió N4-(4-aminocarbonilmetoxi)fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (2 g) en THF (20 ml). A esta solución se le añadió anhídrido trifluoroacético (1,9 ml) y piridina (1,65 ml). La solución de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ ac. (2 x 100 ml), HCl ac. 1 N (100 ml) y agua (100 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó y se evaporó para dar 2-cloro-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-4-pirimidinamina en forma de un sólido de color blanco.

Se disolvieron 2-cloro-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-4-pirimidinamina (100 mg) y sulfanilamida (100 mg) en isopropanol (1 ml). La solución se calentó a 100 °C durante una noche, después se diluyó con metanol (5 ml) y se sometió a ultrasonidos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina en forma de un sólido de color beige. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 5,16 (s, 2H), 7,07 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,16 (a, 2H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,69 (d, J= 9,0 Hz,

2H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,17 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,71 (a, 1H), 9,85 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,19; LCMS: pureza: 95,05%; MS (m/e): 415,01 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 27.

- 5 I-17: N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 5,16 (s, 2H), 7,06 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,31 (a, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,68 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,19 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,90 (a, 1H), 9,97 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 200,94; LCMS: pureza: 93,17%; MS (m/e): 415,54 (MH⁺).
- 10 I-91: N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(4-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,43 (s, 2H), 6,72 (dd, J= 2,1, 7,5 Hz, 1H), 7,16 (a, 2H), 7,26 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,65 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,22 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,82 (a, 1H), 9,91 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 200,39; LCMS: pureza: 91,64%; MS (m/e): 433,00 (MH⁺).
- 15 I-88: N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,41 (s, 2H), 6,66 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,35-7,54 (m, 6H), 7,94 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,62 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,09; LCMS: pureza: 94,82%; MS (m/e): 433,46 (MH⁺).
- 20 I-3: N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-(3-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 5,14 (s, 2H), 6,81 (dd, J= 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (a, 2H), 7,32 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,18 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,55 (a, 1H), 9,62 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,17; LCMS: pureza: 93,10%; MS (m/e): 415,56 (MH⁺).
- 25 I-4: N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-(3-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 5,14 (s, 2H), 6,81 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,29 (a, 2H), 7,32 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,20 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,78 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 200,81; LCMS: pureza: 88,73%; MS (m/e): 415,58 (MH⁺).
- 30 III-3: N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,01 (s, 2H), 7,15 (a, 2H), 7,32 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,19 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,70 (a, 1H), 9,78 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 200,85; LCMS: pureza: 89,03%; MS (m/e): 399,54 (MH⁺).
- 35 III-4: N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,00 (s, 2H), 7,29 (a, 2H), 7,30 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,78 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,80 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,02; LCMS: pureza: 98,20%; MS (m/e): 399,53 (MH⁺).
- 40 I-18: N4-(4-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl]fenil-2,4-pirimidindiamina
- 50 LCMS: pureza: 99,80%; MS (m/e): 498,06 (MH⁺).
- I-19: N4-(4-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl]fenil-2,4-pirimidindiamina
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,87 (t, 4H), 5,15 (s, 2H), 7,05 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,11 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,38 (a, 1H), 9,53 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,15; LCMS: pureza: 93,41%; MS (m/e): 498,39 (MH⁺).
- 55 I-89: N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl]fenil-2,4-pirimidindiamina
- 60 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,88 (t, 4H), 4,42 (s, 2H), 6,66 (dd, J= 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,41-7,56 (m, 5H), 8,10 (m, 2H), 8,15 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,44 (a, 1H), 9,51 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,35; LCMS: pureza: 86,95%; MS (m/e): 516,11 (MH⁺).
- 65 I-5: N4-(3-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl]fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,87 (t, 4H), 5,14 (s, 2H), 6,78 (dd, J= 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,31 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,48 (a, 1H), 9,55 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,35; LCMS: pureza: 91,89%; MS (m/e): 498,06 (MH⁺).

5

III-5: N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,87 (t, 4H), 3,99 (s, 2H), 7,19 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,46 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (dd, J= 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,48 (a, 1H), 9,56 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,59; LCMS: pureza: 93,12%; MS (m/e): 482,06 (MH⁺).

10

RI-6: N4-(3-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

15 LCMS: pureza: 99,63%; MS (m/e): 498,05 (MH⁺).

III-6: N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 96,81%; MS (m/e): 482,03 (MH⁺).

20

I-115: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,43 (s, 2H), 6,95 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,17 (a, 2H), 7,36 (a, 1H), 7,55 (a, 1H), 7,58 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,70 (a, 1H), 9,86 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,26; LCMS: pureza: 95,49%; MS (m/e): 433,36 (MH⁺).

25

I-111: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,42 (s, 2H), 6,93 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,31 (a, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,52 (a, 1H), 7,60 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,17 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,84 (a, 1H), 9,94 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,04; LCMS: pureza: 96,23%; MS (m/e): 433,39 (MH⁺).

30

I-112: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,86 (t, 4H), 4,41 (s, 2H), 6,92 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,38 (a, 1H), 7,43 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,51 (a, 1H), 7,65 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 9,30 (a, 1H), 9,50 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,33; LCMS: pureza: 77,73%; MS (m/e): 516,44 (MH⁺).

35

I-65: N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,69 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 5,41 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,25 (a, 2H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,77 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,94 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 9,35 (a, 1H), 9,49 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,36; LCMS: pureza: 91,76%; MS (m/e): 429,05 (MH⁺).

45

I-66: N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,70 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 5,43 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,13 (a, 2H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,71 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,61 (a, 1H), 9,76 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,42; LCMS: pureza: 96,39%; MS (m/e): 429,39 (MH⁺).

50

I-116: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,46 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 4,63 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,19 (a, 3H), 7,57 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,58 (a, 1H), 7,63 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 8,17 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,76 (a, 1H), 9,93 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ -201,11; LCMS: pureza: 94,25%; MS (m/e): 447,40 (MH⁺).

55

I-117: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,44 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 4,60 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,25 (a, 1H), 7,31 (a, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,51 (a, 1H), 7,59 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,79 (a, 1H), 9,89 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,17; LCMS: pureza: 95,18%; MS (m/e): 447,44 (MH⁺).

60

I-125: N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

65

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,43 (s, 6H), 6,91 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,16 (a, 2H), 7,22 (a, 1H), 7,57 (a, 1H), 7,59 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 9,9 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,17 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 9,72 (a, 1H), 9,89 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,14; LCMS: pureza: 98,31%; MS (m/e): 461,33 (MH⁺).

5 I-21: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 5,16 (s, 2H), 7,06 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,47 (a, 2H), 7,74 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,42 (a, 1H), 9,63 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,94; LCMS: pureza: 96,69%; MS (m/e): 449,34 (MH⁺).

10 III-7: N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,51 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 7,21 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,29 (a, 2H), 7,30 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,81 (dd, J= 2,1, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,75 (s a, 1H), 9,82 (s a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,31; LCMS: pureza: 96,68%; MS (m/e): 413,66 (MH⁺).

15 III-8: N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,01 (s, 2H), 7,32 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,49 (a, 2H), 7,79 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 8,00 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,68 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,00; LCMS: pureza: 90,19%; MS (m/e): 433,00 (MH⁺).

20 I-75: N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,70 (s, 6H), 7,14 (a, 2H), 7,16 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,18 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,63 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,30; LCMS: pureza: 94,43%; MS (m/e): 443,64 (MH⁺).

25 I-274: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina

30 Se suspendieron 4-nitrofenol (10 g), bromoacetnitrilo (6 ml) y K₂CO₃ (15 g) en acetona (100 ml). La solución de color amarillo se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se retiró acetona a presión reducida. El precipitado de color amarillo claro se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar O-cianometil-4-nitrofenol.

35 Se disolvió O-cianometil-4-nitrofenol (8 g) en metanol (50 ml) y a la solución se añadió HCl de hidroxiamina (3,4 g) y trietilamina (9,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 d y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en THF (50 ml). A la solución se le añadió AcCl (23 ml) y trietilamina (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se añadió agua (30 ml) y NaOH (18 g). La solución de reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se diluyó con agua (200 ml). La solución ac. se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Después de separación, las capas de EtOAc combinadas se secaron, se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos = 1/2, 1/1, EtOAc) y se recristalizó en EtOAc y hexanos para dar O-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil-4-nitrofenol.

40 Se disolvió O-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil-4-nitrofenol (1 g) en THF (40 ml) y agua (40 ml). Se añadieron bisulfito sódico (3,8 g), bicarbonato sódico (1,4 g), K₂CO₃ (1,8 g) a la solución. Se agitó a ta durante 30 min, después se diluyó con agua (80 ml). La solución ac. se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se evaporaron para dar 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxianilina.

45 Se disolvieron 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxianilina y 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina (1 g) en metanol (5 ml) y agua (1 ml). La solución de reacción se agitó a ta durante 3d. Después, la solución se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se evaporaron para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-4-pirimidinamina.

50 Se disolvieron 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-4-pirimidinamina (80 mg) y [3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]anilina (80 mg) en isopropanol (1 ml) y se añadió TFA (5 gotas). La solución se calentó a 100 °C durante una noche, después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (NH₃ 2,0 M/metanol en DCM = 1-3 %) y se recristalizó en acetato de etilo y hexanos para dar 5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,35 (t, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,87 (t, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,01 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 9,32 (a, 1H), 9,51 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,24; LCMS: pureza: 76,41%; MS (m/e): 555,37 (MH⁺).

55

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar a como se ha descrito anteriormente.

I-275: N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-2,4-pirimidindiamina

5 LCMS: pureza: 87,52%; MS (m/e): 472,33 (MH⁺).

I-276: N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-2,4-pirimidindiamina

10 LCMS: pureza: 84,90%; MS (m/e): 472,31 (MH⁺).

I-20: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metil)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

15 Se disolvieron 2-cloro-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-4-pirimidinamina (1 g) y 2-metil-5-aminobencenosulfonamida (1 g) en isopropanol (10 ml) y TFA (10 gotas). La solución se calentó a 100 °C durante una noche, después se diluyó con DMF (30 ml). La solución se calentó a 50 °C y se añadió agua hasta que fue ligeramente turbia. La solución se enfrió lentamente a ta. El precipitado de color beige se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El sólido se suspendió de nuevo en metanol y se sometió a ultrasonidos. El sólido se retiró por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar N2-(3-aminosulfonyl-4-metil)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (1,3 g). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,05 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,72 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,85 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,96 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 9,56 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,34; LCMS: pureza: 95,79%; MS (m/e): 429,51 (MH⁺).

I-76 945941: N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

25 Se suspendieron 4-nitrofenol (5 g), 2-bromoisobutirato de metilo (5,6 ml) y K₂CO₃ (7,5 g) en acetona (60 ml). La solución de color amarillo se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se evaporaron para dar 2-(4-nitrofenoxi)isobutirato de metilo.

30 Se disolvió 2-(4-nitrofenoxi)isobutirato de metilo en metanol (50 ml) y agua (50 ml). Se añadió hidróxido sódico (5 g). La solución se agitó a ta durante 30 min, después se acidificó con HCl ac. 1 N a pH □3. La solución ac. se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se evaporaron para dar ácido 2-(4-nitrofenoxi)isobutírico.

35 Se agitaron ácido 2-(4-nitrofenoxi)isobutírico (5 g), cloroforniato de isobutilo (4,36 ml) y trietilamina (8 ml) en diclorometano (20 ml) a ta durante 1 h. Después, se añadió amoniaco 2,0 M en metanol (20 ml) a la solución. Se agitó a ta durante 2 h y se evaporó. La mezcla se purificó por recristalización en EtOAc y hexanos para dar 2-(4-nitrofenoxi)-2-metilpropanamida.

40 Se disolvió 2-(4-nitrofenoxi)-2-metilpropanamida en metanol (50 ml) y a la solución se añadió Pd al 10 %-C (500 mg). La mezcla de reacción se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno (0,28 MPa (<40 psi)) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración sobre celite. El filtrado se evaporó para dar 2-(4-aminofenoxi)-2-metilpropanamida en forma de un sólido de color blanco.

45 Se disolvieron 2-(4-aminofenoxi)-2-metilpropanamida y 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina (2 g) en metanol (20 ml) y agua (10 ml). La solución de reacción se agitó a ta durante una noche. La solución se diluyó con agua (100 ml) y se sometió a ultrasonidos. El precipitado de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar N4-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina en forma de un sólido.

50 Se disolvió N4-[4-(1-aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (900 mg) en THF (20 ml). A esta solución se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,8 ml) y piridina (0,7 ml). La solución de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ ac. (2 x 100 ml), HCl ac. 1 N (100 ml) y agua (2 x 100 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó y se evaporó para dar 2-cloro-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-4-pirimidinamina en forma de un sólido de color blanco.

55 Se disolvieron 2-cloro-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-4-pirimidinamina (100 mg) y 3-aminobencenosulfonamida (100 mg) en isopropanol (1 ml) y TFA (5 gotas). La solución se calentó a 100 °C durante una noche, después se diluyó con metanol (3 ml) y se sometió a ultrasonidos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar N2-(3-aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina en forma de un sólido de color beige. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,69 (s, 6H), 7,13 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,29 (a, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,80 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,91 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 9,70 (a, 1H), 9,75 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,30; LCMS: pureza: 81,69%; MS (m/e): 443,02 (MH⁺).

60 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al ejemplo anterior o por métodos descritos en el presente documento o conocidos para los técnicos expertos.

65

ES 2 651 349 T3

I-126: N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,41 (s, 6H), 6,88 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,25 (a, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,53 (a, 1H), 7,69 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,95 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,29 (a, 1H), 9,47 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 202,34; LCMS: pureza: 95,58%; MS (m/e): 461,31 (MH^+).

I-73: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,69 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 7,12 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,24 (a, 2H), 7,83 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,91 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,08 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 9,39 (a, 1H), 9,42 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 202,64; LCMS: pureza: 97,27%; MS (m/e): 457,14 (MH^+).

I-67: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,70 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 5,41 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,22 (a, 2H), 7,76 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,89 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 9,32 (a, 1H), 9,39 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 202,64; LCMS: pureza: 95,10%; MS (m/e): 443,46 (MH^+).

I-22: N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,05 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,10 (a, 2H), 7,50 (dd, J= 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,11 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 9,33 (a, 1H), 9,58 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 202,06; LCMS: pureza: 95,53%; MS (m/e): 429,51 (MH^+).

25 I-23: N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina:

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,17 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,07 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,30 (a, 2H), 7,40 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (dd, J= 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,17 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,80 (a, 1H), 9,92 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 201,02; LCMS: pureza: 98,05%; MS (m/e): 429,64 (MH^+).

I-24: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina:

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,17 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,05 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,25 (a, 2H), 7,52 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,08 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,49 (a, 1H), 9,56 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 202,28; LCMS: pureza: 96,81%; MS (m/e): 443,75 (MH^+).

I-113: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(4-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,24 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,81 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,16 (a, 2H), 7,36 (a, 2H), 7,38 (dd, J= 2,1,8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,15 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,66 (a, 1H), 9,88 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 201,17; LCMS: pureza: 82,30%; MS (m/e): 447,04 (MH^+).

I-92: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,22 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,28 (a, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,45 (a, 1H), 7,47 (dd, J= 2,4 Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,12 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,62 (a, 1H), 9,78 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 201,45; LCMS: pureza: 92,52%; MS (m/e): 447,44 (MH^+).

50 I-114: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(4-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,24 (s, 6H), 4,14 (s, 2H), 7,17 (a, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,48 (a, 1H), 7,59 (a, 1H), 7,62 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,53 (a, 1H), 9,81 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 201,12; LCMS: pureza: 93,05%; MS (m/e): 461,43 (MH^+).

I-93: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,23 (s, 6H), 4,13 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,33-7,40 (m, 4H), 7,47 (a, 1H), 7,59 (a, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,04 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,19 (a, 1H), 9,48 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 202,22; LCMS: pureza: 73,18%; MS (m/e): 461,58 (MH^+).

I-25: N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

65 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,26 (s, 6H), 4,91 (s, 2H), 7,17 (a, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,20 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,70 (a, 1H), 9,96 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 200,66; LCMS: pureza: 96,84%; MS (m/e): 443,05 (MH^+).

I-26: N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,26 (s, 6H), 4,90 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,32 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,04 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,25 (a, 1H), 9,50 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 202,11; LCMS: pureza: 93,34%; MS (m/e): 443,04 (MH^+).

I-27: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,25 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,16 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,94 (dd, J= 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,21 (a, 1H), 9,38 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 217,5; LCMS: pureza: 96,48%; MS (m/e): 457,39 (MH^+).

I-28: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxifenil)-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 3,67 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,04 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,70 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 8,12 (d, 1H), 9,40 (a, 1H), 9,52 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 201,82; LCMS: pureza: 89,30%; MS (m/e): 445,37 (MH^+).

III-9: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 3,70 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 7,30 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,17 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 9,51 (a, 1H), 9,56 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 201,21; LCMS: pureza: 89,37%; MS (m/e): 429,14 (MH^+).

I-70: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 3,69 (s, 3H), 5,41 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,06 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,37 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,72 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,13 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 9,41 (a, 1H), 9,53 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 201,75; LCMS: pureza: 93,14%; MS (m/e): 459,17 (MH^+).

I-60: N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,72 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 5,37 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,13 (a, 2H), 7,48 (dd, J= 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,18 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,70 (a, 1H), 9,90 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ 200,99; LCMS: pureza: 97,08%; MS (m/e): 443,15 (MH^+).

I-61: N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,72 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 5,36 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,29 (a, 2H), 7,40 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,56 (dd, J= 2,1, 9,0 Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,17 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,75 (a, 1H), 9,89 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 201,06; LCMS: pureza: 95,36%; MS (m/e): 443,64 (MH^+).

I-62: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,72 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 5,36 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,29 (a, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,54 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J= 2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,16 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,89 (a, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 201,19; LCMS: pureza: 93,72%; MS (m/e): 457,18 (MH^+).

I-94: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonyl-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,49 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,91 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,38 (a, 1H), 7,51 (a, 1H), 7,67 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,87 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,23 (a, 1H), 9,35 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 203,07; LCMS: pureza: 62,07%; MS (m/e): 447,05 (MH^+).

I-90: N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonyl-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina:

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,49 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,64 (dd, J= 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,91 (dd, J= 1,8, 8,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 9,34 (a, 1H), 9,36 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): δ - 202,17; LCMS: pureza: 83,29%; MS (m/e): 447,13 (MH^+).

I-118: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonyl-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

65 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,44 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,60 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,24 (a, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,51 (a, 1H), 7,57 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H),

8,15 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 9,95 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,03; LCMS: pureza: 89,00%; MS (m/e): 461,09 (MH⁺).

I-127: N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonyl-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,41 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 6,88 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,69 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,88 (dd, J= 2,4, 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 9,25 (a, 1H), 9,35 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ 202,91; LCMS: pureza: 92,68%; MS (m/e): 475,18 (MH⁺).

I-95: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminosulfonyl-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,22 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,78 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,90 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 9,14 (a, 1H), 9,32 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 203,12; LCMS: pureza: 93,67%; MS (m/e): 461,16 (MH⁺).

I-119: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(4-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,47 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,64 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27 (a, 2H), 7,32 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,66 (s, 4H), 8,29 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 10,32 (a, 1H), 10,63 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 199,40; LCMS: pureza: 88,84%; MS (m/e): 461,14 (MH⁺).

I-120: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,45 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,58 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 7,93 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,87 (a, 1H), 10,03 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 200,79; LCMS: pureza: 87,27%; MS (m/e): 461,08 (MH⁺).

I-96: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-aminosulfonyl-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 7,14 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,46 (a, 1H), 7,60 (a, 1H), 7,91 (dd, J= 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,03 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,15 (a, 1H), 9,33 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,71; LCMS: pureza: 83,51%; MS (m/e): 475,19 (MH⁺).

I-121: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminosulfonyl-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,45 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,58 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,40 (a, 3H), 7,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 10,02 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 200,86; LCMS: pureza: 87,82%; MS (m/e): 475,06 (MH⁺).

I-122: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(4-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,33 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,24 (s, 6H), 4,29 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,15 (a, 2H), 7,28 (a, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,55 (a, 1H), 7,60 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,13 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,39 (a, 1H), 9,70 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,52; LCMS: pureza: 89,76%; MS (m/e): 475,09 (MH⁺).

I-123: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-aminosulfonyl)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,32 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,22 (s, 6H), 4,27 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,28 (a, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,53 (a, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,17 (a, 1H), 9,48 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,22; LCMS: pureza: 90,76%; MS (m/e): 475,12 (MH⁺).

I-124: N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-aminosulfonyl-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,32 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 4,27 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,94 (dd, J= 2,1, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,13 (a, 1H), 9,36 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 202,79; LCMS: pureza: 96,27%; MS (m/e): 489,17 (MH⁺).

I-63: N2-(4-Aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

ES 2 651 349 T3

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,71 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,27 (s, 6H), 5,01 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,16 (a, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,64 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 8,20 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,72 (a, 1H), 9,98 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 200,54; LCMS: pureza: 97,32%; MS (m/e): 457,15 (MH⁺).

5 I-71: N2-(3-Aminosulfonyl)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,71 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,25 (s, 6H), 5,01 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,40 (s, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,20 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,78 (a, 1H), 9,98 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 200,67; LCMS: pureza: 99,05%; MS (m/e): 457,59 (MH⁺).

10

I-72: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,71 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 5,01 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,16 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,74 (a, 1H), 9,83 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,19; LCMS: pureza: 97,45%; MS (m/e): 471,60 (MH⁺).

15

I-7: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-(3-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,72 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,80 (dd, J= 9,3 Hz, 1H), 6,82 (a, 2H), 7,31 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,51 (m, 4H), 8,18 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,51 (a, 1H), 9,55 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,04; LCMS: pureza: 91,71%; MS (m/e): 445,00 (MH⁺).

20

I-77: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,70 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 6,80 (s, 2H), 7,13 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,15 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,48 (a, 1H), 9,56 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,44; LCMS: pureza: 84,88%; MS (m/e): 473,10 (MH⁺).

25

I-29: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,80 (a, 2H), 7,04 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 8,11 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,33 (a, 1H), 9,52 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,86; LCMS: pureza: 70,82%; MS (m/e): 459,02 (MH⁺).

30

I-32: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,24 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 7,36 (dd, J= 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,44 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,30 (a, 1H), 9,53 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 201,49; LCMS: pureza: 70,55%; MS (m/e): 472,94 (MH⁺).

40

I-64: N2-(4-Aminosulfonyl-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,71 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,34 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 6,80 (a, 2H), 7,08 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 4H), 8,12 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 9,34 (a, 1H), 9,53 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,78; LCMS: pureza: 77,96%; MS (m/e): 473,14 (MH⁺).

45

I-33: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 5,16 (s, 2H), 7,07 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,31 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,20 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 10,04 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): δ - 200,77, -158,04; LCMS: pureza: 97,97%; MS (m/e): 433,69 (MH⁺).

50

III-10: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 4,00 (s, 2H), 7,28 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,92 (dd, J= 3,6, 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,77 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,13, -159,13; LCMS: pureza: 99,78%; MS (m/e): 417,57 (MH⁺).

55

I-68: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

LCMS: pureza: 89,22%; MS (m/e): 447,79 (MH⁺).

60

I-74: N2-(3-Aminosulfonyl-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,69 (s, 6H), 7,14 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,28 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,17 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,81 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,14, -159,13; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 461,72 (MH⁺).

5 I-34: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,16 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,07 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,27 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,16 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,82 (a, 1H), 9,90 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): □ - 201,08, -158,67; LCMS: pureza: 99,77%; MS (m/e): 447,69 (MH⁺).

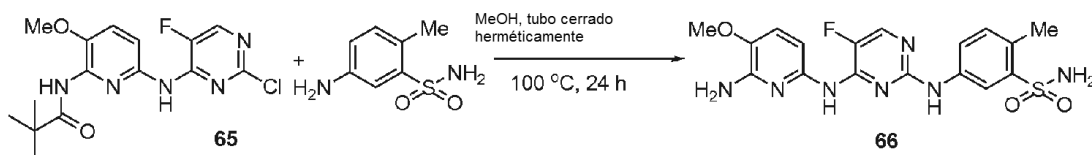
10 I-35: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 96,22%; MS (m/e): 461,84 (MH⁺).

I-69: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): 1,72 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 5,36 (q, J= 6,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,92 (m, 2H), 8,14 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,73 (a, 1H), 9,82 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,28, -158,94; LCMS: pureza: 99,33%; MS (m/e): 461,74 (MH⁺).

20 Ejemplo 28



25 VII-9: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-amino-3-metoxipirid-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (66)

Una mezcla de N4-[2-(terc-butilcarbonylamino)-3-metoxipirid-6-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (65) (25 mg, 0,07 mmol) y 3-aminosulfonil-4-metilfenil (15 mg) en metanol (1 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se sometió a cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂ después 2-4 % de NH₃ 2 N/MeOH en CH₂Cl₂) para obtener N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (66). (Nota: El grupo N- terc-butilcarbonylo se escindió durante esta reacción para dar la función de amina libre). LCMS: pureza: 90%; MS (m/z): 420 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 28.

35 VII-7: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 92%; MS (m/z): 406 (MH⁺).

VII-8: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

40 LCMS: pureza: 92%; MS (m/z): 440 (MH⁺).

VII-10: N4-(2-Amino-3-metoxipirid-6-il)-N2-[3-(etoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

45 LCMS: pureza: 93%; MS (m/z): 526 (MH⁺).

VI-96: N2-(3-Butilaminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): 9,63 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,20-8,19 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,17-8,16 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,02-7,99 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,30-7,27 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,26-1,18 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 3H); LCMS (m/z): 455,02 (M⁺).

VI-97: N2-(3-Butilaminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

55 ¹H RMN (DMSO-d₆): 9,60 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,17-8,16 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,97 (s a, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,30-7,27 (br d, J= 9,0 Hz, 1H), 2,76-2,70 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 2H), 1,26-1,18 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 3H); LCMS (m/z): 470,33 (M⁺).

VI-98: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

60

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,72 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,20-8,19 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,08 (s a, 2H), 7,93-7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,51-7,34 (m, 3H), 7,27 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 403,18 (M⁺).

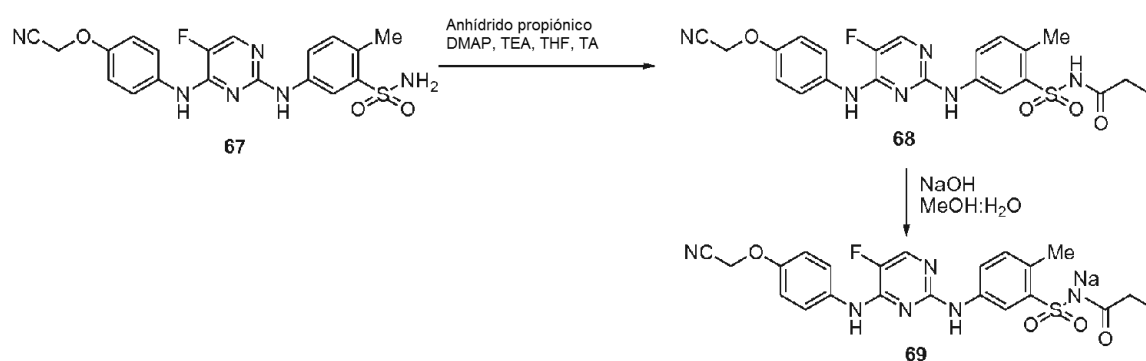
VI-99: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,63 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,17-8,16 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,27 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 399,32 (M⁺).

X-3: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilindol-5-ilmetileno)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 10,77 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,88-7,87 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7,83-7,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,35-6,88 (m, 4H), 6,70-6,66 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,66-4,64 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 427,20 (M⁺).

Ejemplo 29



I-30: N4-(4-Cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina (68)

Se agitaron N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina (67) (400 mg), anhídrido propiónico (0,24 ml), N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) (60 mg) y trietilamina (0,16 ml) en THF (15 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Después, la capa orgánica se evaporó. El residuo se recristalizó en EtOAc y hexanos para dar N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina (68). ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 2,24 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,00 (dd, *J* = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,35 (a, 1H), 9,48 (a, 1H), 12,02 (a, 1H); ¹⁹F RMN (DMSO-d₆): - 202,71; LCMS: pureza: 95,67%; MS (*m/z*): 485,09 (MH⁺).

I-31: Sal sódica de N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina (69)

Se disolvió N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina (68) (583,5 mg) en metanol (5 ml) y agua (1 ml). A la solución se le añadió NaOH ac. 1 N (1,2 ml). Después, la solución se evaporó y se liofilizó para dar sal sódica de N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina (69). ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,90 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 9,17 (a, 1H), 9,22 (a, 1H); ¹⁹F RMN (DMSO-d₆): - 203,90; LCMS: pureza: 100%; MS (*m/z*): 485,39 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 29.

I-36: N2-(3-Acetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,94 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,02 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,34 (a, 1H), 9,48 (a, 1H), 12,06 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,71; LCMS: pureza: 99,34%; MS (*m/z*): 471,71 (MH⁺).

I-37: N4-(4-Cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutirilaminosulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 2,47 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,97 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H),

9,34 (a, 1H), 9,47 (a, 1H), 12,02 (a, 1H); ¹⁹F RMN (DMSO-d₆): - 202,77; LCMS: pureza: 94,84%; MS (*m/z*): 499,74 (MH⁺).

I-38: Sal sódica de N2-(3-acetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,95 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,84 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,18 (a, 1H), 9,22 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 203,87; LCMS: pureza: 91,01%; MS (*m/z*): 471,18 (MH⁺).

I-39: Sal sódica de N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutirilaminosulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 0,88 (d, J= 6,9 Hz, 6H), 2,09 (p, J= 6,9 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,94 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,02 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,17 (a, 1H), 9,22 (a, 1H); ¹⁹F RMN (DMSO-d₆): - 203,93; LCMS: pureza: 91,73%; MS (*m/z*): 499,38 (MH⁺).

I-48: N4-(4-Cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 0,89 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 2,24 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (d, J= 9,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, J= 2,7, 13,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J= 2,7, 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 9,50 (a, 1H), 9,58 (a, 1H), 12,03 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 171,26, - 202,29; LCMS: pureza: 95,69%; MS (*m/e*): 503,74 (MH⁺).

I-49: Sal sódica de N4-(4-cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 0,85 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,93 (q, 2H), 2,43 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,98 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 9,9 Hz, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,32 (a, 1H), 9,38 (a, 1H); LCMS: pureza: 84,54%; MS (*m/e*): 503,45 (MH⁺).

VI-12: N2-[3-(N-Acetil)aminosulfonil-4-clorofenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 89%, MS (*m/e*): 501 (MH⁺).

I-264: 5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 11,96 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,69 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,37 (m, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz); LCMS (*m/z*): 528 (MH⁺).

I-273: Sal sódica de 5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (D₂O, 300 MHz): 7,61 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 5,16 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,8 Hz); LCMS (*m/z*): 528 (MH⁺).

III-68: 5-Fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 11,95 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,34 (m, 2H), 7,22 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 2,21 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LCMS (*m/z*): 507 (MH⁺).

III-69: Sal sódica de 5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (D₂O, 300 MHz): 8,06 (s, 2H), 7,46 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,79 (s a, 3H), 6,50 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,44 (s, 2H), 2,01 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LCMS (*m/z*): 507 (MH⁺).

I-232: N2-(3-Acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilsoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 12,05 (s a, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,38 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 513 (MH⁺).

I-236: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 11,96 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (q, 2H, J = 7,8 Hz), 0,88 (t, 3H), 2,46 (s, 3H J = 7,5 Hz); LCMS (m/z): 527 (MH⁺).

I-242: Sal sódica de 5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (D₂O): 7,54 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,42 (s a, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 6,83 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 6,55 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 5,99 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (q, 2H, J = 7,8 Hz), 0,83 (t, 3H), 2,46 (s, 3H J = 7,5 Hz); LCMS (m/z): 527 (MH⁺).

I-243: Sal sódica de N2-(3-acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (D₂O): 7,59 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,05 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,77 (s, 3H); LCMS (m/z): 513 (MH⁺).

I-228: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-propionilaminossulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

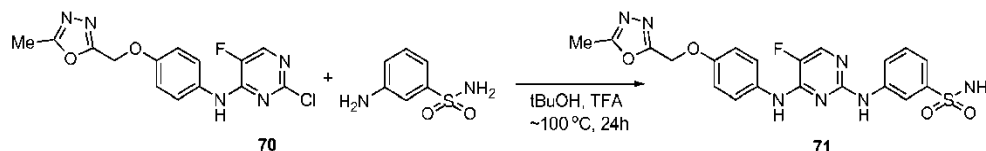
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17 (d, JH = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 542 (MH⁺).

I-229: 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-(2-metilpropionil)aminossulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,18-7,15 (m, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,99-7,09 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,48-2,46 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 6H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 556 (MH⁺).

Ejemplo 30

35



I-277: N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina (71)

40 Se añadió 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina (70) (100 mg, 0,3 mmol) a *t*-butanol (1 ml), seguido de 3-aminobenzenosulfonamida (61,5 mg, 0,35 mmol) y una cantidad catalítica de ácido acético (10 % en mol). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo: hexanos 3:1) para dar 20 mg de N2-(3-aminossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina (71) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆): 9,47 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,08 (s a, 2H), 7,94 (s a, 1H), 7,73-7,70 (d a, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39-7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25 (s a, 2H), 7,04-7,01 (s a, J = 9,0 Hz, 2H), 5,33 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H); LCMS (m/z): 472,13 (MH⁺).

50

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 30.

I-278: N2-(3-Aminossulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

55

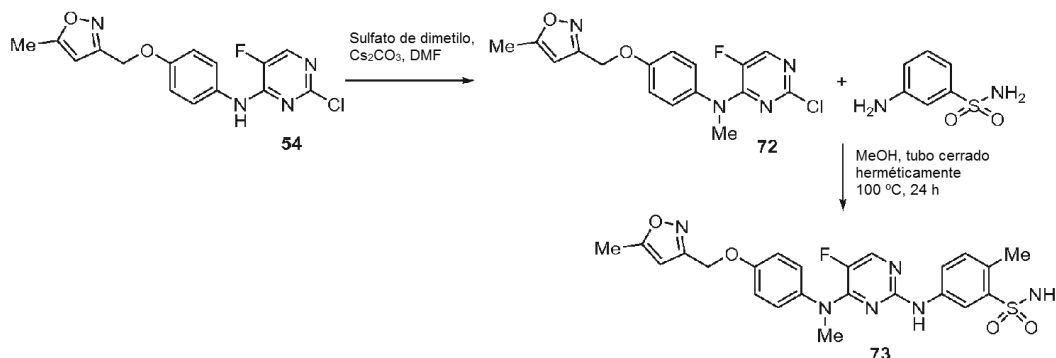
¹H RMN (DMSO-d₆): 9,431 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,05 (s a, 2H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,71-7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,05-7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 489,91 (MH⁺).

I-279: N2-(3-Aminossulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina

60

^1H RMN (DMSO- d_6): 9,36 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,89-7,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,73-7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,18-7,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,03-7,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 486,16 (MH^+).

5 Ejemplo 31



10 I-225: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina:

15 A una solución de N2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenoofenil]-4-pirimidinamina (54, 0,33 g, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml) se añadieron Cs_2CO_3 y sulfato de dimetilo (DMS) (1,5 equivalentes, cada uno) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpió con agua y el sólido obtenido se recogió por filtración para dar N2-cloro-5-fluoro-N4-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenoofenil]-4-pirimidinamina (72), que se hizo reaccionar adicionalmente con 3-aminosulfonil-4-metilfenil de acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo 18 para dar N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina (73). ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,46 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,30-7,12 (m, 5H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/z): 499(MH^+).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al ejemplo 31.

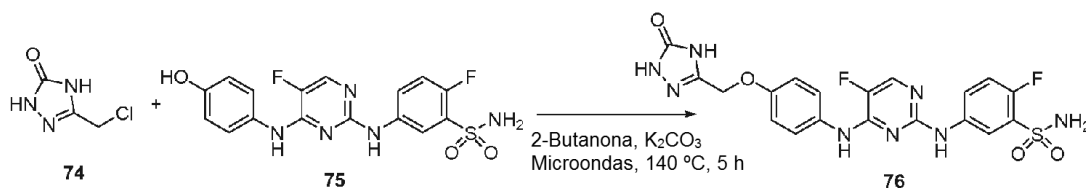
25 I-227: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metoxicarbonilmetil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina:

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,29 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,78-7,52 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); LCMS: pureza: 90%; MS (m/z): 557(MH^+).

30 I-226: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenoofenil]-N4-metil-2,4-pirimidindiamina:

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,50 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 2,4$ y 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 2,7$ y 12,3 Hz, 1H), 7,29-7,14 (m, 4H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/z): 517(MH^+).

Ejemplo 32



40 5-clorometil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-ona (74)

45 Se combinaron semicarbazida.HCl (5 g, 89 mmol), 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (12,07 ml, 179 mmol) y metanol (50 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días, con la reacción supervisada por RMN ^1H . Se añadió más cantidad de 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (8,77 ml) para completar la reacción. Después, se retiró metanol al vacío. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 100 ml). La fase acuosa se

extrajo de nuevo con acetato de etilo (5 X 100 ml). Después, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 3,1 g de 5-clorometil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-ona (74) en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,65 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 4,48 (s, 2H); LCMS (m/z): 133,90 (M⁺).

5 I-200: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina (76)

10 A una solución de 5-clorometil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-ona (35 mg, 0,26 mmol) en 2-butanona, se añadieron N2-(3-aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina (100 mg, 0,25 mmol) y carbonato potásico (35 mg, 0,25 mmol). La mezcla resultante se sometió a microondas a 140 °C durante 5 horas y después se añadió más cantidad de 5-clorometil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-ona según se necesitó. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y el material residual se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano: metanol 8:2 v/v) para dar 25 mg de N2-(3-aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina (76) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (D₂O): 7,90-7,89 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,34 (s a, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,05-7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,65-6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,11 (s a, 2H); LCMS (m/z): 491,05 (MH⁺).

20 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a los métodos descritos en el Ejemplo 32, o por métodos descritos en el presente documento o conocidos para los técnicos expertos.

VI-100: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): 7,99-7,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,34-7,31 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,27-7,21 (t, 2H), 6,81-6,78 (d, J = 6,9 Hz, 2H), LCMS: 394,34 (MH⁺).

VI-101: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): 7,99-7,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,34-7,31 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,27-7,21 (t, 2H), 6,81-6,78 (d, J = 6,9 Hz, 2H), LCMS: 376,38 (MH⁺).

VI-102: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-hidroxifenil]-2,4-pirimidindiamina

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): 7,96-7,94 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,87-7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62-7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 4H), 6,80-6,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), LCMS: 390,39 (MH⁺).

I-201: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

40 ¹H RMN (CD₃OD): 7,91-7,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,31-7,28 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,63-6,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H); LCMS: 473,58 (M⁺).

I-202: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

45 ¹H RMN (CD₃OD): 7,95-7,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,32-7,2 (m, 4H), 6,65-6,0 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,67 (s, 3H); LCMS (m/z): 487,53 (M⁺).

IX-44: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

50 LCMS: pureza: 94,62%; MS (m/e): 486,14 (MH⁺).

I-40: N4-(4-Cianometoxi-3,5-dimetilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina:

55 LCMS: pureza: 92,80%; MS (m/e): 526,65 (MH⁺).

I-41: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

60 ¹H RMN (DMSO-d₆): 5,25 (s, 2H), 7,12 (a, 2H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,52 (a, 1H), 9,67 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): -201,71; LCMS: pureza: 75,54%; MS (m/e): 449,36 (MH⁺).

I-42: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

ES 2 651 349 T3

¹H RMN (DMSO-d₆): 5,25 (s, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,78 (dd, J= 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,17 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,66 (a, 1H), 9,74 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,64; LCMS: pureza: 88,17%; MS (m/e): 449,39 (MH⁺).

5 I-43: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,49 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,24 (m, 4H), 7,79 (dd, J= 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,88 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,54 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,43; LCMS: pureza: 91,27%; MS (m/e): 463,40 (MH⁺).

10 I-97: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(4-aminosulfonylfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): 4,56 (s, 2H), 7,01 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,16 (a, 2H), 7,39 (a, 1H), 7,41 (a, 1H), 7,57 (dd, J= 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,76 (a, 1H), 9,92 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,07; LCMS: pureza: 82,15%; MS (m/e): 467,36 (MH⁺).

I-98: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminosulfonylfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): 4,54 (s, 2H), 7,00 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,28 (a, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,67 (dd, J= 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J= 2,4, 7,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,15 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,64 (a, 1H), 9,75 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,59; LCMS: pureza: 82,05%; MS (m/e): 467,37 (MH⁺).

I-99: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,51 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,99 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 3,3, 8,7 Hz, 1H), 7,28 (a, 2H), 7,36 (a, 1H), 7,45 (a, 1H), 7,66 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J= 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,15 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,76 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,70; LCMS: pureza: 80,53%; MS (m/e): 481,38 (MH⁺).

30 I-100: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(4-aminosulfonylfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): 4,52 (s, 2H), 7,04 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,16 (a, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,49 (a, 1H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,75 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,18 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,70 (a, 1H), 9,85 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): -171,66, - 201,16; LCMS: pureza: 94,57%; MS (m/e): 451,63 (MH⁺).

I-101: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(3-aminosulfonylfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): 4,50 (s, 2H), 7,02 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,29 (a, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,78 (dd, J= 2,4, 13,5 Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,69 (a, 1H), 9,79 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 171,60, - 201,45; LCMS: pureza: 91,91%; MS (m/e): 451,59 (MH⁺).

I-102: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(3-aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

45 ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,51 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,01 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,78 (dd, J= 14,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,68 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 171,61, - 201,86; LCMS: pureza: 83,32%; MS (m/e): 465,67 (MH⁺).

I-44: N2-(4-Aminosulfonylfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): 5,22 (s, 2H), 7,15 (a, 2H), 7,28 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,91 (dd, J= 2,4, 13,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,74 (a, 1H), 9,84 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): -171,30, - 201,07; LCMS: pureza: 96,50%; MS (m/e): 433,69 (MH⁺).

I-103: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(4-aminosulfonylfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

55 ¹H RMN (DMSO-d₆): 3,73 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,91 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,16 (a, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,37 (a, 2H), 7,61 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 8,16 (d, 1H), 9,59 (a, 1H), 9,79 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,39; LCMS: pureza: 86,59%; MS (m/e): 463,57 (MH⁺).

60 I-104: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminosulfonylfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

65 ¹H RMN (DMSO-d₆): 3,72 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,89 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,27-7,41 (m, 8H), 7,93 (dd, J= 2,4, 5,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,13 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,60 (a, 1H), 9,73 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): □ - 201,60; LCMS: pureza: 83,79%; MS (m/e): 463,01 (MH⁺).

I-105: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,89 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,28 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,40 (a, 1H), 7,83 (dd, J= 2,4, 8,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,09 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,59 (a, 2H); LCMS: pureza: 88,10%; MS (m/e): 477,53 (MH⁺).

I-45: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 3,72 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 7,08 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,17 (a, 2H), 7,32 (dd, J= 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,20 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,80 (a, 1H), 9,96 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 200,85; LCMS: pureza: 98,23%; MS (m/e): 445,64 (MH⁺).

I-46: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 3,73 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,06 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,28 (a, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,93 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,15 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,62 (a, 1H), 9,72 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,58; LCMS: pureza: 97,98%; MS (m/e): 445,10 (MH⁺).

I-47: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,49 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,05 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,25 (a, 2H), 7,36 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J= 2,1, 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,09 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,51 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,45; LCMS: pureza: 92,72%; MS (m/e): 459,50 (MH⁺).

I-106: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-hidroximetilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,49 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,56 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 5,11 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,20 (a, 2H), 7,40 (a, 1H), 7,49 (a, 1H), 7,58 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J= 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J= 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 9,23 (a, 1H), 9,29 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,97; LCMS: pureza: 82,44%; MS (m/e): 477,03 (MH⁺).

I-50: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-hidroximetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina:

¹H RMN (DMSO-d₆): 4,51 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 5,12 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,07 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,25 (a, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,64 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J= 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,37 (a, 1H), 9,45 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,27; LCMS: pureza: 82,62%; MS (m/e): 445,10 (MH⁺).

I-51: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-hidroximetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,48 (s, 3H), 4,51 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 5,10 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,06 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,21 (a, 2H), 7,62 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J= 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Hz, 2H), 9,32 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,87; LCMS: pureza: 87,82%, MS (m/e): 459,12 (MH⁺).

I-52: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 5,25 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,80 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,06 (a, 2H), 7,23 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,06 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,53 (a, 1H), 9,56 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,76; LCMS: pureza: 92,05%; MS (m/e): 520,46 (MH⁺).

I-53: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 5,26 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,79 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,19-7,35 (m, 5H), 7,92 (m, 4H), 8,02 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,82 (a, 1H), 9,89 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,13; LCMS: pureza: 94,31%; MS (m/e): 520,16 (MH⁺).

I-54: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,45 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,79 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,86 (dd, J= 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,02 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,53 (a, 1H), 9,66 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,24; LCMS: pureza: 95,42%; MS (m/e): 534,28 (MH⁺).

I-107: N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-hidroxi metilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): 4,47 (s, 2H), 4,56 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 5,12 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,24 (a, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (a, 1H), 7,49 (a, 1H), 7,59 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J= 3,0, 9,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 9,28 (a, 1H), 9,42 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 202,45; LCMS: pureza: 99,96%; MS (m/e): 463,68 (MH^+).

I-55: N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 5,17 (s, 2H), 7,11 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,53 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 9,04 (dd, J= 1,8, 7,5 Hz, 1H), 9,49 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 9,96 (a, 1H), 10,33 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 191,46; LCMS: pureza: 90,38%; MS (m/e): 416,91 (MH^+).

I-143: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,66 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,17 (a, 2H), 7,60 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,05 (q, J= 4,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,70 (a, 1H), 9,87 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,19; LCMS: pureza: 97,92%; MS (m/e): 447,73 (MH^+).

20 I-144: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,66 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,93 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,27 (a, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,89 (q, J= 3,6 Hz, 1H), 8,00 (a, 2H), 8,11 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,58 (a, 1H), 9,68 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,64; LCMS: pureza: 98,07%; MS (m/e): 447,62 (MH^+).

I-145: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,52 (s, 3H), 2,65 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,93 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,29 (a, 2H), 7,61 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,78 (dd, J= 2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (q, J= 4,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,80 (a, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,31; LCMS: pureza: 94,30%; MS (m/e): 461,73 (MH^+).

I-128: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina:

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 6,91 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,17 (a, 2H), 7,53 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,16 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,76 (a, 1H), 9,93 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,18; LCMS: pureza: 95,72%; MS (m/e): 461,70 (MH^+).

I-129: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,88 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,24 (a, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,62 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,92 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,26 (a, 1H), 9,45 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 202,67; LCMS: pureza: 89,45%; MS (m/e): 461,77 (MH^+).

45 I-130: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,51 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 6,88 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,28 (a, 2H), 7,56 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,77 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,74 (a, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,85; LCMS: pureza: 97,67%; MS (m/e): 475,80 (MH^+).

I-56: N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO- d_6): 3,87 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 7,03 (a, 2H), 7,06 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,10 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,76 (dd, J= 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,13 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,70 (a, 1H), 9,89 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,85; LCMS: pureza: 90,15%; MS (m/e): 445,73 (MH^+).

I-57: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil-5)-metil-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,16 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,12 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,24 (a, 2H), 7,52 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,64 (a, 1H), 10,38 (a, 1H); LCMS: pureza: 96,78%; MS (m/e): 411,70 (MH^+).

I-58: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

65

ES 2 651 349 T3

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,10 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,23 (a, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,67 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,28 (a, 1H), 9,27 (a, 1H); LCMS: pureza: 95,23%; MS (m/e): 411,18 (MH⁺).

5 I-59: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,20 (a, 2H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,92 (dd, J= 2,7, 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,26 (a, 1H), 9,17 (a, 1H); LCMS: pureza: 92,97%; MS (m/e): 425,72 (MH⁺).

10

I-108: N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina:

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,16 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,01 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,26 (a, 2H), 7,34 (a, 1H), 7,42 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,58 (a, 1H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,73 (a, 1H), 10,56 (a, 1H); LCMS: pureza: 96,73%; MS (m/e): 429,17 (MH⁺).

15

I-109: N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,16 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,97 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,39 (m, 6H), 7,52 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 9,70 (a, 1H), 10,49 (a, 1H); LCMS: pureza: 93,75%; MS (m/e): 429,22 (MH⁺).

20

I-110: N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,15 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,96 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,35 (a, 2H), 7,39 (a, 1H), 7,41 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,54 (a, 1H), 7,64 (dd, J= 2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,65 (a, 1H), 10,35 (a, 1H); LCMS: pureza: 94,04%; MS (m/e): 443,12 (MH⁺).

25

I-157: N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 3,77 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,02-5,13 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 6,96 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,11 (a, 2H), 7,60 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,09 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,27 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 9,34 (a, 1H), 9,56 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,14; LCMS: pureza: 92,65%; MS (m/e): 473,14 (MH⁺).

30

35

I-158: N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 3,76 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,02-5,13 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 6,94 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,27 (a, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,65 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,90 (td, J= 2,1, 6,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,10 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,26 (t, J= 4,5 Hz, 1H), 9,52 (a, 1H), 9,64 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,86; LCMS: pureza: 98,60%; MS (m/e): 473,22 (MH⁺).

40

I-159: N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,51 (s, 3H), 3,76 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,00-5,12 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 6,94 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,28 (a, 2H), 7,62 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,79 (dd, J= 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,11 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,26 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,72 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,73; LCMS: pureza: 92,70%; MS (m/e): 487,80 (MH⁺).

45

50 I-131: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,85 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,98 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,11 (a, 2H), 7,54 (dd, J= 2,7, 9,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,77 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,12 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 9,40 (a, 1H), 9,62 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,11; LCMS: pureza: 92,42%; MS (m/e): 495,42 (MH⁺).

55

I-132: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,27 (a, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,61 (dd, J= 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,13 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,56 (a, 1H), 9,69 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,89; LCMS: pureza: 96,46%; MS (m/e): 495,04 (MH⁺).

60

I-133: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,49 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,95 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,24 (a, 2H), 7,62 (dd, J= 3,0, 9,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 2,4

65

Hz, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,47 (a, 1H), 9,53 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,56; LCMS: pureza: 93,71 %; MS (m/e): 509,06 (MH⁺).

I-210: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 3,47 (m, 4H), 3,54-3,60 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 6,93 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,16 (a, 2H), 7,55 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,72 (a, 1H), 9,90 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,25; LCMS: pureza: 95,60%; MS (m/e): 503,81 (MH⁺).

I-211: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 3,46 (m, 4H), 3,56-3,60 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 6,90 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,30 (a, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,57 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,78 (a, 1H), 9,87 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,26; LCMS: pureza: 94,18%; MS (m/e): 503,75 (MH⁺).

I-212: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 3,46 (m, 4H), 3,56-3,61 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 6,89 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,29 (a, 2H), 7,56 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,75 (dd, J= 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,14 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,86 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,34; LCMS: pureza: 91,60%; MS (m/e): 517,75 (MH⁺).

III-119: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,00 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,03 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,16 (a, 2H), 7,22 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 4H), 7,76 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,16 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,63 (a, 1H), 9,76 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,17; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 460,54 (MH⁺).

III-120: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,00 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,03 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,20 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,28 (a, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,66 (a, 1H), 9,74 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,25; LCMS: pureza: 97,96%; MS (m/e): 460,17 (MH⁺).

III-121: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,00 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,03 (p, J= 7,2 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 5,85 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 6,24 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,22 (a, 2H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,90 (dd, J= 2,4, 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 9,30 (a, 1H), 9,37 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,63; LCMS: pureza: 88,98%; MS (m/e): 474,75 (MH⁺).

I-146: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,67 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,57 (s, 2H), 7,02 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,14 (a, 2H), 7,60 (dd, J= 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,58 (a, 1H), 9,75 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,52; LCMS: pureza: 97,14%; MS (m/e): 481,41 (MH⁺).

I-147: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,67 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,00 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,28 (a, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,68 (dd, J= 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 2,1, 7,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,15 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,62 (a, 1H), 9,73 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,68; LCMS: pureza: 97,93%; MS (m/e): 481,40 (MH⁺).

I-148: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,51 (s, 3H), 2,67 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,00 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,28 (a, 2H), 7,65 (dd, J= 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J= 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,79 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,59; LCMS: pureza: 93,21 %; MS (m/e): 495,44 (MH⁺).

I-213: 5-Fluoro-N4-(4-metoxicarbonilmetoxifenil)-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 94,24%; MS (m/e): 518,82 (MH⁺).

I-134: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,15 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 7,03 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,24 (a, 2H), 7,37 (dd, J= 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 9,66 (a, 1H), 10,53 (a, 1H); LCMS: pureza: 93,31%; MS (m/e): 491,44 (MH^+).

I-135: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,14 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 7,00 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,34 (a, 2H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,59 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,84 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 9,44 (a, 1H), 10,24 (a, 1H); LCMS: pureza: 96,97%; MS (m/e): 491,47 (MH^+).

I-136: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,13 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,98 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,34 (a, 2H), 7,42 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,40 (a, 1H), 10,13 (a, 1H); LCMS: pureza: 93,42%; MS (m/e): 505,10 (MH^+).

I-137: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,15 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 7,06 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J= 16,2 Hz, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,50 (d, J= 12,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 9,66 (a, 1H), 10,51 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 172,68; LCMS: pureza: 98,26%; MS (m/e): 475,63 (MH^+).

25 I-138: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,15 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 7,04 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,36 (a, 2H), 7,39-7,49 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 9,57 (a, 1H), 10,36 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 172,80; LCMS: pureza: 98,80%; MS (m/e): 475,57 (MH^+).

I-139: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,14 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 7,02 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,34 (a, 2H), 7,48 (d, J= 12,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,44 (a, 1H), 10,17 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 172,82; LCMS: pureza: 96,33%; MS (m/e): 489,12 (MH^+).

I-149: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,15 (s, 3H), 2,68 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 4,61 (s, 2H), 7,08 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,42 (dd, J= 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,71 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 9,60 (a, 1H), 10,45 (a, 1H); LCMS: pureza: 90,13%; MS (m/e): 476,99 (MH^+).

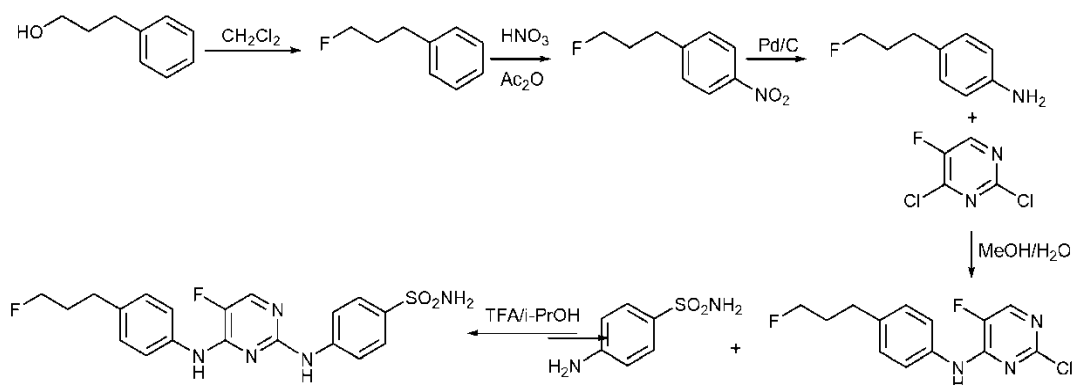
I-150: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,15 (s, 3H), 2,68 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,04 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,36 (a, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,63 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 9,66 (a, 1H), 10,50 (a, 1H); LCMS: pureza: 85,98%; MS (m/e): 476,96 (MH^+).

I-151: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,14 (s, 3H), 2,67 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,03 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,36 (a, 2H), 7,45 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,91 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 9,60 (a, 1H), 10,32 (a, 1H); LCMS: pureza: 98,01%; MS (m/e): 491,00 (MH^+).

55 Ejemplo 33



VI-82: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

5 Se disolvieron 3-fenil-1-propanol (1 ml) y trifluoruro de (dietilamino)azufre (1,2 ml) en diclorometano (10 ml). La solución de reacción se agitó a ta durante 3 d. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna corta de gel de sílice y se lavó con diclorometano. La solución recogida se evaporó para dar 1-fluoro-3-fenilpropano en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (DMSO-d₆): 1,84-2,02 (m, 2H), 2,65 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 4,34 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,50 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 5H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 79,22.

10 Se disolvió 1-fluoro-3-fenilpropano en anhídrido acético (10 ml) y a la solución se añadió ácido acético (1 ml) y ácido nítrico fumante (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se hizo reaccionar a ta y a 60 °C durante 1 h, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se evaporó para dar 1-fluoro-3-(4-nitrofenil)propano.

15 Se disolvió 1-fluoro-3-(4-nitrofenil)propano en metanol (50 ml) y a la solución se añadió Pd al 10 %-C. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno (<0,28 MPa (<40 psi)) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración sobre celite. El filtrado se evaporó para dar 4-(3-fluoropropil)anilina.

20 Se disolvieron 4-(3-fluoropropil)anilina y 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina (1,5 g) en metanol (5 ml) y agua (1 ml). La solución de reacción se agitó a ta durante 3 d. La solución de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos = 1/4, /2) para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-4-pirimidinamina.

25 Se suspendieron 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-4-pirimidinamina (100 mg) y sulfanilamida (100 mg) en isopropanol (1 ml) y TFA (5 gotas). La solución se calentó a 100 °C durante una noche. La solución se evaporó y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (NH₃ 2,0 M/MeOH en diclorometano = 1-3 %) y se recristalizó en acetato de etilo para dar N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina. ¹H RMN (DMSO-d₆): 1,89-2,02 (m, 2H), 2,67 (t, J= 8,1 Hz, 2H), 4,38 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,53 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,11 (a, 2H), 7,19 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,12 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,38 (a, 1H), 9,57 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,79; LCMS: pureza: 91,96%; MS (m/e): 420,74 (MH⁺).

35 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al ejemplo anterior o por métodos descritos en el presente documento o conocidos para los técnicos expertos.

VI-83: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): 1,88-2,01 (m, 2H), 2,65 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 4,37 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 4,52 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,24 (a, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,70 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,95 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 3,3 Hz, 2H), 9,32 (a, 1H), 9,48 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,10; LCMS: pureza: 93,78%; MS (m/e): 420,78 (MH⁺).

VI-84: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

45 ¹H RMN (DMSO-d₆): 1,88-1,98 (m, 2H), 2,65 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 4,36 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 4,52 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,17 (m, 5H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,88 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 9,27 (a, 1H), 9,37 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,68; LCMS: pureza: 97,85%; MS (m/e): 434,92 (MH⁺).

VI-85: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxiopropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,72 (p, J= 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 3,42 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 4,47 (a, 1H), 7,11 (a, 2H), 7,16 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,11 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,36 (a, 1H), 9,57 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,84; LCMS: pureza: 97,76%; MS (m/e): 418,20 (MH⁺).

VI-86: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxiopropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,71 (p, J= 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 3,41 (q, J= 6,0 Hz, 2H), 4,44 (t, J= 5,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,24 (a, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,67 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,95 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Hz, 2H), 9,29 (a, 1H), 9,47 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,16; LCMS: pureza: 89,77%; MS (m/e): 418,18 (MH⁺).

VI-87: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxiopropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 94,51%; MS (m/e): 432,66 (MH⁺).

I-152: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,67 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,01 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,47 (a, 2H), 7,69 (dd, J= 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,88 (a, 1H), 8,02 (dd, J= 2,7, 8,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 9,51 (a, 1H), 9,72 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,67; LCMS: pureza: 91,37%; MS (m/e): 515,31 (MH⁺).

I-140: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,85 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,46 (a, 2H), 7,61 (dd, J= 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J= 2,7, 9,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 9,43 (a, 1H), 9,67 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,04; LCMS: pureza: 91,74%; MS (m/e): 529,35 (MH⁺).

I-141: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,13 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 7,00 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,54 (a, 2H), 7,58 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,26 (a, 1H), 10,12 (a, 1H); LCMS: pureza: 97,43%; MS (m/e): 525,37 (MH⁺).

I-142: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,14 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 7,04 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,55 (a, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,39 (a, 1H), 10,26 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 172,86; LCMS: pureza: 99,33%; MS (m/e): 509,19 (MH⁺).

I-153: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,09 (s, 3H), 2,68 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,00 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,43 (a, 2H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 8,07 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,44 (a, 1H); LCMS: pureza: 98,98%; MS (m/e): 511,34 (MH⁺).

VI-88: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxiutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,44 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 2,57 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 3,41 (q, J= 6,0 Hz, 2H), 4,37 (t, J= 5,1 Hz, 1H), 7,11 (a, 2H), 7,16 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,60 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,11 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,36 (a, 1H), 9,57 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,84; LCMS: pureza: 90,99%; MS (m/e): 432,24 (MH⁺).

VI-89: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxiutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 1,43 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 2,55 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 3,40 (q, J= 5,8 Hz, 2H), 4,36 (t, J= 4,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,21 (a, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,67 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 3,9 Hz, 2H), 9,29 (a, 1H), 9,47 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,14; LCMS: pureza: 92,80%; MS (m/e): 432,24 (MH⁺).

ES 2 651 349 T3

VI-90: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 91,08%; MS (m/e): 446,51 (MH⁺).

5 VI-91: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): 1,64-1,69 (m, 4H), 2,62 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 4,38 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,54 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,11 (a, 2H), 7,18 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,60 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,12 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,37 (a, 1H), 9,58 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,85; LCMS: pureza: 89,65%; MS (m/e): 434,59 (MH⁺).

VI-92: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): 1,64-1,68 (m, 4H), 2,59 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 4,37 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 4,53 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,24 (a, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,68 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,95 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 9,30 (a, 1H), 9,47 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,13; LCMS: pureza: 91,90%; MS (m/e): 434,60 (MH⁺).

VI-93: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): 1,63-1,68 (m, 4H), 2,60 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 4,37 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,53 (t, J= 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,61 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,13 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 9,75 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,39; LCMS: pureza: 84,96%; MS (m/e): 448,68 (MH⁺).

I-154: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,15 (s, 3H), 2,66 (d, J= 4,2 Hz, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,10 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,26 (a, 3H), 7,57 (dd, J= 2,4, 12,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,02 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,59 (a, 1H), 10,44 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 171,80; LCMS: pureza: 99,32%; MS (m/e): 461,58 (MH⁺).

I-155: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,15 (s, 3H), 2,66 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,06 (t, J= 9,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,34 (a, 2H), 7,40 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 12,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,84 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 9,50 (a, 1H), 10,26 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): -171,83; LCMS: pureza: 99,44%; MS (m/e): 461,52 (MH⁺).

I-156: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,14 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,65 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,06 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,36 (a, 2H), 7,51 (dd, J= 10,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 9,58 (a, 1H), 10,35 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): -171,83; LCMS: pureza: 98,38%; MS (m/e): 475,67 (MH⁺).

III-32: N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): 4,17 (s, 2H), 6,47 (a, 1H), 7,17 (a, 2H), 7,23 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,15 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,60 (a, 1H), 9,73 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,32; LCMS: pureza: 96,25%; MS (m/e): 432,11 (MH⁺).

III-33: N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

45 ¹H RMN (DMSO-d₆): 4,15 (s, 2H), 6,46 (a, 1H), 7,21 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,28 (a, 2H), 7,39 (d, J= 4,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,68 (a, 1H), 9,75 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,24; LCMS: pureza: 95,09%; MS (m/e): 432,51 (MH⁺).

III-34: N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,52 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,42 (a, 1H), 7,20 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,26 (a, 2H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,70 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,66; LCMS: pureza: 85,70%; MS (m/e): 446,65 (MH⁺).

ES 2 651 349 T3

IX-41: N4-(4-Acetilmetilcarbonilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,36 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 7,15 (a, 2H), 7,27 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,18 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,69 (a, 1H), 9,81 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 200,96; LCMS: pureza: 78,34%; MS (m/e): 448,42 (M-28).

IX-42: N4-(4-Acetilmetilcarbonilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,35 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 7,24 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,25 (a, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,70 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,53 (a, 1H), 9,60 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,56; LCMS: pureza: 84,49%; MS (m/e): 448,41 (M-28).

IX-43: N4-(4-Acetilmetilcarbonilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2,36 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 7,20 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,28 (a, 2H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,79 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,17 (d, J=4,2 Hz, 1H), 9,86 (a, 1H), 9,89 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,03; LCMS: pureza: 85,44%; MS (m/e): 462,21 (M-28).

III-44: N4-(4-Acridamidometilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): 4,33 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 5,61 (dd, J= 2,4, 9,9 Hz, 1H), 6,11 (dd, J= 2,4, 17,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J= 9,6, 17,1 Hz, 1H), 7,12 (a, 2H), 7,23 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,13 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,59 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 9,43 (a, 1H), 9,58 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,60; LCMS: pureza: 93,70%; MS (m/e): 443,22 (MH $^+$).

III-45: N4-(4-Acridamidometilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): 4,32 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 5,61 (dd, J= 2,1, 9,9 Hz, 1H), 6,11 (dd, J= 2,4, 17,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J= 10,2, 17,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,25 (a, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,74 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,10 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,57 (t, 1H), 9,38 (a, 1H), 9,49 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 202,04; LCMS: pureza: 91,76%; MS (m/e): 443,57 (MH $^+$).

III-46: N4-(4-Acridamidometilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): 4,32 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 5,61 (dd, J= 2,4, 9,9 Hz, 1H), 6,12 (dd, J= 2,4, 17,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J= 9,9, 17,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,22 (a, 2H), 7,74 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,89 (dd, J= 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,56 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 9,34 (a, 1H), 9,38 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 202,59; LCMS: pureza: 88,19%; MS (m/e): 457,48 (MH $^+$).

IX-15: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,16 (m, 6H), 4,08 (s, 2H); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 438 (MH $^+$).

IX-16: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,05 (d, 1H, J= 3,3Hz), 7,88 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,39 (d, 1H, J= 7,8Hz), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, J =7,8 Hz), 7,07 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,08 (s, 2H), 2,39 (s, 3H); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 452 (MH $^+$).

I-9: N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenoofenil)-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,07 (d, 1H, J= 4,62 Hz), 7,95 (s a, 1H), 7,70 (s a, 2H), 7,44 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,06 (d, 2H, J= 9 Hz), 5,14 (s, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,90 (s a, 4H), 2,27(s, 3H); LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 514 (MH $^+$).

I-251: N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-[2-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,07 (s a, 1H), 7,98 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,87 (d, 1H, J= 13,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,42 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,20 (t, 1H, J=9 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,90 (s, 4H), 2,41(s, 3H), 2,28 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 588 (MH $^+$).

ES 2 651 349 T3

I-10: N2-[3-Aminosulfonyl-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenoossi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,10 (t, 2H, J= 3,6 Hz), 7,92 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,45 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,26 (t, 1H, J= 8,7 Hz), 5,19 (s, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,90 (s, 4H), 2,22 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 531 (MH⁺).

I-11: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometilenoossi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,10 (t, 2H, J= 3,6 Hz), 7,92 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,24 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 447 (MH⁺).

I-12: N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometilenoossi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,13 (t, 1H, J= 3,9 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,36 (m, 3H), 5,20 (s, 2H); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 433 (MH⁺).

IX-20: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1-metil-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO-d6): 9,32 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,89 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 467 (MH⁺).

III-103: N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,10 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,76 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), J= 5,7 Hz), 3,57 (s a, 4H), 3,43 (s a, 2H), 2,28 (s a, 4H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 459 (MH⁺).

III-104: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,08 (t, 1H, J= 3,6 Hz), 7,92 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,25 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,16 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 3,57 (s a, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 2,07 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 473 (MH⁺).

III-105: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilenooxifenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,05 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,98 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,24 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,06 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (s a, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,34 (s a, 4H); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 489 (MH⁺).

III-110: N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-{-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,12 (d, 2H, J= 3,6 Hz), 7,95 (m, 1H), 7,78 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,37 (m, 2H), 7,28 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,10 ((s a, 4H), 2,87 (s a, 4H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 507 (MH⁺).

III-111: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,1 (d, 2H, J= 2,4 Hz), 8,08 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,22 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,10 (s a, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,88 (m a, 4H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 521 (MH⁺).

III-112: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metiloxifenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,06 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,99 (s a, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,28 (d, 2H, J= 7,8 Hz), 7,08 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,96 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,90 (s, 4H); LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 537 (MH⁺).

III-107: N2-(3-Aminosulfonylfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,10 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,36 (d, 2H, J= 7,2 Hz), 7,24 (t, 2H, J= 8,7 Hz), 3,46 (s, 2H), 2,6 (s, 4H), 2,48 (s, 4H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 475 (MH⁺).

III-108: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,07 (t, 2H, J= 5,1 Hz), 7,89 (dd, 1H, J= 8,4 Hz, J= 1,8 Hz), 7,50 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,23 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 3,46 (s, 2H), 2,6 (s, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,48 (s, 4H); LCMS: pureza: 88%; MS (m/e): 489 (MH⁺).

65

III-109: N2-(3-Aminosulfonil-4-metiloxifenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,08 (d, 1H, J= 8,06 Hz), 7,87 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,73 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,23 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,01 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 2,21 (s, 4H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 505 (MH⁺).

5

II-9: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-ioxifenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,07 (t., 2H, J= 4,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J= 6,6 Hz), 7,66 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,33 (d, 2H, J= 7,5 Hz), 7,25 (s, 1H), 6,85 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 4,83 (s, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,26 (s, 3H); LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 446 (MH⁺)

10

II-10: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(N-metilpirrolidin-3-ioxifenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,06 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, J= 6,9 Hz), 7,66 (d, 2H, J= 9,3 Hz), 7,33 (m, 2H), 6,85 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 4,83 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H); LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 473 (MH⁺).

15

IX-27: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,53 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,89 (t, 3H, J= 9,0 Hz), 7,25 (m, 3H), 3,49 (s, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 500 (MH⁺).

20

IX-28: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,53 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 11,4 Hz), 7,92 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 7,35 (m, 3H), 7,26 (s, 3H), 3,49 (s, 4H), 2,2 (s, 3H); LCMS: pureza: 86%; MS (m/e): 486 (MH⁺)

25

II-5: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (CD₃OD): δ 6,92 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 6,61 (dd, J= 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J= 2,7 y 8,4 Hz, 1H), 6,23-6,20 (m, 1H), 6,01 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,38-1,27 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,96-0,86 (m, 2H), 0,81-0,70 (m, 2H); LCMS: pureza: 92%, MS (m/e): 501 (MH⁺).

35

II-6: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-3-trifluorometilfenil}-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 3H), 7,81 (dd, J= 2,4 y 8,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,11 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 2,57-2,42 (m, 5H), 2,28-2,00 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H); LCMS: pureza: 97%(m/e): 555 (MH⁺).

40

II-7: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,31 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,07 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J= 2,7 y 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,13 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 4,34-4,25 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 2H); LCMS: pureza: 95 MS (m/e): 487 (MH⁺).

45

II-3: N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-{3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

50

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,04 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J= 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J= 2,7 y 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,72-1,48 (m, 2H); LCMS: pureza: 90%(m/e): 522 (MH⁺).

55

II-4: N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,05 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J= 2,4 y 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,11 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,41-4,30 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,35-2,18 (m, 5H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,68-1,46 (m, 2H); LCMS: pureza: 96%(m/e): 487 (MH⁺).

60

II-8: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,41 (s, 1H), 9,31 (s a, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J= 2,1 y 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J= 2,7 y 9,0 Hz, 1H), 7,23 (s a, 2H), 7,18-7,12 (m, 2H), 4,43-4,35 (m,

65

1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 5H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H) ; LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 522 (MH⁺).

II-1: N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J= 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,32 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,17 (dd, J= 2,4 y 8,4 Hz, 2H), 6,63 (dd, J= 1,8 y 7,8 Hz, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,58-1,42 (m, 1H), 1,40-1,19 (m, 2H); LCMS: pureza: 90%; (m/e): 487 (MH⁺).

II-2: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,42 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,92 (dd, J= 2,4 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,28 (t, J= 1,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,20-7,15 (m, 4H), 6,63 (dd, J= 2,4 y 8,1 Hz, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 487 (MH⁺).

VII-16: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,07 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 3,3, 1H), 7,90 (dd, J= 1,8 y 8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J= 2,1 y 8,4 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,22 (s a, 2H), 7,16 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,95 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 429 (MH⁺).

VII-17: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,81-9,69 (m, 2H), 8,14 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 2,4 y 8,1 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,23 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,52 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 2,73 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 487 (MH⁺).

VII-18: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(dimetilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,72-9,63 (m, 2H), 8,13 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (dd, J= 2,4 y 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,20 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,39 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 2,81 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,46 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 501 (MH⁺).

VII-3: N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,56 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 2,1 y 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,10 (m, 5H), 7,07 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 5,81-5,70 (m), 5,35-5,22 (m), 4,46-4,37 (m), 3,47 (d, J= 13,2 Hz), 3,35 (d, J= 13,2 Hz), 2,79-2,68 (m), 2,67-2,56 (m), 2,51 (s), 2,27 (d, J= 11,1 Hz), 2,14-2,00 (m), 1,85-1,69 (m), 1,49-1,38 (m), 1,24-1,15 (m), 0,89-0,86 (m); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 485 (MH⁺).

VII-4: N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilpiperidin-3-il)-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,67 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J= 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 4,63-4,57 (m), 3,06-2,95 (m), 2,94-2,88 (m), 2,74-2,63 (m), 2,49 (s), 2,14-2,00 (m), 1,66-1,55 (m), 1,52-1,40 (m), 1,32-1,26 (m), 0,99-0,88 (m); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 395 (MH⁺).

VII-5: N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,30 (s, 1H), 8,53-8,48 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 3H), 4,51-4,42 (m), 4,21-4,14 (m), 4,10-4,02 (m), 3,99-3,90 (m), 3,66-3,52 (m), 3,35-3,28 (m), 3,15-3,00 (m), 2,96-2,84 (m), 2,49 (s), 2,14-1,99 (m), 1,86-1,62 (m), 1,53-1,40 (m), 0,87 (d, J= 6,6 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 463 (MH⁺).

VI-49: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(metilaminocarboniloximetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,72 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (dd, J= 1,8 y 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,19 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,57 (d, J= 4,2 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 461 (MH⁺).

VII-19: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquin-6-il]-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,98-9,84 (m, 2H), 8,16 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,81 (dd, J= 2,1 y 8,1 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,31 (s, 2H), 7,24 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,55 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,59 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,812 (t, J= 6,0 Hz, 2H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 487 (MH $^+$).

VI-50: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,70 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,17 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,84 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,28-7,18 (m, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 442 (MH $^+$).

VI-51: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,74 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,21 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,89 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 8,78 Hz, 2H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,27 (s, 2H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 428 (MH $^+$).

20 VI-52: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroximetilfenil)-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,38 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,11 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J= 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,177 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 5,10 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 404 (MH $^+$).

VI-53: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

30 Se combinaron 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinamina (0,514 g, 1,85 mmol), 3-(aminosulfonil)-4-metilaniolina (0,689 g, 3,70 mmol) y ácido trifluoroacético (0,186 ml, 2,41 mmol) con iPrOH (6,0 ml) en un vial cerrado herméticamente y se calentaron a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con HCl 1 N (80 ml). Se aisló N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina (VI-53) en forma de un sólido de color blanco por filtración por succión (0,703 g). ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10,08 (s a, 2H), 8,19 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J= 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,32 (s a, 2H), 7,23 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 4,79 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 3,59-3,55 (m, 1H), 2,53 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 428 (MH $^+$).

VI-54: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-vinilfenil)-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,42 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,12 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, J= 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J= 10,8 y 17,4 Hz, 1H), 5,73 (d, J= 17,4 Hz, 1H), 5,16 (d, J= 11,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 400 (MH $^+$).

VI-55: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,58 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,26 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J= 2,4 y 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,39 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,78 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 3,55 (t, J= 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 449 (MH $^+$).

50 VII-20: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquin-6-il]-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (CD $_3$ OD): δ 8,17 (t, J= 1,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J= 1,2, 2,4, y 8,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J= 2,4 y 8,7 Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 4H), 7,30 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 3,67 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 1,91 (t, J= 6,3 Hz, 2H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 472 (MH $^+$).

III-59: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(metilaminocarboniloxi)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,44 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 2H), 7,87 (dd, J= 2,1 y 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,13 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,82 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,54 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 476 (MH $^+$).

III-60: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(metilaminocarboniloxi)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

65 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,85 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,17 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,65 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 6,97-6,90 (m, 1H), 4,13 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,54 (d, J= 3,6 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 461 (MH $^+$).

III-61: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-{4-[2-(metilaminocarboniloxi)etil]fenil}-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,60 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,29 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, J= 2,4 y 9,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,41 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,13 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,83 (t, J= 6,9 Hz, 2H), 2,54 (d, J= 4,5 Hz, 3H); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 496 (MH $^+$).

III-56: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,71 (s a, 2H), 8,13 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (dd, J= 1,8 y 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,24-7,16 (m, 3H), 4,15 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,86 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,51 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 490 (MH $^+$).

III-57: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,77 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,67 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 4,14 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 475 (MH $^+$).

III-58: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-{4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil}-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,87 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,20 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J= 2,7 y 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,42 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 4,15 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,86 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 510 (MH $^+$).

III-53: N4-{4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10,00 (s, 2H), 8,19 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J= 2,1 y 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,22 (d, J= 8,4 Hz, 3H), 6,44 (s a, 2H), 4,10 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,84 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 461 (MH $^+$).

III-54: N4-{4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,77 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,67 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 4,09 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J= 6,6 Hz, 2H); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 447 (MH $^+$).

III-55: N4-{4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,76 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,24 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J= 2,4 y 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,43 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 4,10 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J= 6,6 Hz, 2H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 482 (MH $^+$).

III-56: 5-Fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 12,01 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,16 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, J= 0,3 y 3,3 Hz, 1H), 8,00 (dd, J= 2,1 y 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 4,77 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 3,56 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,24 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 0,89 (t, J= 7,2 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 484 (MH $^+$).

VI-57: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,45 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,93 (dd, J= 2,1 y 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,42 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 7,27-7,16 (m, 4H), 6,69 (dd, J= 2,7 y 8,7 Hz, 1H), 4,77 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 3,58 (t, J= 2,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 428 (MH $^+$).

VI-58: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10,09-9,90 (m, 2H), 8,17 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (dd, J= 2,1 y 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,20 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 3,57 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 442 (MH $^+$).

VI-59: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

65 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10,06 (s, 1H), 8,22 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,65 (dd, J= 2,4 y 9,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,24 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 3,63 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 463 (MH $^+$).

VI-60: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,94 (s, 2H), 8,19 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 13,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,23 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,88-4,86 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,53 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 446 (MH⁺).

VI-61: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(but-2-iniloxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,10 (s, 2H), 8,19 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J= 1,8 y 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,23 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,74-4,70 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,83 (t, J= 2,1 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 442 (MH⁺).

VIII-2: N4-(3-Cloro-4-cianometilenooxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 11,50 (s a, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H, J= 1,2 y 9,0 Hz), 7,27 (t, 1H, J= 9,6 Hz), 5,20 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 472 (MH⁺).

VI-26: N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,61 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,53 (dd, 1H, J= 2,4 y 6,3 Hz), 7,30 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 3,86 (s, 3H); LCMS: pureza:100%, MS (m/e): 484 (M⁺), 486 (M+2).

VI-27: N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 10,01 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, J= 1,8 y 8,4 Hz), 7,61 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,47 (dd, 1H, J= 2,1 y 9,0 Hz), 7,29 (s a, 2H), 7,12 (m, 2H), 3,86 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%, MS (m/e): 498 (M⁺), 500 (M+2).

VI-28: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-trimetilsililacetileno-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 98%, MS (m/e): 502 (M⁺).

VII-82: (1R,2R,3S,4S) N4-(3-Aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,30 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 7,88 (m, 2H), 7,68 (s a, 1H), 7,46 (d a, 1H, J= 7,8 Hz), 7,19 (m, 4H), 6,30 (s a, 2H), 4,13 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 2,85 (s a, 1H), 2,77 (s a, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,12 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 1,40 (d, 1H, J= 8,1 Hz); LCMS: pureza: 97%, MS (m/e): 433 (MH⁺).

I-13: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-bromo-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,91 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 0,9 Hz), 7,85 (m, 2H), 7,53 (d, 2H, 8,1 Hz), 7,34 (m, 4H), 7,07 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 5,18 (s, 2H); LCMS: pureza: 100%, MS (m/e): 475 (M⁺), 477 (M+2).

I-14: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-bromo-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 10,05 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J= 2,1 y 8,4 Hz), 7,51 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,29 (s a, 2H), 7,11 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%, MS (m/e): 491 (M+2).

VI-29: N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,03 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,07 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,01 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H, J= 1,2 y 9,0 Hz), 6,60 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,22 (s, 3H), 4,15 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%, MS (m/e): 453 (M+).

I-15: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometilenooxifenil)-5-trimetilsililacetileno-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 0,00 (s, 9H); LCMS: pureza: 89%, MS (m/e): 494 (MH⁺).

- VII-38: N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2,2-difluoro-4H-benz[1,4]oxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
 5 ¹H RMN (DMSO-d6): 9,55 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,10 (d a, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,57 (d a, 1H, J= 8,1 Hz), 7,42 (s a, 2H), 7,25 (d a, 1H, J= 8,7 Hz), 7,02 (s a, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS: pureza: 88%, MS (m/e): 511 (MH⁺).
- VI-30: N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
 10 ¹H RMN (DMSO-d6): 9,31 (s a, 2H), 8,06 (d a, 1H, J= 3,6 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,11 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,02 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LCMS: pureza: 100%, MS (m/e): 468 (M⁺).
- VII-83: (1R,2R,3S,4S) N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)- N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
 15 ¹H RMN (DMSO-d6): 9,20 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, = 2,1 Hz), 7,86 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,78 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,65 (s a, 1H), 7,40 (bdd, 1H, J= 7,8 Hz), 7,16 (s a, 1H), 6,98 (s a, 2H), 6,28 (s a, 2H), 4,16 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 3,76 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 1,39 (d, 1H, J= 8,1 Hz); LCMS: pureza: 100%, MS (m/e): 463 (MH⁺).
- 20 VI-31: N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
 LCMS: pureza: 100%, MS (m/e): 425 (MH⁺).
- 25 II-19: N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-metilpirazol-3-il)amidofenil]-2,4-pirimidindiamina
¹H RMN (DMSO-d6): 10,67 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,11 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,97 (m, 4H), 7,90 (dd, 1H, J= 2,4 y 8,4 Hz), 7,58 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,27 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 3,78 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); LCMS: pureza: 91%, MS (m/e): 497 (MH⁺).
- 30 II-20: N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-etilpirazol-5-il)amidofenil]-2,4-pirimidindiamina
 LCMS: pureza: 97%, MS (m/e): 511 (M⁺).
- 35 II-21: N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1-metilpirazol-5-il)amidofenil]-2,4-pirimidindiamina
¹H RMN (DMSO-d6): 10,21 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,96 (m, 6H), 7,38 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 7,27 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%, MS (m/e): 497 (M⁺).
- 40 II-22: N2-(3-Aminocarbonil-5-metilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(1H-pirazol-5-il)amidofenil]-2,4-pirimidindiamina
 LCMS: pureza: 91 %, MS (m/e): 483 (MH⁺).
- 45 VI-24: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-carboetoxi-N4-(N-carboetoximetileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina
 LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 564 (M⁺).
- 50 VI-25: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-carboetoxi-N4-(N-carboetoximetileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina
 LCMS: pureza: 97%, MS (m/e): 579 (MH⁺).
- 55 VIII-3: N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dioxo-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina
 LCMS: pureza: 96%, MS (m/e): 463 (M⁺).
- VI-33: N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina
 60 ¹H RMN (DMSO-d6): 9,57 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,12 (s a, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,36 (m, 6H); LCMS: pureza: 98%, MS (m/e): 444 (MH⁺).
- VII-53: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,53 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,10 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,10 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,37 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%, MS (m/e): 439 (MH⁺).

5 VI-32: N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 100 %, MS (m/e): 458 (MH⁺).

10 I-263: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,61 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,36 (m, 9H), 0,85 (t, 6H, J = 6,6 Hz); LCMS (m/z): 571 (MH⁺).

15 I-280: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,32 (s, 1H), 9,21 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 2,1 y 8,2 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,08 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 501 (MH⁺).

20 I-281: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,44 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,08 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); LCMS (m/z): 487 (MH⁺).

30 I-282: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,34 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 2,4 y 8,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,31 (q, 1H, J = 5,1 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,08 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Hz); LCMS (m/z): 515 (MH⁺).

35 I-283: N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,46 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,99 (m, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,36 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,26 (m, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,08 (s, 2H), 2,78 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,65 (s, 3H), 2,37 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 586 (MH⁺).

40 I-284: N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,59 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,58 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,09 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,38 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Hz); LCMS (m/z): 586 (MH⁺).

50 I-265: N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,50 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,40 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,44 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 520 (MH⁺).

55 I-285: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,57 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,09 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); LCMS (m/z): 487 (MH⁺).

60 III-70: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,25 (m, 8H), 3,94 (s, 2H); LCMS (m/z): 451 (MH⁺).

65

III-74: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,35 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz), 8,07 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,06 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,87 (dd, 1H, *J* = 2,4 y 8,1 Hz), 7,71 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,20 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 465 (MH⁺).

III-75: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,37 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz), 8,07 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,98 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,93 (dd, 1H, *J* = 2,1 y 8,4 Hz), 7,70 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,32 (q, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,24 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 7,19 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,11 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 3,94 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (d, 3H, *J* = 5,1 Hz); LCMS (*m/z*): 479 (MH⁺).

III-71: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,58 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,45 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 8,13 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 7,79 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,61 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,24 (m, 4H), 7,14 (s, 2H), 3,96 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 451 (MH⁺).

I-188: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,46 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,06 (d, 2H, *J* = 2,7 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,86 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,68 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,41 (dd, 1H, *J* = 4,8 y 7,6 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, *J* = 9,3 Hz), 5,15 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 467 (MH⁺).

I-189: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,30 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,08 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 8,03 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,86 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,69 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,42 (dd, 1H, *J* = 5,1 y 7,8 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,99 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 5,15 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 481 (MH⁺).

I-190: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,29 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 7,98 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,62 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,35 (dd, 1H, *J* = 4,5 y 7,6 Hz), 7,26 (q, 1H, *J* = 5,1 Hz), 7,10 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,93 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 5,08 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (d, 3H, *J* = 4,8 Hz); LCMS (*m/z*): 495 (MH⁺).

III-1: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,41 (s, 2H), 8,11 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,02 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,95 (dd, 1H, *J* = 1,8 y 8,2 Hz), 7,82 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,29 (d, 3H, *J* = 8,4 Hz), 7,21 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 3,99 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, *J* = 2,4 Hz); LCMS (*m/z*): 427 (MH⁺).

I-182: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,52 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 8,53 (dd, 1H, *J* = 1,5 y 4,6 Hz), 8,12 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,84 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,47 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 5,13 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 467 (MH⁺).

I-183: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,42 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,52 (dd, 1H, *J* = 1,5 y 4,7 Hz), 8,09 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H, *J* = 2,7 y 8,4 Hz), 7,84 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, *J* = 4,8 y 7,6 Hz), 7,21 (m, 3H), 7,14 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,73 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 481 (MH⁺).

I-184: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 8,11 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,98 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,47 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (q, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,23 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,17 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,73 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 5,10 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, *J* = 4,5 Hz); LCMS (*m/z*): 495 (MH⁺).

ES 2 651 349 T3

III-2: N2-[4-(2-*N,N*-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,67 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 7,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,61 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,31 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,16 (s a, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,74 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,36 (q, 6H, $J = 7,2$ Hz), 0,85 (t, 6H, $J = 6,9$ Hz); LCMS (m/z): 498 (MH^+).

VII-55: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,41 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,01 (m, 3H), 7,72 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 4,5$ y $7,6$ Hz), 7,31-7,11 (m, 6H), 6,65 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 4,51 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, $J = 4,5$ Hz), 3,39 (t, 2H, $J = 4,2$ Hz); LCMS (m/z): 508 (MH^+).

VII-56: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,30 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,91 (dd, 1H, $J = 2,1$ y $8,4$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 4,5$ y $9,7$ Hz), 7,21 (s, 2H), 7,19-7,05 (m, 3H), 6,64 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 4,49 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, $J = 4,5$ Hz), 3,37 (t, 2H, $J = 4,5$ Hz), 2,47 (s, 3H); LCMS (m/z): 522 (MH^+).

20 I-185: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,64 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 8,16 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,84 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,42 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,13 (s, 2H), 6,77 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 5,13 (s, 2H), LCMS (m/z): 467 (MH^+).

I-186: N2-[4-(2-*N,N*-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,69 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 8,16 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,84 (m, 3H), 7,59 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,40 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,18 (s a, 1H), 6,78 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 5,13 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,37 (q, 6H, $J = 6,9$ Hz), 0,85 (t, 6H, $J = 6,9$ Hz); LCMS (m/z): 566 (MH^+).

I-160 942988: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,32 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,83 (m, 2H), 7,68 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J = 5,1$ y $7,0$ Hz), 7,21 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,73 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

I-191: N2-[4-(2-*N,N*-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,61 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,10 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,81 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 5,1$ y $7,8$ Hz), 7,21 (s a, 1H), 7,02 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,18 (s, 2H), 2,72 (s a s, 2H), 2,34 (m, 6H), 0,83 (t, 6H, $J = 7,5$ Hz); LCMS (m/z): 566 (MH^+).

III-66: N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, $J = 4,2$ Hz), 8,04 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz), 7,19 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,95 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

III-67: N2-[4-(2-*N,N*-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, $J = 5,1$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,25 (m, 7H), 3,94 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,37 (q, 6H, $J = 6,9$ Hz), 0,85 (t, 6H, $J = 6,6$ Hz); LCMS (m/z): 550 (MH^+).

I-161: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,04 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,93 (dd, 1H, $J = 2,4$ y $8,1$ Hz), 7,82 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,32 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,98 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,17 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz); LCMS (m/z): 495 (MH^+).

ES 2 651 349 T3

I-162: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,43 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 8,06 (d, 2H, $J = 3,9$ Hz), 7,93 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,31 (m, 3H), 7,24 (s, 2H), 6,99 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,17 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

I-193: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,45 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,56 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 8,06 (d, 2H, $J = 3,6$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,28 (m, 4H), 6,98 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

I-194: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,56 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 8,07 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,86 (dd, 1H, $J = 2,4$ y $8,2$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz), 7,42 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 7,22 (s, 2H), 7,11 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,97 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz), 5,18 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

III-72: N2-[4-(2-*N,N*-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,63 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,45 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 8,13 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,82 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,67 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,57 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,23 (t, 4H, $J = 9,3$ Hz), 7,18 (s a, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,71 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,37 (q, 6H, $J = 6,9$ Hz), 0,84 (t, 6H, $J = 6,5$ Hz); LCMS (m/z): 550 (MH^+).

25 I-187: N2-[3-(2-*N,N*-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,54 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,52 (dd, 1H, $J = 1,5$ y $4,8$ Hz), 8,13 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,02 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,31 (s a, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H, $J = 2,4$ y $7,9$ Hz), 5,12 (s, 2H), 2,78 (s a, 2H), 2,35 (q, 6H, $J = 7,2$ Hz), 0,84 (t, 6H, $J = 6,9$ Hz); LCMS (m/z): 566 (MH^+).

I-163: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,57 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,61 (t, 4H, $J = 6,6$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,33 (t, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,13 (s, 2H), 7,02 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

I-164: N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,29 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,56 (m, 1H), 8,45 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 8,36 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,34 (m, 1H), 7,06 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

I-165: N2-[4-(2-*N,N*-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

45 LCMS (m/z): 566 (MH^+).

I-166: N2-[3-(2-*N,N*-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,45 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 8,14 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,82 (m, 1H), 7,67 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,33 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,99 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,17 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,38 (q, 6H, $J = 6,9$ Hz), 0,85 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz); LCMS (m/z): 566 (MH^+).

55 I-195: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,35 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,56 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,43 (d, 2H, $J = 5,1$ Hz), 7,33 (q, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,98 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 5,18 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, $J = 4,2$ Hz); LCMS (m/z): 495 (MH^+).

III-81: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

65 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,49 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,11 (m, 3H), 7,93 (m, 1H), 7,77 (d, 3H, $J = 8,4$ Hz), 7,25 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,14 (s, 2H); LCMS (m/z): 440 (MH^+).

III-82: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,38 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,86 (dd, 1H, $J = 1,8$ y 8,2 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz), 7,20 (m, 4H), 7,11 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 5,14 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); LCMS (m/z): 454 (MH^+).

IX-33: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolino)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,52 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,92 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,23 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 3,72 (s a, 4H), 2,64 (s a, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz); LCMS (m/z): 517 (MH^+).

15 IX-34: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,59 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 8,12 (s, 1H), 7,91 (d, 3H, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 3,73 (s a, 4H), 2,65 (s a, 4H); LCMS (m/z): 489 (MH^+).

20 IX-35: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,53 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,13 (t, 2H, $J = 2,1$ Hz), 7,92 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,87 (dd, 1H, $J = 2,4$ y 8,2 Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,25 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 3,73 (s a, 4H), 2,65 (s a, 4H), 2,46 (s, 3H); LCMS (m/z): 489 (MH^+).

25 IX-23: N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,58 (s, 2H), 8,17 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,13 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,38 (m, 5H), 7,25 (s a, 1H), 3,72 (s a, 4H), 2,48 (s a, 8H), 2,02 (s, 3H); LCMS (m/z): 514 (MH^+).

30 IX-24: N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,54 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,14 (d, 2H, $J = 3,0$ Hz), 7,93 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,25 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,49 (s a, 8H), 2,50 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LCMS (m/z): 528 (MH^+).

35 IX-25: N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-5-fluoro-N2-[3-(*N*-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina

^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,55 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, 3H, $J = 8,1$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,35 (q, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 3,49 (s a, 8H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz), 2,02 (s, 3H); LCMS (m/z): 542 (MH^+).

40 IX-29: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,60 (s, 2H), 8,18 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,15 (s, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,38 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 3,60 (s a, 4H), 3,17 (s a, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,91 (s, 3H); LCMS (m/z): 550 (MH^+).

45 IX-30: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,55 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,85 (dd, 1H, $J = 2,4$ y 8,5 Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,24 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,61 (s a, 4H), 3,17 (s a, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS (m/z): 564 (MH^+).

55 IX-31: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,56 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,92 (m, 1H), 7,39 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (q, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 3,61 (s a, 4H), 3,17 (s a, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, $J = 4,2$ Hz); LCMS (m/z): 578 (MH^+).

60 III-83: 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

65 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,41 (s, 2H), 8,09 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,92 (dd, 1H, $J = 2,4$ y 8,5 Hz), 7,75 (d, 3H, $J = 8,1$ Hz), 7,32 (q, 1H, $J = 4,5$ Hz), 7,22 (d, 3H, $J = 8,7$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,94 (s a, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, $J = 4,5$ Hz); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

IX-37: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,61 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, 3H, *J* = 8,7 Hz), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,39 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 3,89 (s a, 4H), 3,26 (s a, 4H); LCMS (*m/z*): 521 (MH⁺).

IX-38: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,54 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,44 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,24 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 3,88 (s a, 4H), 3,25 (s a, 4H), 2,50 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 535 (MH⁺).

IX-39: N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,55 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 8,05 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,93 (m, 3H), 7,75 (d, 3H, *J* = 8,1 Hz), 7,44 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,34 (q, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,24 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 3,88 (s a, 4H), 3,26 (s a, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, *J* = 4,5 Hz); LCMS (*m/z*): 549 (MH⁺).

II-16: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,56 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,14 (d, 2H, *J* = 2,4 Hz), 8,00 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,93 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,46 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,23 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz), 6,22 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 2,48 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 467 (MH⁺).

II-17: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,59 (s, 2H), 8,17 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,94 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,88 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,22 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz); LCMS (*m/z*): 453 (MH⁺).

II-18: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,58 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 8,05-7,88 (m, 6H), 7,46 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,34 (q, 1H, *J* = 5,1 Hz), 7,26 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,22 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, *J* = 4,8 Hz); LCMS (*m/z*): 481 (MH⁺).

IX-36: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,68 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,86 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,81 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,63 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,37 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,12 (s, 2H), 3,74 (s a, 4H), 2,65 (s a, 4H); LCMS (*m/z*): 489 (MH⁺).

IX-32: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperazinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,69 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,90 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,82 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,65 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,41 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,13 (s, 2H), 3,61 (s a, 4H), 3,17 (s a, 4H), 2,91 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 550 (MH⁺).

IX-40: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,67 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 7,92 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,80 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,43 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,13 (s, 2H), 3,63 (s a, 4H), 3,15 (s a, 4H); LCMS (*m/z*): 521 (MH⁺).

IX-26: N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,69 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,87 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,82 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,63 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,41 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,13 (s, 2H), 3,49 (s a, 8H), 2,02 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 514 (MH⁺).

I-167: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-((piridin-2-il)metoxi)-3-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,44 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 8,05 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,84 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,51 (m, 3H), 7,30 (m, 5H), 6,92 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 5,19 (s, 2H), 2,25 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 481 (MH⁺).

I-168: N2-(3-Amino-4-metilsulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[(4-((piridin-2-il)metoxi)-3-metilfenil)]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,52 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,11 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,93 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 5,19 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 495 (MH⁺).

III-73: Sal clorhidrato de N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

Se disolvió N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina III-70, 50 mg) en metanol (10 ml), se añadió HCl 4 N (en dioxano, 63,5 l) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. Finalmente, el sólido se lavó con hexanos y se secó bien a alto vacío para dar la sal de HCl con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,92 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,81 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 8,20 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 7,87 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,72 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,42-7,28 (m, 5H), 4,26 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 451 (MH⁺).

Los siguientes tres compuestos se fabricaron de una manera similar a como se ha descrito anteriormente.

III-129: Sal de ácido metanosulfónico de N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,61 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,79 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 3H), 7,76 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,36-7,26 (m, 6H), 4,23 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 451 (MH⁺).

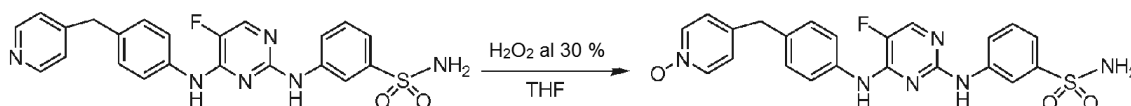
III-128: Sal de ácido *p*-toluenosulfónico de N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,55 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,77 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz), 8,13 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,77 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,45 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz), 7,25 (m, 3H), 7,08 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 4,22 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 451 (MH⁺).

I-196: Sal clorhidrato de N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-4-[(2-piridinil)metileno]oxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,98 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 8,18 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 8,10 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,61 (m, 3H), 7,38 (m, 4H), 7,03 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 5,29 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 467 (MH⁺).

Ejemplo 34



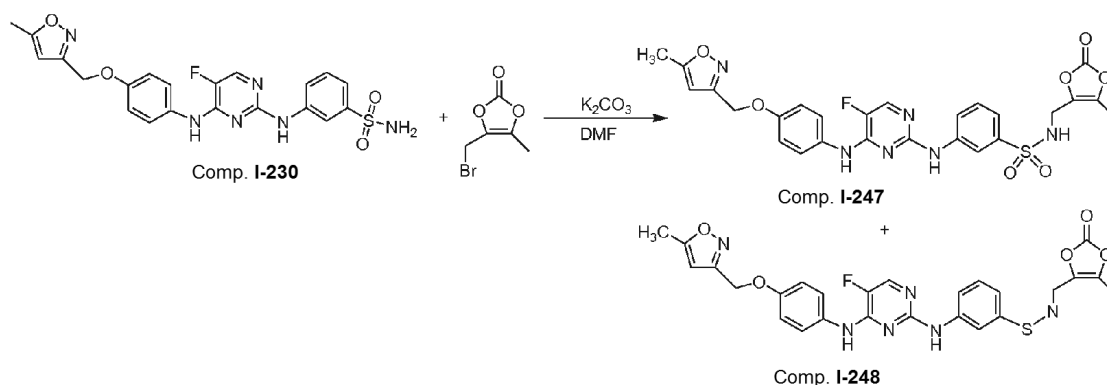
III-80: Preparación de N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-oxido-4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

Una mezcla de N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina (50 mg) y metiltrióxorutenio (VII) (5 mg) en THF (15 ml) se trató con H₂O₂ ac. al 30 % (23

l). Después de 24 h de agitación, se añadió H₂O₂ ac. al 30 % (23 l) y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el lecho se lavó con metanol y se concentró.

El residuo se purificó por HPLC para producir 10 mg del producto deseado. ¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,47 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,10 (m, 4H), 7,92 (m, 1H), 7,73 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,32-7,18 (m, 8H), 3,91 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 467 (MH⁺).

Ejemplo 35



Una mezcla de N2-(3-aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metileno]oxifenil]-2,4-pirimidindiamina (I-230, 0,627 mg, 1,33 mmol), 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxoleno-2-ona (0,283 mg, 1,33 mmol) y K₂CO₃ anhidro (0,202 g, 1,33 mmol) en DMF (5 ml) se agitaron a t. a. durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), el sólido se filtró y se secó bien. Se purificó por HPLC para proporcionar los productos deseados I-247 (14 mg) e I-248 (14 mg).

I-247: N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonylphenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metileno]oxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,49 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 2,40 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); LCMS (m/z): 583 (MH⁺).

I-248: N2-{3-[N-N-Di-[(5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]aminosulfonylphenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metileno]oxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,48 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,04 (s, 5H); LCMS (m/z): 695 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al ejemplo 35 o por métodos descritos en el presente documento o conocidos para los técnicos expertos.

I-249: N2-{3-[N-N-Di-[(5-*t*-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]aminosulfonylphenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metileno]oxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,48 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,39 (s, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,20 (s, 18H); LCMS (m/z): 779 (MH⁺).

I-250: N2-{3-[(N-5-*t*-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonylphenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metileno]oxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,47 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,29 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,92 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,93 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,40 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); LCMS (m/z): 625 (MH⁺).

I-257: N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonylphenil}-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metileno]oxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,49 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,46 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); LCMS (m/z): 584 (MH⁺).

III-17: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,51 (s, 2H), 8,11 (s, 2H), 7,92-7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87-7,82 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,19 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,88-2,86 (d a, J = 6 Hz, 2H), 2,82-2,80 (d a, J = 5,7 Hz, 2H); LCMS: 445,01 (MH⁺).

III-18: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,62 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, J= 6,9Hz, 1H), 7,87-7,83 (dd, J= 12,9 Hz, 1H), 7,61-7,58 (dd, J= 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,23 (m, 5H), 2,93-2,77 (m, 4H), LCMS: 430,98 (MH⁺).

III-19: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,39 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,06-8,05 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,95-7,91 (dd, J= 8,7 Hz, 1H), 7,63-7,59 (dd, J= 8,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 2,86-2,83 (t, 2H), 2,79-2,74 (t, 2H), LCMS: 441,49 (MH⁺).

III-20: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,50 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), LCMS: 427,45 (MH⁺).

III-21: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,49 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,06-8,06 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,92-7,90 (dd, J= 8,4 Hz, 1H), 7,88-7,88 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,85-7,82 (dd, J= 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,34 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 3,00-2,95 (t, 2H), 3,84-2,80 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), LCMS: 460,94 (MH⁺).

III-22: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,60 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00-7,97 (d, J= 9 Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,85-7,82 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,44-7,38 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 3,00-2,95 (t, 2H), 2,84-2,79 (t, 2H), LCMS: 446,93 (MH⁺).

VII-1: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4R)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxycarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,34 (s, 1H), 8,41-8,40 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,76-7,73 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,67-7,63 (dd, J= 7,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,53-4,47 (t, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,55-3,51 (d, J= 10,8 Hz, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), LCMS: 492,20 (MH⁺).

VII-2: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4S)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxycarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,37 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, J= 3,3Hz, 1H), 7,59-7,56 (d, J= 7,5Hz, 1H), 7,46-7,43 (dd, J= 8,4Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,39-4,33 (t, 1H), 3,94-3,89 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,44-3,38 (t, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), LCMS: 492,79 (MH⁺).

VII-77: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,71 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,00-8,98 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,94-8,93 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,45-8,42 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,25-8,24 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,21-8,21 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,91-7,87 (dd, J= 7,8 Hz, 1H), 7,68-7,67 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), LCMS: 425,68 (MH⁺).

VII-78: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,78 (s, 1H), 9,74-9,74 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 9,00-8,97 (dd, J= 6,9Hz, 1H), 8,95-8,93 (dd, J=3,9Hz, 1H), 8,46-8,42 (dd, J= 8,4Hz, 1H), 8,28-8,27 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,303 (s, 1H), LCMS: 411,60 (MH⁺).

VII-79: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,73 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,94-8,94 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,45-8,43 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 8,26-8,25 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,19-8,16 (dd, J= 6 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,59 (s, 2H), 7,37-7,31 (t, 1H), LCMS: 429,40 (MH⁺).

VII-69: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,76-8,74 (dd, J= 4,2 Hz, 1H), 8,61-8,61 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,21-8,19 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,16-8,15 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,12-8,11 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,10-8,06 (dd, J= 9,0 Hz, 1H), 7,95-7,92 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,94-7,91 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,17-7,14 (d, J= 8,4 Hz, 1H), LCMS: 425 (MH⁺).

ES 2 651 349 T3

VII-70: N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,96 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,95-8,94 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61-8,59 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,28-8,24 (m, 2H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), LCMS: 411,11 (MH $^+$).

VII-57: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,44 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,41-8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,68 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,37-7,35 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,13-7,10 (d, J= 8,4 Hz, 1H), LCMS: 430,37 (MH $^+$).

VII-58: N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,51 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,94-7,91 (d, J= 9 Hz, 1H), 7,76-7,74 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,72-7,68 (dd, J= 2,4 Hz, 1H), 7,38-7,36 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), LCMS: 416,39 (MH $^+$).

VII-71: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,62 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,05-8,01 (dd, J= 9,3 Hz, 1H), 7,95-7,91 (dd, J= 8,1 Hz, 1H), 7,85-7,82 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,38-7,36 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,17-7,14 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), LCMS: 439,41 (MH $^+$).

VII-72: N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,16-8,16 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85-7,82 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), LCMS: 425,57 (MH $^+$).

VII-65: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,47 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 7,92-7,84 (m, 4H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,17-7,14 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), LCMS: 425,79 (MH $^+$).

VII-66: N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,46 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,95-7,84 (m, 4H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 3H), LCMS: 411,44 (MH $^+$).

VII-67: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,15 (s, 1H), 8,89-8,87 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,34-8,31 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,08-8,07 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,96-7,93 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81-7,75 (t, 1H), 7,66-7,64 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,70-6,68 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), LCMS: 425,71 (MH $^+$).

VII-68: N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40-8,38 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,53-7,50 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,17-7,14 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 6,95-6,90 (t, 1H), LCMS: 411,58 (MH $^+$).

VII-80: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,81 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,34-8,31 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,24-8,23 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87-7,85 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,63-7,51 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), LCMS: 439,16 (MH $^+$).

VII-81: N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,84 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,35-8,33 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,28-8,27 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), LCMS: 425,06 (MH $^+$).

60

VII-64: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-2-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,59 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00-7,97 (dd, J= 8,1 Hz, 1H), 7,96-7,89 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,81-7,78 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,71-7,65 (t, 1H), 7,48-7,43 (t, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,19-7,16 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), LCMS: 425,87 (MH⁺).

III-13: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 10,52 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,10-8,09 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,03-7,99 (dd, J= 8,7 Hz, 1H), 7,75-7,73 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,37 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,26-7,23 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 2,85-2,78 (m, 4H), LCMS: 447,45 (MH⁺).

III-11: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,17 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07-8,07 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,96-7,92 (dd, J= 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69-7,66 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,23-7,20 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,16-7,11 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), LCMS: 424,01 (MH⁺).

III-12: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-metil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,45 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 2H), 8,09-8,05 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67-7,64 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,37-7,34 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,25-7,22 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 2,88-2,79 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), LCMS: 443,51 (MH⁺).

VI-103: N4-[4(2-Cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,40 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 8,00-7,69 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,59 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,17-7,12 (t, 2H), 6,66-6,64 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16-2,11 (q, 2H), 0,90-0,85 (t, 3H), LCMS: 497,50 (MH⁺).

VI-104: Sal sódica de N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,03-8,02 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,16-7,13 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,96-6,93 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,94-1,87 (q, 2H), 0,87-0,82 (t, 3H), LCMS: 497,44 (MH⁺).

V11-39: 5-Amino-N2-(3-amionsulfonilfenil)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 10,55 (s,1H), 8,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (s,1H), 7,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 1,3 y 8,8 Hz), 7,30-7,21 (m, 5H), 6,87 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 1,39 (s, 6H). LCMS: tiempo de retención: 3,51 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 456 (MH⁺).

VII-22: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(3-metoxipropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,48 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,58 (d, 1H, J =9,1 Hz), 7,31-7,25 (ap m, 4H), 4,42 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,32 (s, 3H), 3,23 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 2,04 (qt, 2H, J = 6,7 Hz). LCMS: tiempo de retención: 4,59 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 472 (MH⁺).

VII-23: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(2-metoxietil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,47 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33-7,25 (m, 4H), 4,54 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,75 (t, 2H, J = 5,3 Hz), s, 3H), 3,30 (s, 3H). LCMS: tiempo de retención: 4,31 min.; pureza: 99%; MS (m/e): 458 (MH⁺).

I-1: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometoxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro- 2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): (d, 1H, J= 2,2 Hz), 7,77 (d, 2H, J= 8,3 Hz), 7,60 (d, 2H, J= 8,3 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (s, 3H); LCMS: pureza 90 %; MS (m/e): 475 (MH⁺).

I-2: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometoxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro- 2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): (m, 2H), 7,89 (dd, 1H, J= 2,1 y J= 5,6 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); LCMS: pureza 99 %; MS (m/e): 489 (MH⁺).

V-4: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina racémica

Pureza 90 %; MS (m/e): 565 (MH⁺).

5 V-5: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina racémica

pureza 90 %; MS (m/e): 565 (MH⁺).

10 V-6: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,74 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); pureza 92 %; MS (m/e): 470 (MH⁺).

15 V-7: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): (d, 1H, J= 3,3 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); pureza 90 %; MS (m/e): 470 (MH⁺).

20 VII-11: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): (d, 1H, 3,3 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,89 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); pureza 91 %; MS (m/e): 521 (MH⁺).

25 VII-12: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

Pureza 90 %; MS (m/e): 521 (MH⁺).

30 V-11: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): (d, 1H, J =3,2 Hz), 7,80 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,66 (s, 2H); pureza 93 %; MS (m/e): 486 (MH⁺).

35 V-12: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): (d, 1H, J = 3,4 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,38 (m, 3H) 7,27 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,65 (s, 2H); pureza 93 %; MS (m/e): 486 (MH⁺).

40 V-8: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J=8,4 Hz), 5,00 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,54 (s, 3H); pureza 95 %; MS (m/e): 484 (MH⁺).

45 V-13: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): (d, 1H, J=3,4 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,65 (s, 3H); pureza 95 %; MS (m/e): 500 (MH⁺).

50 VII-46: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

Pureza 90 %; EM (m/e): 514 (MH⁺).

55 VII-47: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-cianometil-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-metil-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,88 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,31 (s, 3H); pureza 99 %; MS (m/e): 500 (MH⁺).

60 V-9: (R/S)-N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,82 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,04 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 5,00 (m, 2H), 3,76 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 3,63 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,36 (d, 3H, J = 6,6 Hz); pureza 90 %; MS (m/e): 595 (MH⁺).

65

- V-10: (R/S)-N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina
 5 ¹H RMN (DMSO-d6): (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,65 (m, 2H), 7,52 (s a, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,79 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 3,64 (s, 3H), 1,38 (d, 3H, J = 6,9 Hz); pureza 99 %; MS (m/e): 581 (MH⁺).
- V-2: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmetil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina
 10 Pureza 90 %; MS (m/e): 536 (MH⁺).
- V-3: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmetil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina
 15 Pureza 90 %; MS (m/e): 522 (MH⁺).
- VII-36: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
 (LCMS (m/z): 445 (MH⁺)).
- VII-44: N2-(3-Aminosulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
 20 LCMS (m/z): 461 (MH⁺).
- VII-45: N2-(3-Aminosulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
 25 LCMS (m/z): 475 (MH⁺).
- I-268: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina
 30 ¹H RMN (DMSO-d6): d 9,58 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,86 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,12 (s, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 8,7Hz), 5,47 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 472,4 (MH⁺).
- I-271: N2-(5-N,N-Dietilaminosulfonil-2-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina
 35 LCMS: pureza: 91,7%; MS (m/e): 558,5 (MH⁺).
- I-272: 5-Fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-N2-(5-piperidinasulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina
 40 LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 558,5 (MH⁺).
- VII-48: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
 45 LCMS: pureza: 96,5%; MS (m/e): 461,4 (MH⁺).
- VII-49: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
 LCMS: pureza: 97,4%; MS (m/e): 461,4 (MH⁺).
- VII-40: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
 50 LCMS: pureza: 97,1%; MS (m/e): 445,1 (MH⁺).
- VII-41: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
 55 LCMS: pureza: 97,1%; MS (m/e): 445,1 (MH⁺).
- VII-50: 5-Fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-N2-(3-piperidinosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina
 LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 529,4 (MH⁺).
- VII-54: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-aminocarbonilbenzofurano-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
 60 LCMS: pureza: 84,5%; MS (m/e): 443,4 (MH⁺).

65

IX-5: N2-(3-Aminosulfonylphenyl)-N4-(1-cyanometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 92,6%; MS (m/e): 438,3 (MH⁺).

5 VII-59: N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-N4-(4-N-terc-butoxicarbonilamino-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 97,7%; MS (m/e): 473,4 (MH⁺).

10 IX-6: N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-N4-(1-cyanometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 438,4 (MH⁺).

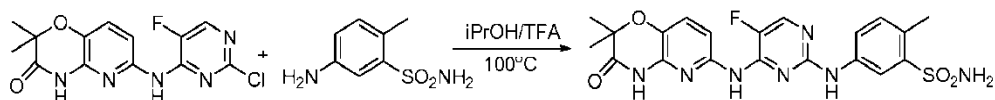
15 IX-7: N2-(3-Aminosulfonyl-4-clorofenil)-N4-(1-cyanometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 452,4 (MH⁺).

IX-8: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-(1-cyanometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 472,4 (MH⁺).

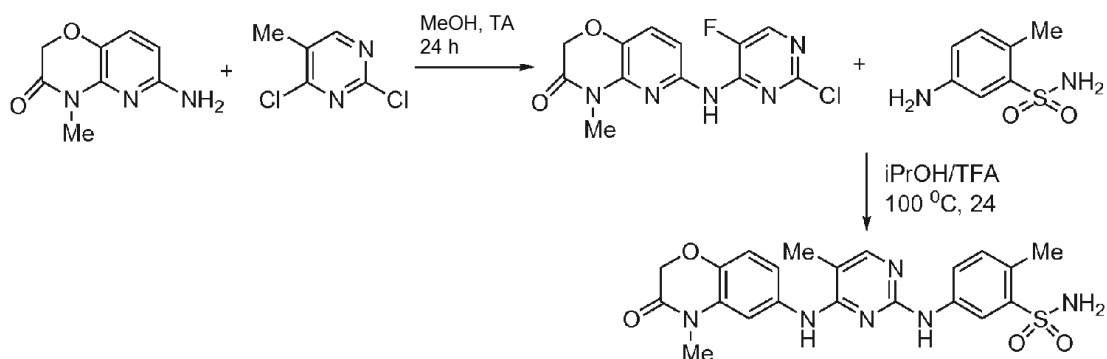
Ejemplo 36



25 V-18: N2-(3-aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

30 Una mezcla heterogénea de N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinamina (40 mg, 0,123 mmol), 4-metil-aminobenceno-3-sulfonamida (25,5 mg, 0,148 mmol) y ácido trifluoroacético (50 l) en MeOH (2 ml) se calentó en un vial de reacción cerrado herméticamente a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 1-3 % de NH₃ 2 N/MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar 20,0 mg (34 %) de la N2-(3-aminosulfonyl-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina deseada. ¹HNMN (DMSO-d₆): 11,08 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6Hz), 8,07 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, J= 8,4Hz), 7,38 (d, 1H, J= 10,2Hz), 7,24 (s, 2H), 7,16 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 2,49 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 475 (MH⁺).

Ejemplo 37



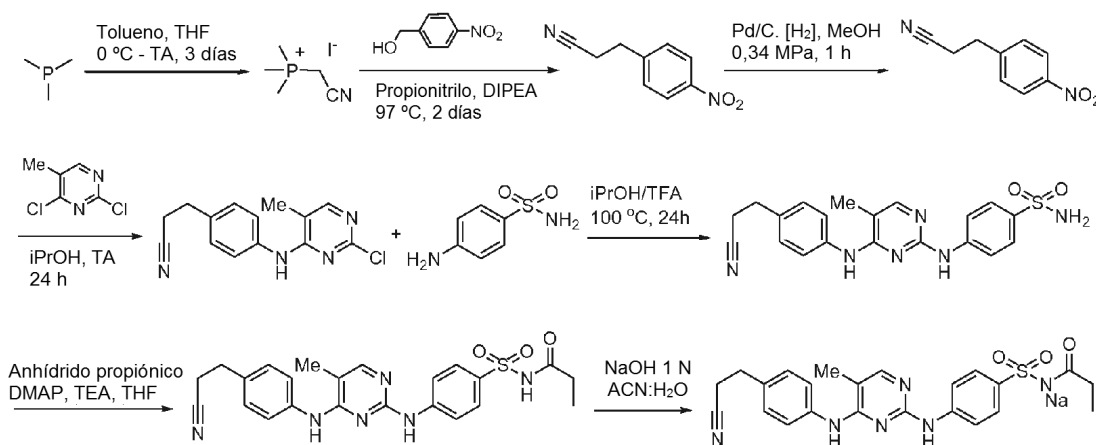
40 VII-30: N2-(3-Aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

45 Una mezcla de 250 mg de 6-amino-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazina y 460 mg de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina en 15 ml de metanol se agitó durante una noche a TA y el volumen de disolvente se redujo usando evaporación rotatoria. La solución se filtró y el filtrado se diluyó con agua y se neutralizó con bicarbonato sódico. El precipitado se recogió por filtración por succión, se lavó con agua y se secó en el embudo para producir 75 mg (20 %) del producto deseado, 2-cloro-5-metil-N4-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-4-pirimidinamina. ¹H RMN (DMSO-d₆): (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H J= 6 Hz), 4,54 (s, 2H), 2,11 (s, 3H) pureza 97 %; MS (m/e) 291 (MH⁺).

50 Una mezcla heterogénea de 2-cloro-5-metil-N4-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-4-pirimidinamina (25 mg) y 3-aminosulfonyl-4-metilaniлина (40 mg) en iPrOH: TFA (4:1; v/v) se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La

mezcla de reacción resultante se diluyó con agua, se acidificó con HCl 2N y el sólido obtenido se filtró. El sólido una vez recogido en metanol:agua se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y el sólido resultante se aisló por filtración para dar N2-(3-aminosulfonyl-4-metilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina. $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6): (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,31 (s a, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,11 (s, 3H); pureza 99 %; MS (m/e): 441 (MH^+).

Ejemplo 38



10

III-27: N2-(4-Aminosulfonylphenyl)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina y su profármaco

Una solución de trifetilfosfina en tolueno (1 mol l-1, 40 ml, 40 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió a una mezcla de tolueno (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml). Después, se añadió gota a gota yodoacetronitrilo (2,8 ml, 38,7 mmol) con agitación vigorosa. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h más. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con tolueno y se recristalizó en acetonitrilo para dar 8 g de yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 243,03 (M^+).

15

20

Se añadieron propionitrilo (32 ml), diisopropiletilamina (2,5 g, 19,58 mmol) a una mezcla de 4-nitrobenzilo alcohol (1 g, 6,53 mmol) y yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (4 g, 16,32 mmol). La mezcla se calentó a 97 °C durante 24 h. Se añadió agua (1 ml) a la mezcla y se siguió de HCl conc. (5 ml). Se usó acetato de etilo (3 x 100 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se concentró para dar un sólido de color pardo oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Acetato de etilo: Hexanos 1:1) para dar 740 mg de 3-(4-nitrofenil)propionitrilo en forma de un sólido de color naranja claro.

25

30

Se disolvió 3-(4-nitrofenil)propionitrilo (740 mg, 4,2 mmol) en metanol (100 ml), se añadió Pd al 10 %/C y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con 20 ml de metanol. El disolvente orgánico combinado se concentró a presión reducida para dar materiales en bruto, que se purificaron adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida (Acetato de etilo: Hexanos 1:1) para producir 520 mg de 3-(4-aminofenil)propionitrilo en forma de un aceite de color amarillo claro. $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6): 8,20-8,17 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,59-7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H).

35

Se disolvió 3-(4-aminofenil)propionitrilo (152 mg, 1,0 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml), se añadió 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (300 mg, 1,8 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante 48 horas. Todo el disolvente se retiró a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico saturado, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se secó acetato de etilo con sulfato sódico, se filtró, se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (Acetato de etilo:Hexanos, 1:1 a 3:1) para dar 70 mg de 2-cloro-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-4-pirimidinamina en forma de un aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6): 6,91-6,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,49-6,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,66 (s, 4H).

40

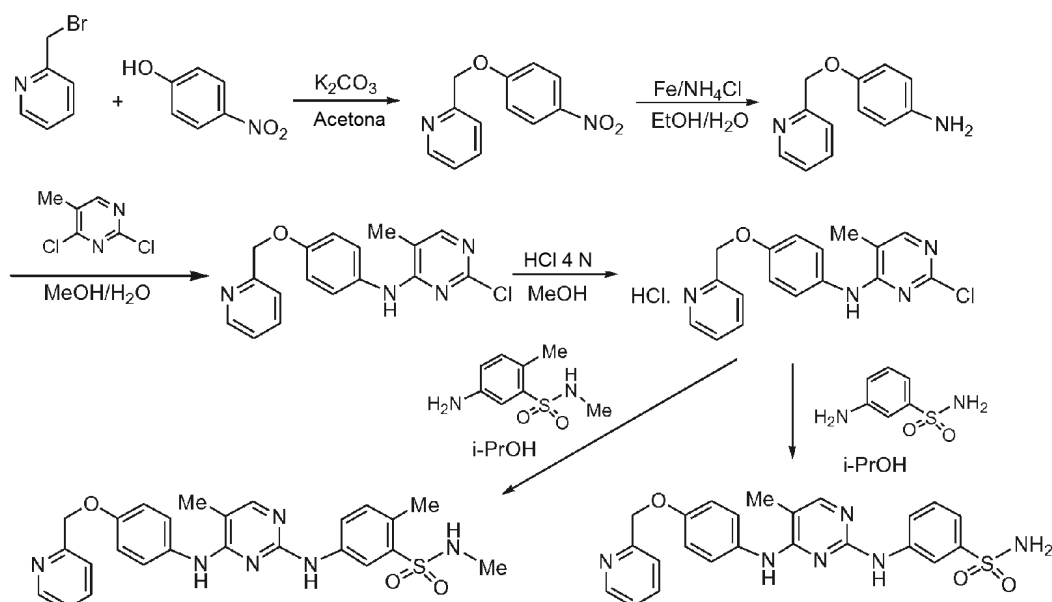
45

Se disolvió 2-cloro-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-4-pirimidinamina (70 mg, 0,25 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 gotas) y 4-aminosulfonylanilina (70 mg, 0,4 mmol) a la solución, la mezcla se calentó a 100 °C durante 48 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se sometió a ultrasonidos con diclorometano y acetona respectivamente para dar 120 mg de N2-(4-aminosulfonylphenyl)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina en forma de un sólido de color blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6): 8,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55-7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,271-7,244 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,85-2,80 (m, 4H), 2,15 (s, 3H); LCMS: 275,28 (MH^+).

Se añadió N2-(4-aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetilenoetil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina (70 mg, 0,17 mmol) a THF (2 ml), DMAP (10 mg, 0,5 equivalentes), trietilamina (0,028 ml, 1,2 equivalentes) y anhídrido propiónico (0,024 ml, 1,1 equivalentes). La mezcla se agitó durante una noche, todo el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida para dar 20 mg de un profármaco, N4-(4-cianoetilenoetil)-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina, en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81-7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63-7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,26-7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (s, 2H), 2,88-2,81 (m, 4H), 2,11 (s, 3H); LCMS: 409,01 (MH⁺).

Se disolvió N4-(4-cianoetilenoetil)-5-metil-N2-(4-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina (20 mg, 0,04 mmol) en acetonitrilo y agua, se añadió gota a gota NaOH 1 N. La solución se liofilizó durante 48 horas para dar la sal sódica del profármaco III-27, en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,79 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84-7,81 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,65-7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61-7,59 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27-7,24 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,86-2,82 (m, 4H), 2,21-2,13 (q, 2H), 2,12 (s, 3H), 0,90-0,85 (t, 2H); LCMS: 465,02 (MH⁺).

Ejemplo 39



I-179: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metileno)oxifenil]-2,4-pirimidindiamina

Un matraz de reacción seco se cargó con 4-nitrofenol (3,858 g, 27,75 mmol), K₂CO₃ anhidro (8,29 g, 60 mmol) y acetona (250 ml). A esta mezcla heterogénea se añadió bromhidrato de 2-piridilmetilbromuro (7,0 g, 27,75 mmol) y se calentó a reflujo durante 24 h. De la mezcla de reacción resultante, se retiraron 200 ml de acetona a presión reducida. Después, el residuo resultante se diluyó con agua enfriada con hielo (1 litro), el sólido triturado se filtró, se lavó con agua y se secó bien para dar 2-[(4-nitrofenoxi)metil]piridina (6,05 g, rendimiento del 95 %). ¹H RMN (CDCl₃): 8,61 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,19 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,05 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,28 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH⁺).

Se disolvió 2-[(4-nitrofenoxi)metil]piridina (2,30 g, 10 mmol) en etanol (160 ml) y agua (40 ml). Se añadió NH₄Cl (5,30 g) a la mezcla anterior y se calentó a 70-80 °C. A esta mezcla de reacción se añadió en porciones polvo de hierro (5,50 g) con agitación vigorosa y la agitación se continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite cuando estaba caliente, y el lecho de filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml), se secó y se concentró para proporcionar 2-[(4-aminofenoxi)metil]piridina en forma de un sólido de color pardo (1,735 g) con un rendimiento del 86 %. ¹H RMN (CDCl₃): 8,56 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,18 (m, 1H), 6,80 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,62 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,43 (s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH⁺).

Una mezcla de 2-[(4-aminofenoxi)metil]piridina (0,794 g, 3,97 mmol) y 2,4-dicloro-5-metilpiridina (0,65 g, 3,97 mmol) en una mezcla de metanol (49 ml) y agua (16 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar MeOH (30 ml) y después se diluyó con agua enfriada con hielo (200 ml). La mezcla resultante se mantuvo aparte durante 1 h, el sólido que se separó se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 2-cloro-5-metil-N-[4-(2-piridinil)metileno)oxifenil]-4-pirimidindiamina (1,21 g, rendimiento del 93 %). ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,81 (m, 1H), 7,52 (s, 1H),

7,48 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz), 7,31 (dd, 1H, $J = 4,8$ y $7,5$ Hz), 7,02 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,17 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); LCMS (m/z): 327 (MH^+).

5 Se disolvió 2-cloro-5-metil-N-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina (1,21 g) en MeOH (65 ml), se añadió gota a gota HCl 4 N (en dioxano, 2,12 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, los disolventes se retiraron a presión reducida y finalmente se secaron a alto vacío para proporcionar la sal clorhidrato con rendimiento cuantitativo, que se usó como tal en la siguiente etapa.

10 Una mezcla de clorhidrato de 2-cloro-5-metil-N-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-4-pirimidinamina (54 mg, 0,149 mmol) y 3-aminobencenosulfonamida (25,6 mg, 0,149 mmol) en *i*-PrOH (2 ml) se hicieron reaccionar en un vial de reacción a 100 °C durante 24 horas. El producto se purificó por cromatografía en columna [columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 : NH_3 2 M en MeOH (4-5 %)] para proporcionar N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina (I-179; 55,4 mg) con un rendimiento del 80 %. 1H RMN ($DMSO-d_6$): 9,23 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 8,21 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J = 1,8$ y $7,8$ Hz), 7,58 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J = 5,1$ y $6,9$ Hz), 7,22 (m, 4H), 6,98 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,17 (s, 2H), 2,08 (s, 3H); LCMS (m/z): 463 (MH^+).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la de I-179.

20 I-180: 5-Metil-N2-[3-(*N*-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

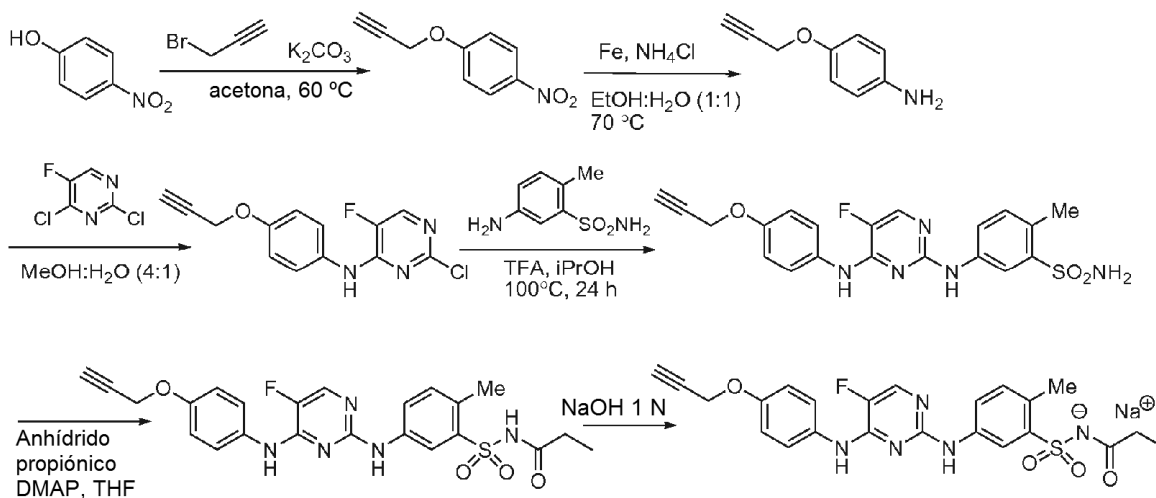
1H RMN ($DMSO-d_6$): 9,12 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,17 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,59 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,31 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,98 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,17 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz), 2,08 (s, 3H); LCMS (m/z): 491 (MH^+).

25 I-181: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina:

1H RMN ($DMSO-d_6$): 9,35 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 8,30 (s, 1H), 7,86-7,76 (m, 4H), 7,53 (m, 5H), 7,33 (dd, 1H, $J = 4,8$ y $6,7$ Hz), 7,09 (s, 2H), 7,02 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,18 (s, 2H), 2,09 (s, 3H); LCMS (m/z): 463 (MH^+).

Ejemplo 40

30



VI-53: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina y su profármaco

35 Se agitaron 4-nitrofenol (1,00 g, 7,19 mmol), bromuro de propargilo (80 % en peso en tolueno; 0,788 ml, 7,09 mmol) y K_2CO_3 (1,08 g, 7,84 mmol) en acetona (16,0 ml) a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (200 ml). Se aisló 4-(prop-2-iniloxi)nitrobenzene en forma de un sólido de color blanco por filtración por succión (1,12 g). 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

40

Se agitaron vigorosamente 4-(prop-2-iniloxi)nitrobenzene (0,910 g, 5,13 mmol), hierro (1,42 g, 25,3 mmol) y NH_4Cl (0,719 g, 12,8 mmol) en EtOH/agua (1:1, 55 ml) a 70 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 10 % de metanol amoniacal 2 N en diclorometano, se sometió a ultrasonidos y se filtró a través de Celite. La concentración dio 4-(prop-2-iniloxi)anilina en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional. En general, las prop-2-iniloxianilinas aisladas fueron inestables y por tanto se usaron inmediatamente después de la segunda filtración. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,50 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

45

5 Se agitaron 4-(prop-2-iniloxi)anilina (0,750 g, 5,10 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina en bruto (1,27 g, 0,760 mmol) en MeOH/agua (4:1,35 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl 1 N (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos elevado a EtOAc:hexanos (1:10)) para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinamina en forma de un sólido de color pardo claro (0,514 g). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,03 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,02 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,71 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 2,55 (t, J= 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 279 (MH⁺).

10 Se combinaron 2-cloro-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-4-pirimidinamina (0,514 g, 1,85 mmol), 3-(aminosulfonil)-4-metilaniolina (0,689 g, 3,70 mmol) y ácido trifluoroacético (0,186 ml, 2,41 mmol) con iPrOH (6,0 ml) en un vial cerrado herméticamente y se calentaron a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con HCl 1 N (80 ml). Se aisló N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina (VI-53) en forma de un sólido de color blanco por filtración por succión (0,703 g). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,08 (s a, 2H), 8,19 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J= 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,32 (s a, 2H), 7,23 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 4,79 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 3,59-3,55 (m, 1H), 2,53 (s, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 428 (MH⁺).

20 Se agitaron N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina (0,200 g, 0,467 mmol), DMAP (40 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (0,118 ml, 0,847 mmol) en THF (6,0 ml). Se añadió gota a gota anhídrido propiónico (0,180 ml, 1,40 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (5 x 25 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo (25 ml), se sometió a ultrasonidos y se retiró por filtración para dar un profármaco de VI-53, 5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina (VI-56; 0,20 g). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12,01 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,16 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, J= 0,3 y 3,3 Hz, 1H), 8,00 (dd, J= 2,1 y 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 4,77 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 3,56 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,24 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 0,89 (t, J= 7,2 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 484 (MH⁺).

30 Se suspendió 5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina (0,125 g, 0,258 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y agua (1,5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de NaOH ac. 1 N (0,260 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta que se volvió transparente, se filtró a través de lana de vidrio y se liofilizó para dar la sal sódica del profármaco VI-56 (designado independientemente como VI-62). ¹H RMN (DMSO-d₆): 9,17 (s a, 2H), 8,01 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 3H), 4,76 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,95 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 0,86 (t, J= 7,2 Hz, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 484 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar al ejemplo 40 o por métodos descritos en el presente documento o conocidos para los técnicos expertos.

40 VII-31: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
¹H RMN (DMSO-d₆): (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,24 (s a, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,02 (m, 1H) 7,27 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); pureza 99 %; MS (m/e): 427 (MH⁺).

45 VII-33: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
¹H RMN (DMSO-d₆): (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); pureza 95 %; MS (m/e): 471 (MH⁺).

50 VII-34: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
¹H RMN (DMSO-d₆): (s, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); pureza 90 %; MS (m/e): 457 (MH⁺).

55 VII-32: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
¹H RMN (DMSO-d₆): (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); pureza 96 %; MS (m/e): 427 (MH⁺).

60 VII-35: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina
¹H RMN (DMSO-d₆): (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,38 (m, 7H), 3,52 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); pureza 90 %; MS (m/e): 456 (MH⁺).

65 VI-63: N2-[3-Aminosulfonil-4-(2-propil)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 10,40-9,84 (m, 2H), 8,15 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (dd, J= 1,8 y 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,95 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,77 (d, J= 1,8 Hz, 2H), 3,77 (q, J= 6,9 Hz, 1H), 3,56 (t, J= 1,8 Hz, 1H), 1,20 (d, J= 6,9 Hz, 6H), ; LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 456 (MH⁺).

5 VI-64: N4-{4-[2-(Dimetilaminocarbonilo)etil]fenil}-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 11,95 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,20 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 4,15 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 2,85 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,22 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 0,89 (t, J= 7,5 Hz, 3H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 531 (MH⁺).

10

VI-65: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilamino)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,27 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,13 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 5,85 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,48 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 427 (MH⁺).

15

VI-66: Sal sódica de N4-{4-[2-(dimetilaminocarbonilo)etil]fenil}-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

20 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,27 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,06 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,74 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,27-7,11 (m, 4H), 4,14 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,84 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 1,91 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 0,85 (t, J= 7,5 Hz, 3H), ; LCMS: pureza: 97%.

25 VI-67: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-[bis(prop-2-inil)amino]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

25

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,34 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,09 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J= 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,16 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 4,11 (d, J= 2,12 Hz, 4H), 3,17 (t, J= 2,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 465 (MH⁺).

30 VI-68: 5-Fluoro-N2-(4-metil-3-metilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,75 (s, 2H), 8,13 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,84 (dd, J= 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,24 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,78 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 3,57 (t, J= 2,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (d, J= 4,8 Hz, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 443 (MH⁺).

35

VI-69: 5-Fluoro-N2-[4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil)]fenil]-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

40 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,34 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 8,03 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,69 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,77 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13-2,99 (m, 2H), 1,66-1,40 (m, 4H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 526 (MH⁺).

45 VI-70: N2-[3-Aminosulfonil-4-(1-metilpiperazin-4-il)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

45

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,38 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J= 2,4 y 8,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,41 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,84 (s, 2H), 4,77 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 3,55 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 2,94-2,86 (m, 4H), 2,53-2,44 (m, 4H), 2,25 (s, 3H); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 512 (MH⁺).

50

VI-71: N4-{4-[2-(Aminocarbonilamino)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,72 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,19-7,11 (m, 3H), 5,91-5,85 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,65 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), ; LCMS: pureza: 87%; MS (m/e): 461 (MH⁺).

55

VI-72: N4-{4-[2-(Aminocarbonilamino)etil]fenil}-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

60 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,50 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,71 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,15 (d, = 8,4 Hz, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,65 (t, J= 6,6 Hz, 2H), ; LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 447 (MH⁺).

VI-73: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[(prop-2-iniloxi)carbonilaminometil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

ES 2 651 349 T3

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,72 (s a, 2H), 8,13 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,82 (dd, J= 2,1 y 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,23-7,16 (m, 3H), 4,63 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J= 2,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 486 (MH⁺).

5 VI-74: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[(prop-2-iniloxi)carbonilaminometil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,73 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,15 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,69 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 4,63 (d, J= 2,1 Hz, 2H), 4,16 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J= 2,1 Hz, 2H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 471 (MH⁺).

10

IX-1: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 10,00 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,14 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,88-7,78 (m, 3H), 7,50 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J= 1,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,09 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 5,09 (d, J= 2,7 Hz, 2H), 3,42 (t, J= 2,7 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 451 (MH⁺).

15

IX-2: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 10,03 (s a, 2H), 8,18 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,51 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 3H), 6,44 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 5,10 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J= 2,4 Hz, 2H); LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 437 (MH⁺).

20

VI-75: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,84 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,23 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,14-8,06 (m, 3H), 8,02 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,72 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 3,67 (dd, J= 2,4 y 5,7 Hz, 2H), 3,07 (t, J= 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 478 (MH⁺).

25

VI-76: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,86 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,21 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,87 (dd, J= 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,23 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 3,67 (dd, J= 2,4 y 6,0 Hz, 2H), 3,07 (t, J= 2,7 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 492 (MH⁺).

30

VI-77: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,89 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,26 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 8,10-8,03 (m, 3H), 7,84 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,17 (s, 2H), 3,68 (dd, J= 2,7 y 5,7 Hz, 2H), 3,06 (t, J= 2,7 Hz, 1H); LCMS: pureza: 96% MS (m/e): 477(MH⁺).

35

VI-78: 5-Fluoro-N2-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,76 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,14 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,07 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,64 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,45-7,32 (m, 2H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,78 (d, J= 1,8 Hz, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 1H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 452 (MH⁺).

45

IX-3: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,90 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,13 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,52 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,07 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 5,01 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 3,38 (t, J= 2,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H); LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 451 (MH⁺).

50

IX-4: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,70-9,58 (m, 2H), 8,12 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,42-7,25 (m, 6H), 6,44 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,38 (m, 1H); LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 437 (MH⁺).

55

VI-79: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,92 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,32 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,81 (dd, J= 2,1 y 8,4 Hz, 1H), 7,57-7,46 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,22 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, J= 2,4 y 5,7 Hz, 2H), 3,06 (t, J= 2,7 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 492 (MH⁺).

60

VI-80: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

65

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,77 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,15 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,12 (s, 2H), 3,71 (dd, *J* = 2,4 y 5,7 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 95%; MS (*m/e*): 477 (MH⁺).

5 VI-81: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9,80 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 8,20 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,49-7,34 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 3,70 (dd, *J* = 2,4 y 5,4 Hz, 2H), 3,07 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H); LCMS: pureza: 98%; MS (*m/e*): 477 (MH⁺).

10 III-84: N2-[4-(2-*N,N*-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz): 9,64 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, 2H, *J* = 3,6 Hz), 7,81 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,55 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,76 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,42 (m, 6H), 0,87 (t, 6H, *J* = 7,2 Hz); LCMS (*m/z*): 539 (MH⁺).

15 III-76: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz): 9,48 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz), 8,09 (d, 2H, *J* = 2,4 Hz), 7,95 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz), 7,24 (d, 4H, *J* = 6,0 Hz), 7,16 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 3,30 (d, 4H, *J* = 1,2 Hz); LCMS (*m/z*): 465 (MH⁺).

III-77: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina

25 ¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz): 9,38 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,80 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,23 (m, 4H), 7,15 (m, 3H), 3,31 (d, 4H, *J* = 1,2 Hz), 2,48 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 479 (MH⁺).

30 III-78: 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz): 9,38 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz), 8,07 (d, 2H, *J* = 3,9 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,32 (q, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,23 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 7,17 (t, 3H, *J* = 8,1 Hz), 3,30 (s, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, *J* = 4,5 Hz); LCMS (*m/z*): 493 (MH⁺).

35 I-169: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz): 9,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,11 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,16 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz), 5,23 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 485 (MH⁺).

40 I-170: 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

45 ¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz): 9,32 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 7,94 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,93 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 5,18 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, *J* = 4,2 Hz), 2,25 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 509 (MH⁺).

I-171: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

50 ¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz): 9,53 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,10 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H, *J* = 2,4 y 9,0 Hz), 7,55 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,35 (m, 3H), 7,25 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 5,27 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 501 (MH⁺).

55 I-172: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz): 9,44 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 8,09 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,90-7,81 (m, 3H), 7,51 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,34 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 449 (MH⁺).

60 I-173: 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

65 ¹H RMN (DMSO *d*₆, 300 MHz): 9,48 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, *J* = 2,1 y 8,4 Hz), 7,83 (m, 2H), 7,51 (t, 2H, *J* = 9,3 Hz), 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,14 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 5,23 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz); LCMS (*m/z*): 513 (MH⁺).

ES 2 651 349 T3

I-174: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,42 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,07 (m, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,73 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,34 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,24 (s, 2H), 7,16 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,26 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); LCMS (m/z): 515 (MH^+).

IX-54: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,43 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 7,96 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H, $J = 3,0$ y $8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,34 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz), 7,17 (t, 2H, $J = 9,0$ Hz), 5,26 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); LCMS (m/z): 529 (MH^+).

II-11: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,57 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,18 (t, 2H, $J = 3,3$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,44 (m, 4H), 7,32 (s, 2H), 7,13 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); LCMS (m/z): 453 (MH^+).

20 III-85: Clorhidrato de 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolimetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,79 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,80 (d, 3H, $J = 8,1$ Hz), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, 3H, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,40 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (d, 3H, $J = 4,2$ Hz); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

III-86: Diclorhidrato de 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolimetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,85 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,80 (d, 3H, $J = 8,1$ Hz), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, 3H, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,41 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (d, 3H, $J = 4,2$ Hz); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

II-12: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,42 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,08 (d, 2H, $J = 3,0$ Hz), 7,86 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,09 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 7,13; LCMS (m/z): 467 (MH^+).

II-13: 5-Fluoro-N2-[3-N-(metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,43 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,00 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, $J = 1,8$ y $8,2$ Hz), 7,84 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,39 (m, 2H), 7,33 (q, 1H, $J = 4,2$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,06 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 2,44 (s, 3H), 2,40 (d, 3H, $J = 4,5$ Hz); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

45 III-79: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,56 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,42 (d, 2H, $J = 4,2$ Hz), 8,11 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (t, 4H, $J = 9,3$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 5,1$ Hz), 7,19 (d, 4H, $J = 8,1$ Hz), 7,15 (s, 2H), 3,92 (s, 4H); LCMS (m/z): 465 (MH^+).

I-175: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,71 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,92 (m, 2H), 7,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,41 (m, 1H), 7,26 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,19 (s, 2H), 5,33 (s, 2H); LCMS (m/z): 501 (MH^+).

I-176: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,63 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,15 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,91 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,60 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,03 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,26 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

II-14: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

65 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,67 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, $J = 12,3$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 7,86 (d, 4H, $J = 6,9$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,48 (s, 2H), 7,17 (m, 4H); LCMS (m/z): 453 (MH^+).

ES 2 651 349 T3

III-87: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,51 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, $J = 3,6$ Hz), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,83 (s, 1H), 4,26 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,06 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); LCMS (m/z): 454 (MH^+).

III-88: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,47 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 7,95 (dd, 1H, $J = 2,1$ y 8,1 Hz), 7,78 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,54 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,20 (s, 2H), 7,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,90 (s, 1H), 4,26 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,06 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

III-91: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,39 (s, 2H), 8,08 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 7,89 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H, $J = 2,1$ y 8,2 Hz), 7,78 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,79 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

III-89: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,40 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,95 (dd, 1H, $J = 1,8$ y 8,4 Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (s, 1H), 7,33 (q, 1H, $J = 4,5$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,84 (s, 1H), 4,19 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,00 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz); LCMS (m/z): 482 (MH^+).

I-177: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,72 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,92 (m, 2H), 7,88 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 5,1$ y 6,7 Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,21 (s, 2H), 5,31 (s, 2H); LCMS (m/z): 485 (MH^+).

III-92: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,60 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,13 (t, 2H, $J = 3,6$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,55 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,27 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,79 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 454 (MH^+).

III-99: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,60 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,74 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,27 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,14 (s, 2H), 5,39 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

III-95: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,41 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, $J = 3,6$ Hz), 7,86 (dd, 1H, $J = 2,1$ y 8,2 Hz), 7,79 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,73 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 5,74 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 455 (MH^+).

III-96: N2-4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,60 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 8,15 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,78 (t, 3H, $J = 5,4$ Hz), 7,74 (s, 2H), 7,61 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,29 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,15 (s, 2H), 5,59 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

III-100: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,50 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,33 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 7,26 (d, 4H, $J = 7,5$ Hz), 5,37 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

III-101: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

65 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,46 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 8,04 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, $J = 2,4$ y 8,4 Hz), 7,84 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,30 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,55 (s, 3H); LCMS (m/z): 455 (MH^+).

III-102: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,42 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,97 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, $J = 2,4$ y $8,1$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,34 (q, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,38 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz); LCMS (m/z): 469 (MH^+).

VII-60: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,73 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,94 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz), 3,11 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,97 (s, 3H); LCMS (m/z): 479 (MH^+).

VII-61: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,35 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H, $J = 2,1$ y $8,1$ Hz), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,18 (m, 4H), 3,94 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz), 3,10 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 2,96 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 493 (MH^+).

VII-62: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,36 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,93 (dd, 1H, $J = 2,4$ y $8,2$ Hz), 7,71 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H, $J = 2,1$ y $8,7$ Hz), 7,33 (q, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,19 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,94 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz), 3,10 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 2,96 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz); LCMS (m/z): 507 (MH^+).

III-93: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,39 (s, 2H), 8,09 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,92 (dd, 1H, $J = 2,4$ y $8,1$ Hz), 7,33 (q, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,12 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, $J = 4,5$ Hz), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 482 (MH^+).

III-97: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,58 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,17 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,80 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 7,33 (m, 4H), 5,64 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

III-98: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,43 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,92 (dd, 1H, $J = 2,4$ y $8,1$ Hz), 7,76 (t, 3H, $J = 8,7$ Hz), 7,33 (q, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,26 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,58 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz); LCMS (m/z): 469 (MH^+).

III-90: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,61 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,62 (t, 4H, $J = 9,0$ Hz), 7,51 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,85 (s, 1H), 4,21 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,03 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz); LCMS (m/z): 454 (MH^+).

VII-63: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,57 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,13 (s, 2H), 3,95 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,12 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,97 (s, 3H); LCMS (m/z): 479 (MH^+).

IV-5: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,58 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,59 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 2H); LCMS (m/z): 427 (MH^+).

IV-6: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO d_6 , 300 MHz): 9,58 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,19 (t, 2H, $J = 3,9$ Hz), 8,04 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,95 (dd, 1H, $J = 2,1$ y $8,4$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 2,57 (s, 3H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

65

IV-1: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,61 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 8,10 (d, 2H, *J* = 9,9 Hz), 8,04 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,97 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz), 7,31 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 427 (MH⁺).

IV-2: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,55 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,12 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz), 7,29 (s, 2H), 7,06 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 2,52 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 441 (MH⁺).

IV-7: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,54 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,06 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,97 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,92 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,33 (q, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,24 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 2,47 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, *J* = 4,8 Hz); LCMS (*m/z*): 455 (MH⁺).

IV-8: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,65 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,81 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,47 (m, 1H); LCMS (*m/z*): 427 (MH⁺).

IV-3: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,68 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,93 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,83 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,66 (m, 5H), 7,13 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 427 (MH⁺).

IV-4: 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,51 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz), 7,33 (q, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,03 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 2,41 (d, 6H, *J* = 4,8 Hz); LCMS (*m/z*): 455 (MH⁺).

II-15: N2-[3,5-bis(Aminosulfonil)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,84 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 8,34 (m, 2H), 8,16 (t, 2H, *J* = 3,6 Hz), 7,93 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,79 (t, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,50 (s, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,06 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); LCMS (*m/z*): 532 (MH⁺).

III-94: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,48 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,10 (t, 2H, *J* = 3,9 Hz), 7,92 (m, 1H), 7,78 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,33 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz), 7,25 (s, 2H), 7,11 (d, 3H, *J* = 8,4 Hz), 6,76 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 454 (MH⁺).

I-192: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)-metilenotiofenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO d₆, 300 MHz): 9,60 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 8,19 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 8,16 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,74 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,18 (s, 2H), 4,26 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 483 (MH⁺).

VI-94: N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,81 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,11 (a, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 8,13 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 9,42 (a, 1H), 9,59 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): -201,61; LCMS: pureza: 79,54%; MS (*m/e*): 406,05 (M-28).

VI-95: N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,50 (s, 3H), 2,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (a, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,90 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,33 (a, 1H), 9,40 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): -202,55; LCMS: pureza: 98,63%; MS (*m/e*): 420,06 (M-28).

III-41: N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0,65-0,72 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 4,26 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,12 (a, 2H), 7,22 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,13 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,54 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 9,42 (a, 1H), 9,58 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,16; LCMS: pureza: 98,07%; MS (m/e): 457,29 (MH+).

III-42: N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0,65-0,72 (m, 4H), 1,60 (m, 1H), 4,24 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,26 (a, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,94 (dt, J= 2,1, 6,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,52 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,47 (a, 1H), 9,56 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,79; LCMS: pureza: 96,52%; MS (m/e): 457,46 (MH+).

15 III-43: N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0,66-0,72 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 4,25 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 7,20 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,28 (a, 2H), 7,66 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,81 (dd, J= 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,15 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,54 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 9,80 (a, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,18; LCMS: pureza: 99,45%; MS (m/e): 471,57 (MH+).

III-125: N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0,91 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,65 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 2,84 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,14 (a, 2H), 7,47 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,81 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,19 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,87 (a, 2H), 9,55 (a, 1H), 9,67 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,11; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 431,45 (M-42).

30 III-126: N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0,91 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,65 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 2,84 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,28 (a, 2H), 7,36 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,95 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (dd, J= 1,2, 3,6 Hz, 1H), 8,94 (a, 2H), 9,50 (a, 1H), 9,58 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,56; LCMS: pureza: 98,40%; MS (m/e): 431,15 (M-42).

III-127: N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0,90 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,66 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,24 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,27 (a, 2H), 7,47 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J= 8,7 Hz, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,02 (a, 2H), 9,65 (a, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,58; LCMS: pureza: 96,79%; MS (m/e): 445,20 (M-42).

III-35: N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): 1,03 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 2,15 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 4,24 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,13 (a, 2H), 7,21 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 8,13 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,26 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 9,41 (a, 1H), 9,58 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,68; LCMS: pureza: 84,18%; MS (m/e): 445,55 (MH+).

50 III-36: N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO- d_6): 1,03 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 2,14 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 4,22 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,25 (a, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,72 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,95 (dt, J= 2,1, 7,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,10 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,23 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,36 (a, 1H), 9,49 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 202,05; LCMS: pureza: 90,32%; MS (m/e): 445,17 (MH+).

III-37: N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): 1,03 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 2,14 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 4,22 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,16 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,22 (a, 2H), 7,72 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,89 (dd, J= 2,1, 7,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,23 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,32 (a, 1H), 9,38 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 202,60; LCMS: pureza: 88,90%; MS (m/e): 459,62 (MH+).

ES 2 651 349 T3

III-113: N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

5 ¹H RMN (DMSO-d₆): 4,18 (s, 2H), 6,49 (a, 1H), 7,02 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,14 (a, 2H), 7,30 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,59 (a, 2H), 7,63 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 7,77 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 8,18 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,70 (a, 1H), 9,77 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 200,91; LCMS: pureza: 89,57%; MS (m/e): 432,18 (MH+).

III-114: N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): 4,16 (s, 2H), 6,47 (a, 1H), 6,98 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,17 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,78 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 200,79; LCMS: pureza: 97,93%; MS (m/e): 432,14 (MH+).

III-115: N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

15 ¹H RMN (DMSO-d₆): 2,49 (s, 3H), 4,17 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 5,53 (a, 2H), 6,43 (t, 1H), 6,94 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,90 (dd, J= 6,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,34 (a, 1H), 9,36 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,31; LCMS: pureza: 86,53%; MS (m/e): 446,55 (MH+).

III-38: N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,64-0,70 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 4,28 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,13 (a, 2H), 7,31 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,77 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,18 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,57 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,69 (a, 1H), 9,73 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 200,90; LCMS: pureza: 98,26%; MS (m/e): 457,49 (MH+).

III-39: N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

25 ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,64-0,71 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 4,27 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 6,97 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,55 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 9,67 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 200,98; LCMS: pureza: 93,15%; MS (m/e): 457,13 (MH+).

III-40: N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,64-0,70 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 4,26 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 8,54 (t, 1H), 9,60 (a, 1H), 9,70 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,36; LCMS: pureza: 98,87%; MS (m/e): 471,61 (MH+).

III-122: N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,97 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,67 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,98 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 3,22 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,16 (a, 2H), 7,17 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 9,3 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,50 (a, 1H), 9,67 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,40; LCMS: pureza: 98,96%; MS (m/e): 474,56 (MH+).

III-123: N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,97 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,64 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,98 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 7,14 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,25 (a, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,71 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,95 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 3,3 Hz, 2H), 9,32 (a, 1H), 9,49 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 202,04; LCMS: pureza: 96,25%; MS (m/e): 474,55 (MH+).

III-124: N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

45 ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,96 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,64 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,98 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 3,20 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,66 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,82 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,67 (a, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,42; LCMS: pureza: 90,25%; MS (m/e): 488,16 (MH+).

III-116: N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

50 ¹H RMN (DMSO-d₆): 0,97 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,01 (p, J= 6,6 Hz, 2H), 4,20 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 5,90 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 6,31 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,12 (a, 2H), 7,28 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 4H), 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 9,47 (a, 1H), 9,58 (a, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): - 201,50; LCMS: pureza: 84,70%; MS (m/e): 460,19 (MH+).

55

III-117: N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0,97 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,02 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 6,32 (a, 1H), 6,96 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,93 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 9,70 (a, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 200,97; LCMS: pureza: 94,77%; MS (m/e): 460,13 (MH+).

III-118: N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0,98 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,02 (p, J= 6,6 Hz, 2H), 4,19 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 5,86 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 6,26 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,22 (a, 2H), 7,26 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,90 (dd, J= 2,7, 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 9,33 (a, 1H), 9,34 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 202,30; LCMS: pureza: 98,09%; MS (m/e): 474,15 (MH+).

VII-13: N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 1,22 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 2,86 (t, 2H), 3,13 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 3,50 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,13 (a, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,61 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 9,40 (a, 1H), 9,61 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,54; LCMS: pureza: 94,58%; MS (m/e): 507,37 (MH+).

VII-14: N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): 1,22 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,86 (t, 2H), 3,13 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 3,49 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,12 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,26 (a, 2H), 7,36 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 9,34 (a, 1H), 9,50 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 201,96; LCMS: pureza: 82,10%; MS (m/e): 507,37 (MH+).

VII-15: N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): 1,22 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,13 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 3,50 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,12 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,24 (a, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,89 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 9,30 (a, 1H), 9,39 (a, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6): - 202,55; LCMS: pureza: 97,17%; MS (m/e): 521,14 (MH+).

III-23: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,198 (s, 1H), 8,984 (s, 1H), 8,015 (s a, 2H), 7,722-7,695 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,259 (s, 1H), 7,179 (s, 2H), 7,126 (s, 1H), 7,098 (s, 1H), 6,965-6,938 (d, J=8,1Hz, 1H), 2,865-2,792 (m, 4H), 2,438 (s, 3H), 2,171 (s, 3H), LCMS: 441,11 (MH+).

III-24: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,315 (s, 1H), 9,047 (s, 1H), 8,061-8,049 (d, J=3,6Hz, 2H), 7,985 (s, 1H), 7,805-7,778 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,259-7,106 (m, 6H), 2,866-2,816 (m, 4H), 2,173 (s, 3H), LCMS: 427,38 (MH+).

III-25: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,395 (s, 1H), 8,089 (s, 2H), 7,920-7,891 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,503-7,476 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,315 (s, 1H), 7,175-7,124 (t, 3H), 3,742 (s, 3H), 2,811-2,727 (m, 4H), LCMS: 457,07 (MH+).

III-26: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,512 (s, 1H), 9,400 (s a, 1H), 8,123-8,090 (t, 2H), 7,988-7,963 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,500-7,472 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,370-7,249 (m, 4H), 7,160-7,132 (d, J=8,4Hz, 1H), 3,753 (s, 3H), 2,812-2,708 (m, 4H), LCMS: 443,08 (MH+).

IX-46: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina

60 ^1H RMN (DMSO- d_6): 11,120 (s, 1H), 9,541 (s, 1H), 8,194-8,183 (d, J=3,3Hz, 1H), 8,139 (s, 1H), 7,618-7,604 (d, J=4,2Hz, 1H), 7,261-7,234 (m, 3H), 6,996-6,983 (d, J=3,9Hz, 1H), 3,773 (s, 3H), 2,527 (s, 3H), LCMS: 438,36 (MH+).

IX-47: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina

65 ^1H RMN (DMSO- d_6): 11,158 (s, 1H), 9,642 (s, 1H), 8,228-8,218 (d, J=3Hz, 1H), 8,128 (s, 1H), 8,020-7,996 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,452-7,413 (m, 2H), 7,279 (s, 2H), 7,004-6,992 (d, J=3,6Hz, 1H), 3,773 (s, 3H), LCMS: 424,32 (MH+).

IX-48: N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 11,20 (s a, 1H), 9,332 (s, 1H), 8,075-8,057 (d, J=5,4Hz, 3H), 7,573-7,559 (d, J=4,2Hz, 3H), 7,304-7,244 (t, 1H), 6,789 (s, 1H), 3,740 (s, 3H), LCMS: 442,26 (MH+).

5

IX-49: N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 11,166 (s, 1H), 9,437 (s, 1H), 8,053 (s, 1H), 7,930-7,901 (d, J=8,7Hz, 2H), 7,692-7,664 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,591 (s, 1H), 7,113 (s, 2H), 6,808 (s, 1H), 3,757 (s, 3H), LCMS: 423,97 (MH+).

10

III-28: N4-(3-Cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 12,029 (s, 1H), 9,586 (s, 1H), 9,509 (s, 1H), 8,149-7,137 (m, 2H), 8,041-8,012 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,873 (s, 1H), 7,849-7,821 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,371-7,343 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,252-7,225 (d, J=8,1 Hz, 1H), 2,996-2,952 (t, 2H), 2,843-2,797 (t, 2H), 2,273-2,199 (q, 2H), 0,906-0,857 (t, 3H), LCMS: 517,38 (MH+).

15

III-29: Sal sódica de N4-(3-cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,395 (s, 1H), 9,306 (s, 1H), 8,097-8,085 (d, J=3,6Hz, 1H), 7,922-7,875 (m, 2H), 7,840 (s, 1H), 7,780-7,754 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,375-7,347 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,997-6,970 (d, J=8,1 Hz, 1H), 2,991-2,945 (t, 2H), 2,837-2,788 (t, 2H), 2,421 (s, 3H), 1,938-1,863 (q, 2H), 0,873-0,824 (t, 3H), LCMS: 514,83 (MH+).

20

VII-73: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

25

¹H RMN (DMSO-d₆): 11,527 (s, 1H), 9,460 (s, 1H), 9,356 (s, 1H), 8,077 (s, 2H), 8,030-8,010 (d, J=6,0Hz, 1H), 7,889 (s, 1H), 7,850 (s, 1H), 7,297-7,268 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,219 (s, 2H), 7,076-7,048 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,382 (s, 1H), 3,146 (s, 3H), 2,339 (s, 2H), 2,076 (s, 1H), LCMS: 454,92 (MH+).

VII-74: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 11,531 (s, 1H), 9,502 (s, 1H), 9,468 (s, 1H), 8,117-7,900 (m, 3H), 7,303-7,243 (m, 3H), 3,150 (s, 3H), 2,352 (s, 2H), 2,074 (s, 1H), LCMS: 440,94 (MH+).

III-30: N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,647 (s, 1H), 9,506 (s, 1H), 8,345-8,319 (d, J=7,8Hz, 1H), 8,152-8,141 (d, J=3,3Hz, 1H), 8,065 (s, 1H), 7,941 (s, 1H), 7,891-7,864 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,541-7,513 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,244 (s, 2H), 7,193-7,166 (d, J=8,1Hz, 1H), 3,044-2,998 (t, 2H), 2,883-2,836 (t, 2H), LCMS: 495,62 (MH+).

40

III-31: N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(3-aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,603 (s, 1H), 8,341-8,313 (d, J=8,4Hz, 1H), 8,175-8,164 (d, J=3,3Hz, 1H), 8,059 (s, 1H), 7,948 (s, 2H), 7,546-7,517 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,385-7,348 (m, 2H), 3,044-2,996 (t, 2H), 2,882-2,834 (t, 2H), LCMS: 481,55 (MH+).

45

III-47: N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,374 (s, 1H), 9,258 (s, 1H), 8,115 (s, 1H), 8,056-8,044 (d, J=3,6Hz, 1H), 7,909-7,881 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,699-7,670 (d, J=8,7Hz, 2H), 7,269-7,128 (m, 6H), 6,740 (s, 1H), 2,799-2,748 (t, 2H), 2,370-2,319 (t, 2H), LCMS: 445,11 (MH+).

50

III-48: N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,486 (s, 1H), 9,301 (s, 1H), 8,094 (s a, 2H), 7,969-7,942 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,374-7,341 (m, 2H), 7,248 (s a, 3H), 7,164-7,137 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,743 (s, 1H), 2,800-2,750 (t, 2H), 2,370-2,321 (t, 2H), LCMS: 431,10 (MH+).

55

III-49: N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

60

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,594 (s, 1H), 9,372 (s, 1H), 8,125-8,112 (d, J=3,9Hz, 1H), 7,818 (s, 1H), 7,788 (s, 1H), 7,627-7,591 (m, 4H), 7,283 (s, 1H), 7,191-7,163 (d, J=8,4Hz, 2H), 6,735 (s, 1H), 2,821-2,773 (t, 2H), 2,391-2,342 (t, 2H), LCMS: 431,05 (MH+).

65

VII-21: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3,4-dihidro-(1H)-quinolin-2-ona-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,981 (s, 1H), 9,306 (s, 1H), 8,042-8,017 (m, 2H), 7,898-7,869 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,565-7,515 (m, 2H), 7,148-7,120 (d, J=8,4Hz, 2H), 6,817-6,789 (d, J=8,4Hz, 2H), 2,863-2,814 (t, 2H), LCMS: 443,05 (MH⁺).

VII-75: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,393 (s, 2H), 8,270 (s, 1H), 8,081 (s a, 2H), 7,944-7,903 (m, 2H), 7,789-7,781 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,508-7,478 (d, J=9Hz, 1H), 7,124-7,065 (m, 3H), 3,146 (s, 6H), LCMS: 467,99 (MH⁺).

VII-76: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,518 (s, 1H), 9,446 (s, 1H), 8,266 (s, 1H), 8,118-8,017 (m, 3H), 7,953-7,921 (d, J=9,6Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,516-7,485 (d, J=9,3Hz, 1H), 7,331 (s, 2H), 7,265 (s, 2H), 7,099-7,068 (d, J=9,3Hz, 1H), 3,147 (s, 6H).

III-51: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,50 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,93 (s a, 2H), 7,75 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 6,15 (s, 1H), 3,98 (d, 2H, J= 7,8Hz), 3,66 (s, 2H), 1,24 (s, 3H): LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 511 (MH⁺).

III-52: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,39 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,10 (d, 2H, J= 10,8Hz), 7,93 (d, 2H), 7,75 (d, 2H, J= 7,8Hz), 7,29 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 3,98 (d, 2H, J= 6,9Hz), 3,66 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,26 (t, 3H, J= 6,3Hz): LCMS: pureza: 87%; MS (m/e): 525 (MH⁺).

III-50: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4(1-metilpirazolil-3-aminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,09 (s, 2H), 7,96 (d, 1H, J= 6,6Hz), 7,69 (d, 2H, J= 8,1Hz), 7,49 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (s, 2H): LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 497 (MH⁺).

IV-12: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹HNMR (DMSO-d₆): 8,40 (d, 1H, J= 7,8Hz), 8,15 (d, 1H, J= 3,6Hz), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,55 (t, 1H, J= 7,8Hz), 7,44 (d, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H): LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 467 (MH⁺).

IV-9: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹HNMR (DMSO-d₆): 9,75 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H, J= 2,7Hz), 8,10 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,38 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 2,62 (s, 6H): LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 467 (MH⁺).

IV-10: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹HNMR (DMSO-d₆): 9,71 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J= 8,4Hz), 8,16 (d, 1H, J= 3,6Hz), 8,11 (d, 1H, J= 2,4Hz), 7,85 (m, 2H), 7,58 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,39 (d, 1H, 8,7Hz), 7,21 (m, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,48 (s, 3H): LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 481 (MH⁺).

IV-11: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina

¹HNMR (DMSO-d₆): 8,40 (d, 1H, J= 8,7Hz), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,27 (s, 2H), 2,43 (s, 3H): LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 453 (MH⁺).

VI-34: N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,53 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,90 (d, 2H, J= 9 Hz), 7,80 (s, 2H), 7,30 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,03 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,21 (s, 3H): LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 488 (MH⁺).

VI-35: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d₆): 9,47 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,94 (d a, 1H, J= 6,9 Hz), 7,69 (d, 2H, J= 9 Hz), 7,33 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 1,28 (s, 9H): LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 416 (MH⁺).

VI-36: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO-d6): 9,35 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,86 (bdd, 1H, J= 8,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,33 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,21 (s a, 2H), 7,12 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,22 (s, 9H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 430 (MH⁺).

VI-37: N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO-d6): 8,28 (s a, 2H), 8,05 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,86 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,75 (d a, 1H), 7,64 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,33 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,01 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 460 (MH⁺).

VI-38: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO-d6): 9,78 (s, 1H), 8,36 (bdd, 1H, J= 9 Hz), 8,21 (d a, 1H, J= 2,1 Hz), 8,10 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,89 (d a, 1H, J= 6,9 Hz), 7,62 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 2H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 463 (MH⁺).

VI-39: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO-d6): 9,74 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,38 (d a, 1H, J= 8,7 Hz), 8,17 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,61 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,25 (s, 2H), 7,18 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,09 (s, 1H), 2,50 (s, 3H); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 477 (MH⁺).

VI-40: N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO-d6): 9,74 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,38 (d a, 1H, J= 9 Hz), 8,17 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,04 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,21 (s, 1H); LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 507 (MH⁺).

30

VI-41: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorofenil)-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 463 (MH⁺).

35 VI-42: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO-d6): 9,66 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 8,15 (bdd, 1H, J= 2,7 Hz), 8,00 (bdd, 1H, J= 1,5 y 9,0 Hz), 7,91 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 7,47 (s, 2H), 7,41 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,32 (d, 2H, J= 8,7 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 478 (M⁺).

IX-21: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 91 %; MS (m/e): 460 (MH⁺).

45 VI-43: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

^1H RMN (DMSO-d6): 9,57 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 8,09 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,00 (dd, 1H, J= 2,7 y 8,7 Hz), 7,66 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,44 (s, 2H), 7,36 (m, 3H), 1,22 (s, 9H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 451 (MH⁺).

50 VI-44: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

LCMS: pureza: 87%; MS (m/e): 497 (MH⁺).

III-62: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO-d6): 9,53 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 8,02 (s a, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,69 (bdd, 1H, J= 9,3 Hz), 7,47-7,31 (m, 9H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J= 9 Hz); LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 450 (M⁺).

60 III-63: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

^1H RMN (DMSO-d6): 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,70 (d a, 1H, J= 8,7 Hz), 7,46-7,14 (m, 10 H), 5,19 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 465 (MH⁺).

65

III-64: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,65 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 8,10 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,02 (dd, 1H, J= 2,7 y 9 Hz), 7,81 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,70 (dd, 1H, J= 2,7 y 9 Hz), 7,39 (m, 8H), 7,19 (d, 2H, J= 9 Hz), 5,20 (s, 2H); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 485 (MH^+).

III-65: N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,37 (s, 2H), 8,08 (s a, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d a, 1H, J= 8,7 Hz), 7,37 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 495 (MH^+).

VI-45: N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 10,25 (s, 2H), 8,25 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,79 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J= 1,8 y 8,7 Hz), 7,45 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, J= 6,9 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 467 (MH^+).

RIX-22: N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,53 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 8,10 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,03 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,87 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,70 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,32 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 1,20 (d, 6H, J= 6,6 Hz); LCMS: pureza: 95%; MS (m/e): 467 (MH^+).

I-8: N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(4-cianometilenoofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,71 (s a, 2H), 8,11 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,95 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,82 (dd, 1H, J= 2,1 y 8,4 Hz), 7,71 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,40 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,36 (s, 2H), 7,03 (d, 2H, J= 9,3 Hz), 5,25 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, J= 6,9 Hz); LCMS: pureza: 99%; MS (m/e): 457 (MH^+).

N4-(4-Aminosulfonilmetilenoofenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): 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^+).

VI-46: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenoofenil)-2,4-pirimidindiamina

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): 10,26 (s a, 2H), 8,24 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d a, 1H, J= 8,1 Hz), 7,60 (d, 2H, J= 9 Hz), 7,34 (s a, 2H), 7,25 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,04 (d, 2H, J= 9 Hz), 4,75 (q, 2H, J= 8,7 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 472 (MH^+).

VI-47: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenoofenil)-2,4-pirimidindiamina

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): 10,20 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,62 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,34 (s a, 2H), 7,03 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 4,75 (q, 2H, J= 9 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 458 (MH^+).

VI-48: N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenoofenil)-2,4-pirimidindiamina

45 ^1H RMN (DMSO- d_6): 10,23 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 8,10 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,87 (dd, 1H, J= 2,4 y 9 Hz), 7,62 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,54 (s a, 2H), 7,47 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,05 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 4,75 (q, 2H, J= 6 Hz); LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 492 (M^+).

V-16: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianoetileno-benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

50 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,423 (s, 2H), 8,305 (s, 1H), 8,096-8,070 (m, 2H), 7,938-7,903 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,846-7,818 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,670-7,634 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,233-7,217 (m, 3H), 7,154-7,127 (d, J=8,1Hz, 1H), 3,238-3,192 (t, 2H), 2,974-2,928 (t, 3H), 2,065 (s, 3H), LCMS: 482,90 (MH^+).

IX-45: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(4R)-1-(2-cianoacetil)-pirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

55 ^1H RMN (DMSO- d_6): 9,324 (s, 1H), 8,540 (s, 1H), 7,904-7,891 (d, J=3,9Hz, 1H), 7,670-7,650 (d, J=6Hz, 1H), 7,579-7,557 (d, J=6,6Hz, 1H), 7,185 (s, 1H), 7,158 (s, 1H), 4,673 (s a, 1H), 3,705 (s a, 1H), 3,552-3,457 (m, 2H), 3,371-3,355 (m, 1H), 2,186 (s a, 1H), 2,032-1,979 (m, 1H), LCMS: 434,42 (MH^+).

60

VI-113: N2,N4-Bis-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): 9,75 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,11 (d, 2H, J= 7,2Hz), 7,94 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,27 (s, 2H): LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 440 (MH⁺).

5

VI-114: N2,N4-Bis-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): 9,61 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,23 (d, 2H, J= 2,1 Hz), 8,11 (d, 2H, J= 1,8Hz), 8,02 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,31 (d, 1H, J= 8,4Hz), 7,24 (s, 2H), 7,21 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 2,55 (s, 6H): LCMS: pureza: 89%; MS (m/e): 468 (MH⁺).

10

VI-115: N2,N4-Bis-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): 9,86 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J= 2,7Hz), 8,28 (d, 1H, J= 3,0Hz), 8,24 (d, 1H, J= 2,7Hz), 8,20 (d, 1H, J= 3,6Hz), 8,01 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J= 8,7Hz), 7,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H): LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 508 (MH⁺).

15

IX-17: N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

20

LCMS: pureza: 94%; MS (m/e): 537 (MH⁺).

IX-18: N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

25

LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 537 (MH⁺).

VI-116: N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

30

LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 523 (MH⁺).

IX-19: N4-(3-cianometileno-1H-indol-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(1-metil-4-aminopiperidin)sulfonil-4-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina

35

LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 549 (MH⁺).

I-78: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina.

¹H RMN (DMSO-d6): 8,10 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,88 (s, 2H): LCMS: pureza: 96%; MS (m/e): 442 (MH⁺).

40

I-79: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

45

¹H RMN (DMSO-d6): 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,50 (d, 2H, J= 8,7Hz), 7,17 (m, 3H), 3,88 (s, 2H): LCMS: pureza: 91%; MS (m/e): 456 (MH⁺).

I-80: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoroN4-[3-metil-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): 8,11 (d, 1H, J= 3,6Hz), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=6,6Hz), 7,58 (s, 2H), 7,35 (d, 2H, J= 9,0Hz), 7,26 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,19 (s, 3H): LCMS: pureza: 92%; MS (m/e): 456 (MH⁺).

50

I-81: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoroN4-[3-metil-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,23 (m, 5H), 3,90 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,18 (s, 3H): LCMS: pureza: 98%; MS (m/e): 470 (MH⁺).

55

I-82: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): 8,17 (d, 1H, J= 3,6Hz), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J= 5,4Hz), 7,85 (d, 1H, J= 8,7Hz), 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,26 (s, 1H), 3,97 (s, 2H): LCMS: pureza: 97%; MS (m/e): 476 (MH⁺).

60

I-83: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): 8,13 (d, 1H, J= 3,3), 7,89 (d, 1H, J= 2,1) 7,85 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J= 9,0Hz), 7,21 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,49 s, 3H): LCMS: pureza: 90%; MS (m/e): 490 (MH⁺).

65

I-84: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoroN4-[3-metoxi-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): 9,55 (s, 1H), .50 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,11 (s, 1H) 7,98 (d, 1H, J= 7,2Hz), 7,81 (d, 1H, J= 8,4Hz), 7,53 (d, 1H, J= 9,3Hz), 7,41 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,78 (s, 3H): LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 472 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d6): 9,55 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,08 (t, 3H, J= 2,4) 7,92 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,81 (d, 1H, J= 8,7Hz), 7,53 (d, 1H, J= 9,6Hz), 7,41 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, J= 7,8Hz), 3,96 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,49 (s, 3H): LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 486 (MH⁺).

I-86: N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

¹H RMN (DMSO-d6): 8,12 (s, 2H), 7,94 (d, 2H, J= 8,7Hz), 7,86 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 7,31 (d, 2H, J=9,0Hz), 7,28 (d, 3H, J= 8,4Hz), 3,60 (s, 2H), 3,17(s, 3H), 2,49(s, 3H): LCMS: pureza: 93%; MS (m/e): 471 (MH⁺).

I-87: N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina

Ejemplo 41

Ensayo de la línea de linfocitos B Ramos estimulados con IL-4

Los linfocitos B estimulados con la citoquina Interleuquina-4 (IL-4) activan la ruta JAK/Stat mediante la fosforilación de las quinasas de la familia JAK, JAK-1 y JAK-3, que a su vez fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-6. Uno de los genes regulados en exceso mediante el Stat-6 activado es el receptor de IgE de baja afinidad, CD23. Para estudiar el efecto de los inhibidores sobre las quinasas de la familia JAK, los linfocitos B Ramos se estimulan con IL-4 humana.

La línea de linfocitos B Ramos se adquirió de la ATCC (ATCC n.º de catálogo CRL-1596). Las células se cultivaron en RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, n.º de catálogo 10-040-CM) con suero de feto bovino al 10 % (FBS), térmicamente inactivado (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, n.º de catálogo 12106-500M) de acuerdo con el protocolo de propagación de la ATCC. Se mantuvieron las células a una densidad de $3,5 \times 10^5$. El día antes del experimento, los linfocitos B ramos se diluyeron a $3,5 \times 10^5$ células/ml para asegurar que estaban en una fase logarítmica.

Las células se centrifugaron y se suspendieron en RPMI con suero al 5%. Se utilizaron 5×10^4 células por punto en una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos. Las células se preincubaron con compuesto o DMSO (Sigma-Aldrich, San Luis, MO, n.º de catálogo D2650) como vehículo control durante 1 hora en una incubadora a 37°C. A continuación las células se estimularon con IL-4 (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, n.º de catálogo 200-04) para una concentración final de 50 unidades/ml durante 20-24 horas. A continuación se centrifugaron las células y se tiñeron con PE dirigido contra CD23 (BD Pharmingen, San Diego, CA, n.º de catálogo 555711) y se analizaron mediante FACS. Se llevó a cabo la detección utilizando el citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido de Becton Dickinson Biosciences de San Jose, California. Las CI_{50} calculadas basadas en los resultados de este ensayo se proporcionan en la TABLA XII.

Ejemplo 42

Ensayo de proliferación de linfocitos T primarios humanos estimulados con IL-2

Los linfocitos T primarios humanos derivados de sangre periférica y preactivados mediante estimulación del receptor de linfocitos T y CD28, proliferan *in vitro* en respuesta a la citoquina Interleuquina-2 (IL-2). Esta respuesta proliferativa depende de la activación de las tirosina quinasas JAK-1 y JAK-3, que fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-5.

Los linfocitos T primarios humanos se prepararon como sigue. Se obtuvo sangre completa de un voluntario sano, se mezcló 1:1 con PBS, se distribuyó en capas sobre Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, n.º de catálogo 17-1440-03) en una relación 2:1 de sangre/PBS:ficoll y se centrifugó durante 30 min a 4°C a 1750 rpm. Se recuperaron los linfocitos en la interfase suero:ficoll y se lavaron dos veces con 5 volúmenes de PBS. Las células se volvieron a suspender en medio de Yssel (Gemini Bio-products, Woodland, CA, n.º de catálogo 400-103) que contiene 40 U/ml de IL-2 recombinante (R and D Systems, Mineápolis, MN), MN, n.º de catálogo 202-IL (20 µg)) y se sembraron en un matraz prerrevestido con 1 g/ml de anticuerpo dirigido contra CD3 (BD Pharmingen, San Diego, CA, n.º de catálogo 555336) y 5 g/ml de anticuerpo dirigido contra CD-28 (Immunotech, Beckman Coulter de Brea California, n.º de catálogo IM1376). Los linfocitos T primarios se estimularon durante 3-4 días, a continuación se transfirieron a un matraz reciente y se mantuvieron en RPMI con FBS al 10% y 40 U/ml de IL-2.

Los linfocitos T primarios se lavaron dos veces con PBS para eliminar la IL-2 y se volvieron a suspender en medio de Yssel a 2×10^6 células/ml. 50 µl de suspensión de células que contenían 80 U/ml de IL-2 se añadieron a cada

pocillo de una placa negra de 96 pocillo de fondo plano. Para el control sin estimular, se omitió IL-2 de la última columna sobre la placa. Los compuestos se diluyeron en serie en dimetil sulfóxido (DMSO, 99,7% pureza, se ensayó el cultivo de células, Sigma-Aldrich, San Luis, MO, n.º de catálogo D2650) de 5 mM en diluciones de 3 veces, y a continuación se diluyó 1:250 en medio de Yssel. Se añadieron 50 µl de 2X compuesto por pocillo por duplicado y se dejó que las células proliferaran durante 72 horas a 37°C.

Se midió la proliferación utilizando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega), que determina el número de células viables en cultivo basándose en la cuantificación de ATP presente, que es un indicador de células metabólicamente activas. El sustrato se descongeló y se dejó llegar a temperatura ambiente.

Tras la mezcla del reactivo Cell Titer-Glo y el diluyente juntos, se añadieron 100 µl a cada pocillo. Se mezclaron las placas en un agitador orbital durante dos minutos para inducir la lisis y se incubaron a temperatura ambiente durante diez minutos más para permitir que se equilibrara la señal. Se llevó a cabo la detección utilizando un contador multietiqueta Victor2 1420 de Wallac adquirido de Perkin Elmer, Shelton, CT. Las CI_{50} calculadas basadas en los resultados de este ensayo se proporcionan en la TABLA XII.

Ejemplo 43

Línea A549 epitelial estimulada con IFN

Las células A549 epiteliales de pulmón regulan en exceso la expresión superficial de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una variedad de diferentes estímulos. Por lo tanto, usando la expresión de ICAM-1 como lectura, los efectos de los compuestos sobre diferentes rutas de señalización se pueden evaluar en el mismo tipo de célula. IFN regula en exceso ICAM-1 mediante la activación de la ruta JAK/Stat. En este ejemplo, se evaluó la regulación en exceso de ICAM-1 por IFN.

La línea de células A549 de carcinoma epitelial de pulmón originada procedía de la American Type Culture Collection. El cultivo rutinario fue con medio F12K (Mediatech Inc., Lenexa, KS, n.º de catálogo 10-025-CV) con suero de feto bovino al 10%, 100 U.I. de penicilina y 100 ng/ml de estreptomina (medio F12K completo). Se incubaron las células en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5% a 37°C. Antes de usar en el ensayo, se lavaron las células A549 con PBS y se tripsinizaron (Mediatech Inc., n.º de catálogo 25-052-CI) para elevar las células. Se neutralizó la suspensión de células tripsinizadas con medio F12K completo y se centrifugó para aglomerar las células. El aglomerado celular se volvió a suspender en medio F12K completo a una concentración de $2,0 \times 10^5$ /ml. se sembraron las células a 20.000 por pocillo, en un volumen total de 100 µl, en una placa de cultivo de tejido de fondo plano y se dejó que se adhirieran durante la noche.

En el día dos, las células A549 se preincubaron con un compuesto de ensayo de pirimidinadiazina 2,4-sustituida o DMSO (control) (Sigma-Aldrich, San Luis, MO, n.º de catálogo D2650) durante 1 hora. A continuación se estimularon las células con IFN (75 ng/ml) (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, Cat. n.º de catálogo 300-02) y se las dejó incubar durante 24 horas. El intervalo de la dosis del compuesto de ensayo final era de 30 µM a 14 nM en 200 µL de medio F12K que contenía FBS al 5%, DMSO al 0,3%.

En el día 3, se retiró el medio celular y se lavaron las células con 200 µl de PBS (solución salina tamponada con fosfato). Cada pocillo se tripsinizó para disociar las células, a continuación se neutralizó mediante la adición de 200 µl de medio F12K completo. Se aglomeraron las células y se tiñeron con un anticuerpo de ratón conjugado con APC dirigido contra ICAM-1 humano (CD54) (BD Pharmingen, San Diego, CA, n.º de catálogo 559771) durante 20 minutos a 4°C. Se lavaron las células con tampón FACS frío en hielo (PBS + FBS al 2%) y se analizó la expresión superficial de ICAM-1 mediante citometría de flujo. Se llevó a cabo la detección utilizando el citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido de BD Biosciences de San Jose, California. Los eventos se clasificaron para la dispersión en vivo y se calculó la media geométrica (Becton-Dickinson Cell Quest software versión 3.3, Franklin Lakes, NJ). Se representaron geoméricamente las medias geométricas frente a la concentración de compuesto para generar una curva de respuesta a la dosis. Las CI_{50} calculadas basadas en los resultados de este ensayo se proporcionan en la TABLA XII.

Ejemplo 44

Ensayo FACS U937 IFN ICAM1

Las células U937 monocíticas humanas regulan en exceso la expresión superficial de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una variedad de estímulos diferentes. Por lo tanto, usando la expresión de ICAM-1 como lectura, los efectos de los compuestos sobre diferentes rutas de señalización se pueden evaluar en el mismo tipo de célula. IFN regula en exceso ICAM-1 mediante la activación de la ruta JAK/Stat. En este ejemplo, se evaluó la regulación en exceso de ICAM-1 por IFN.

Se obtuvo la línea de células U937 monocíticas humanas de la ATCC de Rockville Maryland, número de catálogo CRL-1593.2 y se cultivó en medio RPMI-1640 que contenía FCS al 10% (v/v). Se hicieron crecer las células U937 en

RPMI al 10%. A continuación se sembraron en placas las células a una concentración de 100.000 células por 160 µl en placas de 96 pocillos de fondo plano. A continuación se diluyeron los compuestos de ensayo del siguiente modo: se diluyeron 10 mM del compuesto de ensayo 1:5 en DMSO (3µl 10 mM de compuesto de ensayo en 12 µl de DMSO), seguido por una dilución en serie 1:3 del compuesto de ensayo en (6 µl de compuesto de ensayo diluido en serie en 12 µl de DMSO para dar diluciones de 3 veces). A continuación se transfirieron 4 µl del compuesto de ensayo a 76 µl de RPMI al 10% en una solución 10X (100 µM de compuesto de ensayo, DMSO al 5%). Para los pocillos del control, se diluyeron 4 µl de DMSO en 76 µl de RPMI al 10%.

Se llevó a cabo el ensayo por duplicado con 8 puntos (8 concentraciones con dilución de 3 veces desde 10 l) y con 4 pocillo únicamente de DMSO (pocillos del control) en condiciones estimuladas y 4 pocillo únicamente de DMSO en condiciones sin estimular.

La placa de compuesto diluido se mezcló 2X utilizando un multimek (Beckman Coulter de Brea, California) y a continuación, 20 µl de los compuestos diluidos se transfirieron a la placa de 96 pocillos que contenía 160 µl de células, que se mezclaron a continuación de nuevo dos veces a velocidades bajas. Las células y los compuestos se preincubaron a continuación durante 30 minutos a 37°C con CO₂ al 5%.

Se preparó la mezcla de estimulación 10X preparando una solución de 100 ng/ml de IFN humano en RPMI al 10%. Las células y el compuesto se estimularon a continuación con 20 µl de una mezcla de estimulación de IFN para dar una concentración final de 10 ng/ml de IFN, compuesto de ensayo 10 µM, y DMSO al 0,5%. Las células se mantuvieron en condiciones para la estimulación durante 18-24 horas a 37°C con CO₂ al 5%.

Se transfirieron las células a una placa de 96 pocillos de fondo redondo para la tinción y a continuación se mantuvieron en hielo para la duración del procedimiento de tinción. Las células se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 minutos 4°C, tras lo cual se retiró el sobrenadante. Tras la retirada del sobrenadante, se añadió 1 µl de anticuerpo de ratón conjugado con APC dirigido contra ICAM-1 por 100 µl de tampón FACS. A continuación se incubaron las células en hielo en la oscuridad durante 30 minutos. Tras la incubación, se añadieron 150 µl de tampón FACS y se centrifugaron las células a 1000 rpm durante 5 minutos a 4°C, tras lo cual se retiró el sobrenadante. Tras la retirada del sobrenadante, se añadieron 200 µl de tampón FACS y se volvieron a suspender las células. Tras la suspensión, se centrifugaron las células a 1000 rpm durante 5 min a 4°C. A continuación se retiró el sobrenadante antes de la resuspensión de las células en 150 µl de tampón FACS.

Se llevó a cabo la detección utilizando el citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido de BD Biosciences de San Jose, California. Se clasificaron las células vivas según la dispersión en vivo y se midió la media geométrica de ICAM-APC (Becton-Dickinson CellQuest software versión 3.3, Franklin Lakes, NJ). Se analizaron el % de células vivas y la expresión de ICAM-1. Se llevaron a cabo los ensayos de los compuestos de ensayo en paralelo con un compuesto del control de actividad conocida. La CE₅₀ para el compuesto del control es normalmente 40-100 nM. Las CI₅₀ calculadas basadas en los resultados de este ensayo se proporcionan en la TABLA XII.

TABLA XII

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
I-1	0,36551	9,89222	18,4509	35,3335
I-2	0,53194			
I-3	0,10738	0,98708	9999	
I-4	0,04905	0,17843	4,85721	
I-5	1,64619		29,901	
I-6	0,52212		20,9805	9999
I-7	0,12002	0,50172		
I-8	0,0587	0,1743	9999	0,41
I-9	0,23306	0,48494	15,6334	0,78723
I-10	0,02551	0,09568	6,54622	0,26124
I-11	0,02333	0,03929	17,6237	0,3294
I-12	0,03694	0,05968	3,19514	0,22195
I-13	0,00627	0,00505	1,34069	0,0435
I-14	0,01296	0,01149	0,61167	0,04176
I-15	0,30896	1,18318		4,96519
I-16	0,12424	0,4356	7777	
I-17	0,0487	0,04318	2,34513	0,36534
I-18	0,28251	1,48925	8888	2505,23
I-19	0,50856	1,04177	24,8675	10,0825
I-20	0,03672	0,06619	6,53867	0,33882
I-21	0,09302	0,25767	22,7159	0,8223
I-22	0,23636	0,94439	14,3679	4,43304
I-23	0,03013	0,08823	9999	0,45476
I-24	0,05422	0,29639	9999	1,04466

ES 2 651 349 T3

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
I-25	0,05582	1,6129	25,3098	8888
I-26	0,03781	0,40073	4,23449	0,42446
I-27	0,06186	0,91443	3,48033	0,53438
I-28	0,06454	0,5598	7777	1,89233
I-29	0,1196	0,50183		
I-30	5,43333	3,57085		
I-31	4,62505			
I-32	0,16136	2,78095	5,49713	1,96749
I-33	0,0965	0,1705	8888	0,89708
I-34	0,06229	0,80566	7777	1,05493
I-35	0,04696	1,1331	8,58425	1,82151
I-36	8,80466	9999		
I-37	0,49851	3,68499		5,73717
I-38	6,44228			
I-39	0,84081			9,32297
I-40	0,30838		31,0382	3345,23
I-41	0,03738		10,15	
I-42	0,02408		8888	
I-43	0,01826	0,18317	36,6502	0,77073
I-44	0,05316	0,34166	9999	5,06833
I-45	0,1036	0,83377	17,0422	3,63512
I-46	0,11322	0,40872	9999	0,75129
I-47	0,12011	0,55068		0,75908
I-48	1,40357			
I-49	2,31794	5,55983		
I-50	0,37337			25,1264
I-51	0,26268	2,11715		32,1941
I-52	0,15228	5,30087	9999	68,6571
I-53	0,23595			12,2055
I-54	0,27682			7,15982
I-55	9999			
I-56	0,10355	0,2618	4,97271	0,42424
I-57	0,02161	0,05314	9999	0,13971
I-58	0,00505	0,01925	0,73026	0,06599
I-59	0,00655	0,02487	0,94741	0,05766
I-60	0,10288	2,17439	7,89243	0,84765
I-61	0,04586	0,12299	8888	0,42748
I-62	0,10056	0,37599	3,52859	0,73487
I-63	0,16924	1,31421	34,3138	0,69103
I-64	0,11281	1,87772	5,16607	1,15237
I-65	0,09651	0,04731	8888	0,31629
I-66	0,10306	0,28704	9999	0,68933
I-67	0,03322	0,15663	4,61611	0,23869
I-68	0,18704	0,48243	4,96049	0,91274
I-69	0,11784	1,02837	5,64408	5000,08
I-70	0,06138	0,57305	3,43038	0,384
I-71	0,06178	0,13591	3,26769	0,32803
I-72	0,05239	0,30295	3,30881	0,57377
I-73	0,11976	0,7281	5,55843	1,06264
I-74	0,24475	1,49815	10,7945	1,75731
I-75	0,19865	3,3	7777	3,1
I-76	0,10102	0,19585	5,13601	1,12224
I-77	0,14716	1,61795		
I-78	0,6349	1,2051		
I-79	0,4606	1,0611		
I-80	0,3649	0,4697		
I-81	0,3597	0,9566		
I-82	0,2439	1,3819		
I-83	0,158	1,7561	14,9	
I-84	1,4005			
I-85	0,7913			
I-86	0,9162			

ES 2 651 349 T3

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
I-87	1,0381			
I-88	1,07518			
I-89	5,49992		9999	
I-90	0,40109	2,19063		6,16341
I-91	2,03142			
I-92	0,16624	0,54302	9999	15,59
I-93	0,26489	1,17393	23,774	11,0701
I-94	0,34492	0,56287		5,66845
I-95	0,11825	0,32508	9999	6,3
I-96	0,13177	0,77151	40,8692	3,30063
I-97	0,21244	0,86883	31,0729	27,4081
I-98	0,29451		37,2587	10,9783
I-99	0,06863	0,14752	9999	3,77549
I-100	0,38027		9999	6670,09
I-101	0,32832		51,1576	36,6028
I-102	0,21893	0,21079	43,7663	15,5943
I-103	1,24843		9999	
I-104	1,42542		9999	
I-105	1,1675		9999	
I-106	2,95316			
I-107	1,51103			
I-108	0,14545	0,14758	9999	3,97385
I-109	0,30527	0,20336	25,9633	9,93933
I-110	0,35788	0,25307	20,584	3,92933
I-111	0,89035		9999	
I-112	2,36464		9999	
I-113	0,16466	1,6854	9999	13,5121
I-114	0,44754	6,70638	9999	9999
I-115	0,79259		7777	
I-116	0,27394	0,97166	9999	4455,33
I-117	0,35266	0,30095	36,4268	14,5685
I-118	0,292	0,55723		2,42563
I-119	0,21095	2,43898	9,67128	11,8985
I-120	0,20071	0,27964	19,9754	4,45634
I-121	0,18382	0,63384	14,5419	2,98512
I-122	0,29151	3,5	9999	15,6681
I-123	0,15927	0,22497	12,8283	2,2221
I-124	0,10241	0,34199	10,373	1,33026
I-125	0,53802			
I-126	0,35476	0,60989		7,20132
I-127	0,2333	0,50965		2,5105
I-128	0,87135			
I-129	0,61228			
I-130	0,60114	1,73251		
I-131	0,26226	3,78086		2,99277
I-132	0,35129	0,46431		2,71959
I-133	0,23656	1,34872		9999
I-134	0,17762	0,50998	9999	3,23999
I-135	0,11208	0,10418	3,24251	1,82933
I-136	0,13205	0,19642	8,11382	1,64002
I-137	0,38672	1,09918	9999	29,5795
I-138	0,4607	0,22286	91,4861	9,46799
I-139	0,37466	0,24038	11,5578	3,26019
I-140	0,38751			
I-141	0,1625	0,66903	15,6032	
I-142	0,15485	0,85438	9999	
I-143	1,19256			
I-144	1,00541			
I-145	0,54156	0,3493		
I-146	0,36436		7777	9999
I-147	0,07985	0,17442	7777	9999
I-148	0,06117	0,24003	9999	9999

ES 2 651 349 T3

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
I-149	0,1613	0,19724		14,7293
I-150	0,06569	0,06806	7777	10,5387
I-151	0,06185	0,07829	9999	8888
I-152	0,30174	1,5412		
I-153	0,11405	0,33375	9999	
I-154	0,27631	0,9925	9999	
I-155	0,11775	0,09932	9999	65,0584
I-156	0,06549	0,14151	9999	2,62254
I-157	0,24574	1,8906		9999
I-158	0,2967	0,44535		1,38012
I-159	0,33805	0,53944		1,63449
I-160	0,13042	0,2484		0,92282
I-161	0,31398			2,41123
I-162	0,05105	0,13566	9999	0,59381
I-163	0,17656	0,4391		1,40511
I-164	9999			
I-165	0,24517	0,44644		1,63555
I-166	0,61646			
I-167	0,14175		7777	
I-168	0,15437	1,17511	9999	
I-169	0,0546	0,1373		8888
I-170	0,4507			
I-171	0,11717	0,41497		
I-172	0,04734	0,2771	38,674	1,09663
I-173	0,11513	0,907	9999	15,5343
I-174	0,11681	1,23383	8888	
I-175	0,14696	3,0806	9999	
I-176	0,25875	1,69038		
I-177	8888	0,5		
I-178	0,0235	0,0293		0,11756
I-179	0,02427	0,01178		0,11711
I-180	0,0624	0,02868		0,4558
I-181	0,01301			
I-182	0,18961	1,12876		8888
I-183	0,24913	1,83159		2,27747
I-184	0,48571	2,57372		6,62465
I-185	0,29773			9999
I-186	0,18828	1,08437		3,53394
I-187	2,91228			
I-188	0,0427	0,0642	15,0825	0,50022
I-189	0,13708	0,14331	6,74171	0,50811
I-190	0,14533	0,24207	9,30992	1,5006
I-191	0,13487	0,29228		0,79644
I-192	0,13748	0,15499		0,97787
I-193	0,03822	0,05562	9999	
I-194	0,02858	0,09935	5,02722	
I-195	0,08263	0,12705	9999	9999
I-196	0,12446	0,13926	9999	0,75397
I-197	0,13477	0,32885		1,2782
I-198	0,10154	0,46016	9999	0,80536
I-199	0,23967	3,02692		2,68752
I-200	9999			
I-201	9999			
I-202	3,075			
I-203	0,26472	0,68359	5,77164	3,1332
I-204	0,25571	1,6463		3,92821
I-205	0,31543	1,8632	9,4856	3341,09
I-206	0,72572			
I-207	8888			
I-208	1,39961			
I-209	0,58003	4,46766	2,96679	9999
I-210	0,86614			

ES 2 651 349 T3

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
I-211	1,05253			
I-212	0,75778			
I-213	11,4811			
I-214	0,14442	1,32831		1,30455
I-215	0,97626			
I-216	0,20482	0,49337		1,56836
I-217	0,02498	0,21692	36,591	0,4785
I-218	0,07262	0,11588	3,26785	0,43399
I-219	0,03162	0,12305	7,16246	0,58776
I-220	0,12138	1,06662	7777	8888
I-221	0,34372	2,68161		4,43571
I-222	0,03308	0,58244	9999	0,84
I-223	0,08803	0,62525	9,08836	1,20989
I-224	0,03615	0,19417	11,324	0,4936
I-225	0,69987			
I-226	0,49797			
I-227	1,48242			
I-228	3,80514			
I-229	3,75639			
I-230	0,08426	0,06925	10,477	0,46548
I-231	0,09468	0,29003	9999	8,40421
I-232	1,42979			
I-233	0,14834	0,37693	9999	1,74874
I-234	0,10247	1,00762	8,15676	2,01923
I-235	0,17818	0,4695	9999	2,55555
I-236	1,98037			
I-237	0,14699	2,04005	9999	3,57746
I-238	0,16477	0,45567	9999	1,12717
I-239	0,23965		9999	7,05758
I-240	0,20499	5,25922		8888
I-241	0,26564	0,44243		2,87423
I-242	0,52009			
I-243	0,91747			
I-244	0,28501	1,40668	14,7078	3,11959
I-245	0,20153	1,74332	16,6871	4,1888
I-246	0,10624	0,18232	8,87569	0,87257
I-247	0,225	0,1187	11,115	1,0767
I-248	0,38838	0,13774		2,65851
I-249	0,51223			11,0003
I-250	0,67255			
I-251	0,16719	0,15516	34,8518	1,09204
I-252	0,0906	0,55777	74,2104	2,46619
I-253	0,12662	2,56423		
I-254	0,15452	1,91498	8,95614	1,82459
I-255	0,25614	2,86397	39,3342	5,52062
I-256	0,28206	38,2034	9999	15,9307
I-257	0,14527	0,10222	3,07682	0,95888
I-258	0,02798	0,05539	9999	0,3241
I-259	0,02793	0,06575	7,50745	0,3147
I-260	0,09477	0,22271	8,44012	0,98515
I-261	5031,28			
I-262	0,07832	0,16396	3,67509	1,04486
I-263	0,12368	0,06443		0,66548
I-264	0,59917			14,9995
I-265	0,04232	0,0397	4,08382	0,41479
I-266	0,08513	0,20071	9999	0,824
I-267	0,32828	2,01965		5,06578
I-268	0,06074	0,13983	5,0785	0,21895
I-269	0,91657			
I-270	0,77962			
I-271	9999			
I-272	0,78775			

ES 2 651 349 T3

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
I-273	0,47773	0,19296	12,8791	5,10428
I-274	1,17189			
I-275	0,22313	0,57744	9999	1,9
I-276	0,13508	0,10582	8,0902	0,8217
I-277	0,15065	0,09153	6,91127	1,47355
I-278	0,19343	0,41215	11,0338	2,26901
I-279	0,12274	0,16744	9999	0,9178
I-280	0,14472	0,9783		1,45628
I-281	0,09321	0,09036	9999	0,97459
I-282	0,33926	0,69745		3,10495
I-283	0,51821	0,3617		2,94063
I-284	0,13587	0,42105		1,54787
I-285	0,13257	0,31358		1,485
II-1	0,18176	1,13989		8,32597
II-2	0,24439	1,51926		4,59317
II-3	0,08404	0,91766	11,921	6,50431
II-4	0,31643	2,37109		3,51083
II-5	2,20619			
II-6	0,11067	1,2178		6,38785
II-7	0,14372	0,52156		1,62567
II-8	0,03878	0,56414	9999	
II-9	0,23159	1,31747		2,7171
II-10	0,36923	0,8756		1,39632
II-11	0,10669	0,19762		0,91162
II-12	0,05626	0,40891	5,52004	1,19102
II-13	0,32334			
II-14	0,04685	0,57852		
II-15	0,98189	1,10065		
II-16	18,3048	3,71528		
II-17	21,2024	8,20964		
II-18	2,04279	3,30797		
II-19	0,39546	8888		9999
II-20	0,42846	0,96892		11,5294
II-21	0,69755	1,76163		41,7481
II-22	0,85847	7,48812		
III-1	0,15102	0,54475		1,11685
III-2	0,22374	3,43534		6,71592
III-3	0,53624			
III-4	0,01872	0,17102	8,36734	1,71666
III-5	4,9773		9999	
III-6	0,78109		30,674	
III-7	0,0851	0,19544	12,3228	1,08953
III-8	0,13823	0,92083	14,4636	2,2522
III-9	0,21457	1,80396	23,6063	6,98319
III-10	0,22461	0,92188	9999	3,52348
III-11	0,0642	0,04604	2,24405	0,16825
III-12	0,07001	0,10746	3,51838	0,32092
III-13	0,2953	0,70092		
III-14	0,13985	0,05263	3,60147	0,58483
III-15	0,07596	0,10691	4,65521	0,55294
III-16	0,2733	0,34222	7,23576	1,79675
III-17	0,05674	0,1974		0,78205
III-18	0,03659	0,13567		0,54387
III-19	0,07229	0,17392	21,8899	0,05559
III-20	0,04299	0,76298	6,63588	3,33323
III-21	0,0303	0,11378		0,33867
III-22	0,04545	0,07611	8888	0,44428
III-23	0,39727			
III-24	0,25751	1,62056		
III-25	0,27162	1,25963		
III-26	0,16196	0,58276		
III-27	0,05834	0,11898	7777	0,25737

ES 2 651 349 T3

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
III-28	3,74795	17,4221		
III-29	3,63333	12,3622	9999	
III-30	0,06455	0,31911		9999
III-31	0,09536	0,32762		1,70465
III-32	4,40366	3,31651	9999	
III-33	1,68071	0,85213		
III-34	0,47276	0,38085		
III-35	1,0814			
III-36	0,3944	0,3819		
III-37	0,2997			0,834
III-38	0,1976	1,127		
III-39	0,1171	0,1297	4,15	1,435
III-40	0,1341	0,2286		1,116
III-41	1,0134			
III-42	0,2936	0,6406		
III-43	0,2705	0,8975		
III-44	1,43012			
III-45	0,29277	0,38431		
III-46	0,21144	1,05234		
III-47	0,21084	0,36642		9999
III-48	0,20373	0,21773		9999
III-49	0,17801			
III-50	0,30572	1,96867		
III-51	1,00749			
III-52	0,18299	1,20459		
III-53	0,0977	0,28629		1,13155
III-54	0,13522	0,13989	9999	1,59326
III-55	0,14436	0,97312		
III-56	0,19581	0,49929		
III-57	0,05356	0,16996	55,5368	0,83776
III-58	0,15671	1,25684		
III-59	0,14965	0,45792		
III-60	0,13462	0,17751	25,5295	1,01469
III-61	0,25873	1,08295		
III-62	0,1715	0,699		
III-63	0,3153	1,8768		
III-64	0,4473	5,9565		
III-65	0,209	0,9359		
III-66	0,14152	1,15034		0,96668
III-67	0,34745			3,05467
III-68	3,23069			
III-69	3,31825			
III-70	0,06446	0,16921	9999	1,64984
III-71	0,09785	0,36848	8,25586	1,70255
III-72	1,95167			
III-73	0,13087	0,43435		
III-74	0,09524	0,17541	9999	0,93514
III-75	0,16969	0,22009	10,0944	1,77125
III-76	0,1042	0,1348		0,447
III-77	0,1774	0,2095		0,681
III-78	0,2754	0,2041	7777	22,9
III-79	0,16853	0,96749		
III-80	3,15582	0,84435		
III-81	0,18003	0,20392	48,3461	3,42825
III-82	0,12695	0,15998	24,1674	2,27381
III-83	0,09874	0,09622	9999	1,35976
III-84	0,4428	1,8956		
III-85	0,07272	0,12242	9999	3,62044
III-86	0,0976	0,09394	9999	6,44528
III-87	0,14099	0,14172	76,2393	2,94666
III-88	0,14065	0,16557	10,6231	2,03999
III-89	0,11498			

ES 2 651 349 T3

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
III-90	0,35751	0,46822		2,6323
III-91	0,14274	0,46742		
III-92	0,32272	1,89757		
III-93	0,17308	0,81891		
III-94	0,16161	0,71606		
III-95	0,1494	0,37003		29,7109
III-96	3,32588	2,18995		
III-97	0,27887	1,02568		
III-98	0,11654	0,45747		
III-99	1,03465	2,17142		
III-100	0,16233	0,19656		1,9107
III-101	0,2401	0,4464		
III-102	0,30171	0,48559		
III-103	0,23001	1,05998		2,42638
III-104	0,24173	1,19132		2,1621
III-105	1,27754			
III-106	0,04277	0,07508	5,89649	0,49188
III-107	0,21914	0,5404		1,52384
III-108	0,18343	1,21503		1,50897
III-109	0,14312	0,25198		0,53111
III-110	0,24698	0,99788		13,5631
III-111	0,32121	0,92557		5,34359
III-112	2,47605			
III-113	1,0305			0,345
III-114	2,6833			
III-115	1,6524			
III-116	0,19663	3,94714	7777	
III-117	0,39696			
III-118	0,62434	2,29421		
III-119	1,29867			
III-120	0,65536	0,5542		
III-121	0,57495	1,0202		
III-122	0,53873			
III-123	0,17252	1,38789		
III-124	0,29523			
III-125	0,8356			
III-126	0,1972	0,4701		
III-127	0,1982	0,6123		
III-128	0,14513	0,13942	28,0649	1,43941
III-129	0,17355	0,1799	31,2977	1,187
IV-1	0,07356	0,28652		0,27169
IV-2	0,08002	0,36242		0,70488
IV-3	0,09325			
IV-4	0,15095	0,3032		2,42396
IV-5	0,09767	0,11589	16,0697	0,50367
IV-6	0,10292	0,13159		0,88048
IV-7	0,11241	0,20304		1,23784
IV-8	0,16592	0,62672		
IV-9	0,19023	1		
IV-10	0,13472	0,71395		
IV-11	0,3672			
IV-12	0,25666	1,21823		
V-1	2,00456	9,77279		9999
V-2	1,17796			
V-3	0,66409			13,7306
V-4	0,10843	1,53933	9,24355	
V-5	0,69624			
V-6	0,02185	0,07083	7777	0,57206
V-7	0,05877	0,12703	5,00173	0,82053
V-8	0,02908	0,22532	5,20729	0,61971
V-9	1,11064			
V-10	0,26102	8,26777		2,69871

ES 2 651 349 T3

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
V-11	0,0698	0,79519	8888	1,41593
V-12	0,18817	0,95693	54,0071	3,03787
V-13	0,05289	0,46847	6,86738	1,19717
V-14	0,19711	2,59168		6,84803
V-15	0,17289	9,30756		8888
V-16	8,3722			
VI-1	0,20474			
VI-2	0,08925	3,57169		9999
VI-3	0,20565	8,79279	9999	9999
VI-4	0,02107	0,2312	9999	9999
VI-5	0,04047	0,71837	8888	1,3851
VI-6	0,03747	1,44938	14,9708	7,70441
VI-7	0,76592			
VI-8	2,28135			
VI-9	0,05327	0,94453	9,95895	14,5216
VI-10	0,22022	2,39519	24,9026	9999
VI-11	0,25923	4,61735	47,0634	7,13718
VI-12	0,14575	1,3099	9999	8888
VI-13	0,09654	1,34867	8,2263	1,3926
VI-14	0,41325		7777	9,26616
VI-15	0,045	0,46887		0,76722
VI-16	0,25935	3,91458		8888
VI-17	0,04344	0,2436	6,42231	0,45391
VI-18	0,25733	4,36513		6,06278
VI-19	1,02551			
VI-20	0,72602			
VI-21	11,321			
VI-22	0,66268			
VI-23	0,59672			
VI-24	8,61565			
VI-25	9,91092			
VI-26	0,04444	0,0289	1,70264	0,257
VI-27	0,07613		3,7609	0,5446
VI-28	0,75443			
VI-29	0,04982	0,36201		8888
VI-30	0,01324	0,1702		9999
VI-31	18,2541			
VI-32	0,33323	1,65819		
VI-33	0,27207	0,66049		
VI-34	0,1567	0,8386		
VI-35	0,1583	1,2589		
VI-36	0,3743	4,4975		
VI-37	0,0692	1,0785	12,4	
VI-38	0,4143	2,0675		
VI-39	0,401	3,139		
VI-40	0,2883	1,2369		
VI-41	0,3425	6,2401		
VI-42	0,4515	6,1678		
VI-43	0,7393	6,1404		
VI-44	0,4293	7,3093		
VI-45	0,1081	1,3279	10,53	
VI-46	0,1435	1,2558		
VI-47	0,0828	0,2589	9999	0,596
VI-48	0,3153	2,2429		
VI-49	0,26786	1,26457		2,09896
VI-50	0,21701	0,94365		1,87806
VI-51	0,15225	0,54688	9999	2,13363
VI-52	0,16844	0,16223	5,91841	1,73898
VI-53	0,05631	0,18115	11,3381	0,56491
VI-54	0,14667	0,96651	31,0319	1,61592
VI-55	0,12204	0,62467		1,36955
VI-56	9,6557			

ES 2 651 349 T3

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
VI-57	0,20172	1,18287		
VI-58	0,16427	0,72381	9999	
VI-59	0,07598	0,33972	4,98157	
VI-60	0,08692	0,18673	3,84551	0,40964
VI-61	0,09897	0,18455	3,11335	0,36684
VI-62	3,9717			
VI-63	0,15987	0,36325		1,74329
VI-64	5,80304			
VI-65	0,09062	0,20944	4,12861	0,9643
VI-66	6,0949			
VI-67	0,14725	0,7175		
VI-68	0,1016	0,74156	26,8087	1,80963
VI-69	0,19376	1,34478	18,7049	
VI-70	0,07056	0,31112	8888	0,65688
VI-71	1,07371			
VI-72	0,45477			
VI-73	0,25111	2,01413		
VI-74	0,09458	0,34829	9999	3,85373
VI-75	0,90444	0,92854		
VI-76	0,54911	0,78345		
VI-77	9999	43,2745		
VI-78	0,16137			
VI-79	0,096			
VI-80	0,3601			
VI-81	3,1748			
VI-82	0,21184	1,63499	8888	
VI-83	0,11255	0,29326	7,29592	0,53506
VI-84	0,13247	0,51438	4,58337	
VI-85	0,12862	0,76235	24,7027	
VI-86	0,1531	0,17808	4,43831	0,48745
VI-87	0,5411	1,24269		
VI-88	0,21559	1,18558	24,6776	
VI-89	0,13188	0,17139	5,75508	2,04395
VI-90	1,075	3,9664		
VI-91	0,22118	1,23424	9999	
VI-92	0,0835	0,10732	12,9834	1,1583
VI-93	0,10988	0,5602		
VI-94	0,9442			
VI-95	1,0032			
VI-96	0,80335			
VI-97	3,00715			
VI-98	0,13555	0,9859	9999	9999
VI-99	0,06845	0,6166	9999	9999
VI-100	0,32107	0,07427	9,1817	4,89859
VI-101	0,91914			
VI-102	0,18285	0,13496	14,7259	2,7967
VI-103	3,07902			
VI-104	1,98452			
VI-105	10,2998			
VI-106	0,06219	1,19886	9999	9999
VI-107	0,15912	0,07409	8888	0,85644
VI-108	9999			
VI-109	0,13553	2,86926	7777	9999
VI-110	0,08364	0,34532	9999	5,46321
VI-111	0,31375	1,09272		3,43245
VI-112	0,15223	0,77009		1,25566
VI-113	0,6995			
VI-114	0,2095	2,2419	9999	33,19
VI-115	0,8899			
VI-116	0,0311	0,1742	8,101	0,673
VII-1	6,653			
VII-2	36,2228			

ES 2 651 349 T3

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
VII-3	14,0844	16,5455		
VII-4	2,49292	9999		
VII-5	4,12527			
VII-6	0,10208	1,99812	23,4363	3,6535
VII-7	0,50186	3,91608		9999
VII-8	0,39911	8,63335	7777	7777
VII-9	0,24627	2,71965	17,0751	5,34695
VII-10	0,86258			
VII-11	0,60232			
VII-12	0,60208	6,68655		31,7728
VII-13	0,13967	0,38047	7777	1,28577
VII-14	0,10259	0,17683	9,92695	0,87716
VII-15	0,06662	0,12058	13,1417	0,56816
VII-16	0,27544	1,07422		24,3537
VII-17	0,35301	2,09765		6,96416
VII-18	0,22688	0,83852		1,29055
VII-19	0,08753	0,51424	12,53	1,25627
VII-20	0,28603	0,69758		
VII-21	0,54792			
VII-22	0,1114	0,1276	9999	0,84875
VII-23	0,12929	0,16124	61,259	0,59644
VII-24	0,62303			
VII-26	0,54544	1,20006		9,26107
VII-27	0,41342	2,05177		6,2489
VII-28	0,0367	0,70906	16,5843	8888
VII-29	0,0476	1,46279	30,5071	38,4779
VII-30	0,0358	0,02682	8,91572	0,70135
VII-31	0,12467	0,17419	9999	7,27828
VII-32	0,1071	0,0321	8888	2,057
VII-33	0,02891	0,01839		
VII-34	0,04504	0,02248		
VII-35	0,0448	0,0461	8888	0,245
VII-36	0,02945	0,11909	82,8107	1,08605
VII-38	0,06234	0,41674		
VII-39	0,77157	0,91901		
VII-40	0,23602	6,48486	9999	
VII-41	0,04694	0,26426	9999	9999
VII-42	0,6688	7,28447		45,547
VII-43	0,60291			9999
VII-44	0,03299	0,54552	9,12322	1,22643
VII-45	0,04385	0,28169	4,03246	0,47741
VII-46	0,96115			
VII-47	2,67352			
VII-48	0,03083	0,3365	9999	0,66
VII-49	0,03778	0,05493	3,06481	0,57652
VII-50	0,34963	0,85602	4,41963	5,0643
VII-51	0,54109	1,79232		9999
VII-52	47,0815			
VII-53	0,16792	0,48379	5,46124	
VII-54	0,29487	0,59608		64,6261
VII-55	0,18411	0,59857		1,66866
VII-56	0,18495	1,28469		1,92946
VII-57	0,10717	0,8182	10,6982	0,73524
VII-58	0,13577	0,26518		1,09844
VII-59	0,83147	2,98692		
VII-60	0,06501	0,15195	2,60397	0,56965
VII-61	3333,23	0,14031	2,69156	0,35591
VII-62	0,10412	0,14422	9999	0,49561
VII-63	0,23311	0,30064		6,02744
VII-64	0,36258	3,8097		
VII-65	0,38533	3,05525		
VII-66	0,36866	2,87032		

ES 2 651 349 T3

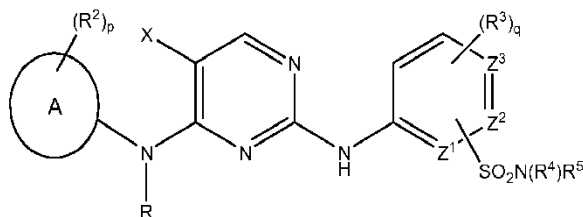
Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
VII-67	0,31467	0,76791		
VII-68	0,81157	1,30092		
VII-69	0,07673	0,69583	7,50321	0,98982
VII-70	0,06542	0,37513	6,47721	2,76015
VII-71	0,14944	0,56875	5,47023	
VII-72	0,08484	0,41516	9,93038	1,18433
VII-73	6,08963	4444,5		
VII-74	4,56128	8888		
VII-75	0,54401			
VII-76	0,67316			
VII-77	0,12407	1,78366		3,53562
VII-78	0,08583	0,6825	9999	8888
VII-79	0,20627	3,20167		7777
VII-80	2,03294			
VII-81	3,07323			
VII-82	0,3126	1,07552		8888
VII-83	0,0775	0,93655		9999
VIII-1	1,58839			
VIII-2	0,1777	0,40901		8,54969
VIII-3	0,15335	1,84224		10,0847
IX-1	0,08928	0,58079	4,88106	1,13251
IX-2	0,0795	0,28213	8888	1,76728
IX-3	0,11457			
IX-4	0,12037			
IX-5	0,02962	0,07382	6,09872	1,84617
IX-6	0,08403	0,53531	36,7836	8888
IX-7	0,10867	0,7509	9999	4,73418
IX-8	0,04643	0,12398	5,24218	0,54254
IX-9	8,87638	5016,37		
IX-10	6,40728			
IX-11	0,1146	0,21538	7777	2,23698
IX-12	0,09731	0,11725	7777	3,47525
IX-13	0,13847	0,43042	30,2755	1,84616
IX-14	0,05744	0,65645	3,37992	1,08814
IX-15	0,21708	0,15678	7777	5,36404
IX-16	0,20966	0,22281	7777	2,50539
IX-17	0,1084	0,8151	21,95	1,98
IX-18	0,1684	2,4	55,18	6,659
IX-19	0,1179	1,5963		3,368
IX-20	0,12232	1,79208		2,89558
IX-21	0,2709	2,7359		
IX-22	0,2953	1,59		
IX-23	9,57788			
IX-24	6,33149	38,3916		
IX-25	6,3071			
IX-26	9999			
IX-27	1,37969	7,62931		
IX-28	1,66076	10,0529		
IX-29	3,45769			
IX-30	1,93529	6,79992		
IX-31	1,4025			
IX-32	9999		9999	
IX-33	0,52102			
IX-34	0,58245	0,57557		3,95135
IX-35	0,45471	0,8665	9999	2,09598
IX-36	1,03601		9999	
IX-37	3,70466			
IX-38	2,31392			
IX-39	1,39641			
IX-40	9999		9999	
IX-41	0,13318	6,25787	9999	
IX-42	0,29236	2,17331	9999	

ES 2 651 349 T3

Compuesto	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43	Ejemplo 44
IX-43	0,52347	2,80149		
IX-44	0,22324	0,78907	8,16963	2,93981
IX-45	3,615			
IX-46	0,07388	1,38897	7777	
IX-47	0,22282	2,38854		
IX-48	0,25834	2,62415	9,56437	
IX-49	0,0965	61,8954	9999	
IX-54	0,17434	2,47371	9999	
X-1	8,24549			
X-2	1,84451			
X-3	0,34839	1,09444	4,97666	1,3837

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula III:



III

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

X se selecciona entre el grupo que consiste en metilo y flúor;

R es hidrógeno;

el anillo A es fenilo;

10 p es 0, 1, 2 o 3;

cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido y halo;

cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es carbono;

q es 0, 1, 2 o 3;

15 cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi y alcoxi sustituido;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido y acilo, o

20 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno enlazado al mismo, forma un heterociclilo C_{1-10} incluyendo 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre o heterociclilo C_{1-10} sustituido, incluyendo 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; y

- $SO_2NR^4R^5$ es *meta* con respecto al grupo amino en la posición 2 de la pirimidina;

25 en la que:

"alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que de 1 a 5 hidrógenos reemplazados por sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfonilamino, arilo C_6 , carboxilo, carboxil éster, ciano, alquínilo C_2-C_6 , halo, hidroxilo, heteroarilo seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizinilo, triazina, pirrolilo, indolilo, tioenilo y furanilo;

"alcoxi" se refiere a los grupos -O-alquilo C_{1-10}

"Alcoxi sustituido" se refiere a los grupos -O-(alquilo C_{1-10} sustituido);

35 "acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil C_{1-10} -C(O)-, alquenil C_2-C_6 -C(O)-;

"acilamino" se refiere a los grupos - $NR^{20}C(O)$ alquilo C_{1-10} , - $NR^{20}C(O)$ cicloalquilo C_3-C_{10} , - $NR^{20}C(O)$ cicloalquenilo C_3-C_{10} , - $NR^{20}C(O)$ alquenilo C_2-C_6 ;

"aciloxi" se refiere a los grupos alquil C_{1-10} -C(O)O-, alquenil C_2-C_6 -C(O)O-;

"amino" se refiere al grupo - NH_2

40 "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)- NH_2

"aminocarboniloxi" se refiere al grupo -O-C(O) $NR^{21}R^{22}$

"aminocarbonilamino" se refiere al grupo - $NR^{20}C(O)NR^{21}R^{22}$

"aminosulfonilo" se refiere al grupo - $SO_2NR^{21}R^{22}$;

"aminosulfonilamino" se refiere al grupo - $NR^{20}-SO_2NR^{21}R^{22}$;

45 "carboxil éster" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo C_{1-10} ,

R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-10} ;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_2-C_6 , o

50 R^{21} y R^{22} están unidos opcionalmente junto con el nitrógeno enlazado a los mismos para formar un grupo heterocíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno; y "heterociclilo sustituido" se refiere a un grupo heterociclilo que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes alquilo C_{1-10} ;

con la condición de que:

55 si $p = 2$ y cada uno de R^2 es metoxi, halo, trihalometilo o trihalometoxi, entonces R^4 y R^5 no son ni un hidrógeno ni un metilo; y

si $p = 1$ y R^2 es cloro, entonces R^4 y R^5 no son ni un hidrógeno ni un metilo;

o que es un compuesto seleccionado el grupo que consiste en:

- 5 N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilenooxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina; N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina; N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metoxi-4-(N-cianoacetil)aminofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 25 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(N-cianoacetil-N-metil)aminofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 35 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,3-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1-bencil-3-metil-(1H)-pirazol-5-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N4-(4-metoxicarbonilmetoxifenil)-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 5 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 10 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N4-metil-2,4-
 pirimidindiamina;
 15 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-metoxicarbonilmetil-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-
 pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(4-metil-3-(2-metilpropionil)aminosulfonilfenil)-2,4-
 pirimidindiamina;
 20 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 25 5-Fluoro-N2-[3-(N-metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 30 5-Fluoro-N2-[3-(N-metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 Sal sódica de 5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(3-N-propanamido)sulfonilfenil)-2,4-
 pirimidindiamina;
 35 Sal sódica de N2-(3-acetamidossulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 40 N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-
 il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-{3-[N-N-Di-[(5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-
 il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-{3-[N-N-Di-[(5-t-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-
 45 il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-{3-[(N-5-t-Butil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-
 il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-N4-[2-fluoro-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 50 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-{3-[(N-5-Metil-1,3-dioxoleno-2-ona-4-il)metileno]aminosulfonilfenil}-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-
 il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 55 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-
 60 pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-
 pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5 N2-(5-N,N-Dietilaminosulfonil-2-metoxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- Sal sódica de 5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilenoofenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 10 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 15 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-[3-(2-*N,N*-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenoofenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 20 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina racémica;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
- 25 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina racémica;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-3-trifluorometilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 30 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-cloro-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(*N*-metilpirrolidin-3-iloifenil)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(*N*-metilpirrolidin-3-iloifenil)-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 35 5-Fluoro-N2-[3-*N*-(metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(3-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 40 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 45 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N4-(4-Acridamidometilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 50 N4-(4-Acridamidometilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilpirazolil-3-aminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-N4-[(1-etilpirazolil-5-aminocarbonilmetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N4-[4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil]-N2-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- 55 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[4-[2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(metilaminocarboniloxi)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(metilaminocarboniloxi)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 60 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-[2-(metilaminocarboniloxi)etil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-oxido-4piridilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 5-Fluoro-N2-[3-(*N*-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 65 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilenofenil]-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metiloxifenil)-5-fluoro-N4-(4-tiomorfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
 5 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metiloxifenil)-5-fluoro-N4-{4-[(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 10 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-etilaminocarbonilaminometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 15 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 20 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N,N-dimetilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(N-metilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 25 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxipiridin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmetil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina
 racémica;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 30 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
 (R/S)-N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 35 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4-cianometil-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianoetilenobenzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 40 N-2-(3-aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N-2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 (4R)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-
 pirimidindiamina)
 o (4S)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-
 45 pirimidindiamina);
 5-Fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-N2-(sacarín-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Cloro-4-cianometilenooxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dióxido-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-
 pirimidindiamina.
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 50 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[3-(N-Acetil)aminosulfonil-4-clorofenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-5-cloro-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 55 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidindiamina;
 60 N2-(3-Aminosulfonil-4-cloro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluoro-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-propil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(metilaminocarboniloximetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-[2-(Dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil]-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilamino)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-[bis(prop-2-inil)amino]fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[3-Aminosulfonil-4-(1-metilpiperazin-4-il)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[(prop-2-iniloxi)carbonilaminometil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[(prop-2-iniloxi)carbonilaminometil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 10 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 15 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-hidroxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoxietileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 20 N2,N4-Bis-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2,N4-Bis-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4R)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-
 pirimidindiamina;
 25 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(2S,4S)-1-(2-cianoacetil)-2-metoxicarbonilpirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilpiperidin-3-il)-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenocarbonil-4-metilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
 30 racémica;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metoxipirid-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-amino-3-metoxipirid-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-amino-3-metoxipirid-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 35 N4-(2-Amino-3-metoxipirid-6-il)-N2-[3-(etoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxi-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-
 pirimidindiamina;
 40 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[2-(dimetilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquin-7-il]-2,4-
 pirimidindiamina;
 45 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquin-6-il]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(metilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3,4-dihidro-(1H)-quinolin-2-ona-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(3-metoxipropil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
 50 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(2-metoxietil)indazolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-
 pirimidindiamina racémica;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]-5-fluoro-2,4-
 pirimidindiamina racémica;
 55 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(croman-4-amina-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 60 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2,2-difluoro-4H-benz[1,4]oxazin-3-on-6-il)-5-fluoro-2,4-
 pirimidindiamina;
 5-Amino-N2-(3-amionsulfonilfenil)-N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 65 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metil-fenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 5 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-aminocarbonilbenzofurano-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinilmetil)benzo[1,4]oxazin-7-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 10 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(benzotiofen-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-2-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-3-il)-2,4-pirimidindiamina;
 15 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 20 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-hidroxi-4-metilquinolin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(2-N,N'-dimetilamina-quinolin-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
 25 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(quinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilquinolin-8-il)-2,4-pirimidindiamina;
 (1R,2R,3S,4S) N4-(3-Aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-
 30 pirimidindiamina;
 (1R,2R,3S,4S) N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)- N4-(3-aminocarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il)-5-
 fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-(5-metil-2H-1,1-dioxo-1,2,4-benzotiadiazin-7-il)-2,4-pirimidindiamina.
 35 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(2-cianobenzofuran-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-(1-Acetil-4-piperizil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-(1-Acetil-4-piperizil)carbonilfenil]-N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-(1-Acetil-4-piperizil)carbonilfenil]-5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 40 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperizil)carbonilfenil]-2,4-
 45 pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolino)carbonilfenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 50 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N4-(4-Acetilmetilcarbonilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Acetilmetilcarbonilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 55 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[(4R)-1-(2-cianoacetil)-pirrolidin-4-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina; y
 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina.
 60
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-
 fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-Fluoro-N2-(4-metil-3-
 65 propionilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina.

4. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometoxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(3-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(4-cianometilenooxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometilenooxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-cianometilenooxi-3-fluorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-bromo-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 10 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-bromo-N4-(4-cianometilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometilenooxifenil)-5-trimetilsililacetileno-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Acetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 15 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 20 Sal sódica de N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Acetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutirilaminosulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 Sal sódica de N2-(3-acetilaminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 Sal sódica de N4-(4-cianometilenooxi)fenil-5-fluoro-N2-(3-isobutirilaminosulfonil-4-metil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 25 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 30 Sal sódica de N4-(4-cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-hidroximetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-hidroximetilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 35 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 40 N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 45 N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 50 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 55 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 60 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-hidroximetilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-hidroximetilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 65 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;

- N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 5 N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina
 racémica;
 N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 10 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 15 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(piridin-2-il)metoxi]-3-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Amino-4-metilsulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(piridin-2-il)metoxi]-3-metilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 20 5-Fluoro-N2-[3-N-(metil)aminosulfonil-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 25 5-Metil-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[3-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 30 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)-metilenoetifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 35 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 Sal clorhidrato de N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-4-[(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 40 5-Fluoro-N2-(3-morfolinossulfonilfenil)-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-(4-cianoetilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianoetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Cianoetil)fenil-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metil)fenil-N4-(4-cianoetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 45 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno)fenil-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-aminosulfonilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(cianoetileno)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 50 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-[3-cloro-4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 55 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cianoetileno-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetileno-2-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 60 Sal sódica de N4-(3-cloro-4-cianoetileno-fenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-
 pirimidindiamina;
 N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(4-metil-3-aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Cianoetileno-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-N2-(3-aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 65 N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-aminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

N4-[4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil]-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-[2-(Aminocarboniloxi)etil]fenil]-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 5 N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-bencilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 Sal sódica de 5-Fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-N2-[(3-N-propanamido)sulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 10 Sal clorhidrato de N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
 15 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 20 Clorhidrato de 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 Diclrorhidrato de 5-fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
 25 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 30 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilenooxifenil)-5-fluoro-N4-(4-N-morfolinometilenofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 35 N4-(3-Aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(3-aminosulfonil-4-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 Sal del ácido *p*-toluenosulfónico de N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 Sal del ácido metanosulfónico de N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina.

40 5. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 45 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(N-metoxicarbonilmetileno)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperidin-1-il)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3,4-Diclorofenil)-5-fluoro-N2-[3-(4-metilpiperidin-1-il)aminosulfonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 50 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-N4-propil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-carboetoxi-N4-(N-carboetoximetileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-carboetoxi-N4-(N-carboetoximetileno-N-3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 55 N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-bromo-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-trimetilsililacetileno-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxifenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 60 N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trofluorometoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-terc-butilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

N2-(3-Aminosulfonil-4-metil-fenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metoxi-5-metilfenil)-N4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-iso-propilfenil)-N4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 5 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilmetilenooxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-trifluorometilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-hidroximetilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-(4-vinilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 10 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[3-cloro-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-fluoro-4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-[4-(but-2-iniloxi)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 15 N2-[3-propionilaminosulfonil-4-metilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[3-Aminosulfonil-4-(2-propil)fenil]-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 Sal sódica de N4-[4-2-(dimetilaminocarboniloxi)etil]fenil]-5-fluoro-N2-(3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-
 pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-(4-metil-3-metilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 20 5-Fluoro-N2-[4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)aminosulfonil)fenil]- N4-[4-2-(aminocarbonilamino)etil]fenil]-N2-(3-
 aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-2-(Aminocarbonilamino)etil]fenil]-N2-(3-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 25 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxibutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 30 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluorobutil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Butilaminosulfonilfenil)-N4-(3-ciano-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Butilaminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4(2-Cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 35 Sal sódica de N4-[4-(2-cianoetil)-3-metilfenil]-5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-2,4-
 pirimidindiamina;
 N4-(3,4-diclorofenil)-N4-metil-5-fluoro-N2-[3-(N,N-dietil)aminosulfonil-4-metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metoxi-3-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-N2-(3-N,N-dietilaminosulfonil-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 40 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metoxietileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2,N4-Bis-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

45 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometoxi-4,5-dimetoxifenil)-5-fluoro- 2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(3-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-(3-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 50 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Cianometoxi)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxifenil)-N4-(4-cianometoxi)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 55 N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometoxi-3-metil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometoxi-3,5-dimetil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Cianometoxi-3,5-dimetilfenil)-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil)-N4-(3-cloro-4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianometoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 60 N2-(4-Aminosulfonil)fenil)-N4-(4-cianometoxi-3-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil)-N4-[4-cianometoxi-3-(1-cianometilpirazol-3-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-N4-(4-cianometoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil)-N4-(4-cianometoxifenil-5)-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 65 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3,5-dimetil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi-3-metil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;

- N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-[4-(1-ciano-1-metil)etoxi]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 5 N4-(3-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-clorofenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 10 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3-metil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi-3,5-dimetil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilmetoxi)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3-metil]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 15 N4-[4-(1-Aminocarbonil)etoxi-3,5-dimetil]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina racémica;
 N4-[4-(1-Aminocarbonil-1-metil)etoxi]fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-dimetilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 20 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-dimetilaminocarbonilmetoxi-3-fluorofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cloro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-fluoro-4-metilaminocarbonilmetoxifenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 25 N4-(4-Alilaminocarbonilmetoxifenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 30 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-clorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-metilmetilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-piridinil)-3-fluorometilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-[4-(2-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 35 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-piridinil)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolinoetiloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-metil-3-(2-morfolinocarbonilmetilenooxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 40 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(5-metilisoxazol-3-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 45 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 50 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-(4-N-metilaminosulfonil)-3-metoxifenil-N4-(4-trifluorometoxi-3-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 5-fluoro-N4-(3-idroxifenil)-N2-(4-N-metilaminosulfonil)-3-metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N4-(4-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metilenooxifenil)-N2-(5-piperidinsulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 55 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metiltiazol-4-il)metilenooxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-(4-cianometilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 60 N4-(4-Cianometil)fenil-5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil-3-metoxi)fenil-N4-(4-cianometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-cianoetilenofenil)-5-metil-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Aminocarbonilaminometilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 65 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(3-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-(4-ciclopropilcarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- N4-(4-Acrlamidometilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[4-(2-Aminocarboxiletileno)fenil]-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 5 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-piridinil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[4-(2-N,N-Dietilaminoetil)aminosulfonilfenil]-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-imidazolil)fenetil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(2-metil-1-imidazolilmetil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 10 N2-4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,3-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-Aminocarbonilaminometil)fenil-N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(3-etilaminocarbonilaminometil)fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-(4-etilaminocarbonilaminometil)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 15 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(2-etilaminocarbonilamino)etil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-aminosulfonil)fenil-N4-[4-(N-carbamoil-N-propil)aminometil]fenil-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-(2-piridilmetil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
 20 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina
 racémica;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 (R/S)-N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[2-metil-3-oxo-4-(4-metoxibencil)-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-
 pirimidindiamina;
 25 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(3-oxo-4-cianometil-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N4-(3-hidroxi)fenil)-N2-[4-(N-metil)aminosulfonil-3-metoxifenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilpirid-4-il)-N4-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[3-(prop-2-inilaminosulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 30 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-fluoropropil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(3-hidroxi)propil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-hidroxi)butil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-fluoro)butil]fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-aminosulfonil)fenil-5-fluoro-N4-(4-tiometilcarbonil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
 35 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metoxi-3-clorofenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(3,4-diclorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2,2,4-trimetil-1,1,3-trioxi-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonil)fenil-N4-[(N-etilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisouquinolin-6-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3,4-Etilendioxifenil)-5-fluoro-N2-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
 40 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(croman-4-amina-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-metil-N4-(4-metil-3-oxo-benzo[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2,4-trimetil-3-oxo-5-pirid[1,4]oxazin-5-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 45 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-cianometil-5-fluoro-N4-[3-oxo-4-metil-benzo[1,4]tiazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N4-(4-metil-3-oxo-benz[1,4]tiazin-6-il)-N2-(3-piperidinosulfonilfenil)-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirid[1,4]oxazin-7-il]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(4-N-terc-butoxicarbonilamino-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-fluoro-2,4-
 50 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
 5-Fluoro-N2-[3-(N-metilaminosulfonil)-4-metilfenil]-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metilsulfonil)indolin-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
 55 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-5-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[1-(propin-3-il)indol-6-il]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 60 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-clorofenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(1-cianometilenoindol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-[3-(Aminocarbonil)-1H-indol-6-il]-N2-(3-aminosulfonil-4-clorofenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 65 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;

- N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 5 N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-6-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-[3-Aminosulfonil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-N4-(3-cianometileno-1H-indol-7-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(3-cianometileno-1H-indol-5-il)-5-fluoro-N2-[3-(1-metil-4-aminopiperidina)sulfonil-4-metilfenil]-2,4-
 pirimidindiamina;
 N2-(3-Aminosulfonil-4-metilfenil)-N4-(3-cianometil-1-metil-indol-5-il)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 10 N4-[4-(1-Acetil-4-piperizinil)carbonilfenil]-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(1-metanosulfonil-4-piperazinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)carbonilfenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N4-(4-Acetil-tiomorfolinil)carbonilfenil)-N2-(4-aminosulfonilfenil)-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 15 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-N4-[3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-fluoro-2,4-pirimidindiamina;
 N2-(4-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(5-metoxicarbonil-tiofeno-2-il)-2,4-pirimidindiamina;
 6-carbonilmetoxi-N4-(3,4-diclorofenil)-N2-(3-N,N-dietilaminosulfonil-6-metoxifenil)-2,4-pirimidindiamina;
 6-carbonilmetoxi-(3-N,N-dietilaminosulfonil-6-metoxifenil)-N4-[3-oxo-benz[1,4]oxazin-6-il]-2,4-pirimidindiamina; y
 N2-(3-Aminosulfonilfenil)-5-fluoro-N4-(2-metilindol-6-ilmetileno)-2,4-pirimidindiamina.
- 20 7. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos un excipiente, diluyente, conservante o estabilizador farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos.
- 25 8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el compuesto es N2-(3-aminosulfonil-4-metilfenil)-5-fluoro-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina.
9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el compuesto es 5-fluoro-N2-(4-metil-3-propionilaminosulfonilfenil)-N4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina.
- 30 10. Un método para inhibir una actividad de una quinasa JAK, que comprende poner en contacto *in vitro* la quinasa JAK con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la quinasa JAK en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 35 11. Un método para inhibir una cascada de transducción de la señal en la que la quinasa JAK3 tiene un papel, que comprende poner en contacto *in vitro* una célula que expresa un receptor implicado en dicha cascada de señalización con un compuesto en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 40 12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T, o tratar o prevenir un rechazo al trasplante de aloinjerto en un receptor de trasplante, o el tratamiento o la prevención de una reacción de hipersensibilidad de Tipo IV que comprende administrar a un paciente que padece dicha enfermedad autoinmunitaria o a dicho receptor de trasplante, o a un paciente que padece una reacción de hipersensibilidad de Tipo IV, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar dicha enfermedad autoinmunitaria, tratar o prevenir dicho rechazo al trasplante, o tratar o prevenir dicha reacción de hipersensibilidad de Tipo IV.
- 45 13. El compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T de acuerdo con la reivindicación 12, que se administra junto con, o además de, un compuesto que inhibe la quinasa Syk con una CI_{50} en el intervalo de al menos 10 μ M.
- 50 14. El compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo al trasplante de aloinjerto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que el rechazo es un rechazo de aloinjerto agudo.
- 55 15. El compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir el rechazo al trasplante de aloinjerto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que el rechazo es rechazo de aloinjerto crónico.
- 60 16. El compuesto para su uso en el tratamiento o prevención del rechazo al trasplante de aloinjerto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trasplante de aloinjerto se selecciona entre un riñón, un corazón, un hígado y un pulmón.
- 65 17. El compuesto para su uso en el tratamiento o prevención del rechazo al trasplante de aloinjerto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto se administra en combinación, o de forma auxiliar con, otro inmunosupresor.

18. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el inmunosupresor se selecciona entre ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, un inhibidor de IMPDH, micofenolato, micofenolato de mofetilo, un anticuerpo dirigido contra linfocitos T y OKT3.
- 5 19. El compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una reacción de hipersensibilidad de Tipo IV de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho método se realiza de manera profiláctica.