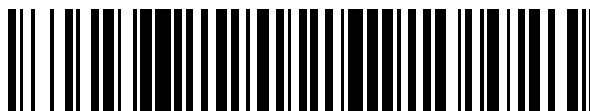


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 008**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/558 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2013 PCT/CN2013/086571**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14071832**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2013 E 13853072 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2917210**

54 Título: **Inhibidores de quinasa ALK**

30 Prioridad:

06.11.2012 US 201261723099 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2019

73 Titular/es:

**SHANGHAI FOCHON PHARMACEUTICAL CO.
LTD (50.0%)**

**Room 512, Building A, No. 1289 Yishan Road
Shanghai 200233, CN y**

**SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA,
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES (50.0%)**

72 Inventor/es:

WANG, WEIBO;

GENG, MEIYU;

DING, JIAN;

ZHAO, XINGDONG;

AI, JING;

TIAN, QIANG;

PENG, XIA;

ZHANG, WEIPENG;

LIU, HONGBIN;

TAN, HAOHAN y

CHEN, LING

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 728 008 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasa ALK

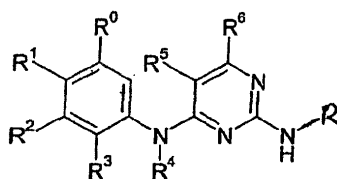
5 En el presente documento se describen inhibidores de proteína quinasa, más particularmente nuevos derivados de pirimidina y composiciones farmacéuticas de los mismos, y su uso como productos farmacéuticos.

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

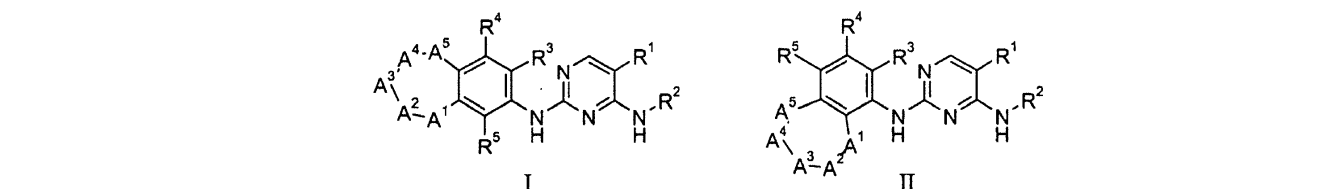
15 Debido a las funciones emergentes relacionadas con la enfermedad de la ALK, existe una necesidad continua de compuestos que puedan ser útiles para tratar y prevenir una enfermedad que responda a la inhibición de la ALK y tenga al menos una propiedad ventajosa seleccionada de la potencia, estabilidad, selectividad, toxicidad, las propiedades farmacodinámicas y las propiedades farmacocinéticas como alternativa. A este respecto, se proporciona aquí una nueva clase de inhibidores de ALK.

20 El documento WO/2005/016894 describe nuevos derivados de pirimidina de fórmula (I), en la que R se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; R⁰-R⁶ tal como se describe en el presente documento; y su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de FAK y/o ALK y/o ZAP-70 y/o IGF-IR.

25

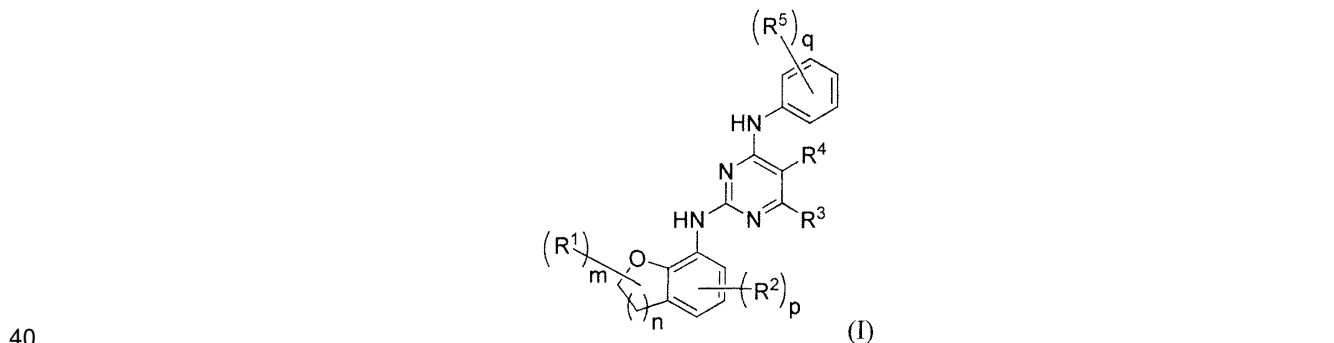


30 El documento WO/2008/051547 proporciona un compuesto de fórmula I o II o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ son como se definen en este documento. Los compuestos de fórmula I o II tienen actividad inhibidora de ALK y/o c-Met, y pueden usarse para tratar trastornos proliferativos.



35 En el presente documento se describen ciertos nuevos derivados de pirimidina y composiciones farmacéuticas de los mismos, y su uso como productos farmacéuticos.

En un aspecto, la presente invención proporciona al menos un compuesto de fórmula (I):



40

y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada R¹ se selecciona independientemente de:

- 5 hidrógeno,
halógeno
hidroxilo,
alquilo C₁₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
cicloalquil-alquilo C₃₋₁₀,
heterociclilo
heterociclilalquilo
- 10 arilo,
arilalquilo,
heteroarilo, y
heteroarilalquilo,
- 15 en los que alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^{6a}, y en los que arilo y heteroarilo están sustituidos o no sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados de R^{6b};
cada R² se selecciona independientemente de: alquilo C₁₋₁₀ y piperidinilo, en el que el alquilo C₁₋₁₀ y el piperidinilo están cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a};
cada R³ se selecciona independientemente de:
- 25 hidrógeno,
halógeno,
-CN,
-NR⁷R⁸, y
alquilo C₁₋₁₀;
- 30 en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a};
cada R⁴ se selecciona independientemente de:
- 35 hidrógeno,
halógeno,
-CN,
alquilo C₁₋₁₀,
alqueno C₂₋₁₀,
alquino C₂₋₁₀, y
cicloalquilo C₃₋₁₀;
- 40 en el que el alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de R^{6a};
o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5-6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^{6b};
cada R⁵ se selecciona independientemente de:
- 50 alquilo C₁₋₁₀,
alqueno C₂₋₁₀,
alquino C₂₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
-OR⁸
-NR⁷S(O)_rR⁸,
- 55 -NO₂,
halógeno,
-S(O)_rR⁷,
-SR⁸,
-S(O)₂OR⁷,
- 60 -OS(O)₂R⁸,
-S(O)_rNR⁷R⁸,
-NR⁷R⁸,
-O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
-C(O)R⁷,
- 65 -CO₂R⁸,
-CO₂(CR⁹R¹⁰)_iCONR⁷R⁸,

- OC(O)R⁷,
- CN,
- C(O)NR⁷R⁸,
- NR⁷C(O)R⁸,
- 5 -OC(O)NR⁷R⁸,
- NR⁷C(O)OR⁸,
- NR⁷C(O)NR⁷R⁸,
- CR⁷(N-OR⁸),
- CHF₂,
- 10 -CF₃,
- OCHF₂, y
- OCF₃;

15 en el que el alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a};

cada R^{6a} se selecciona independientemente de:

- 20 alquilo C₁₋₁₀,
- alqueno C₂₋₁₀,
- alquino C₂₋₁₀,
- cicloalquilo C₃₋₁₀,
- OR⁸
- NR⁷S(O)_rR⁸,
- 25 -NO₂,
- halógeno,
- S(O)_rR⁷,
- SR⁸,
- S(O)₂OR⁷,
- 30 -OS(O)₂R⁸,
- S(O)_rNR⁷R⁸,
- NR⁷R⁸,
- 35 -(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸,
- (CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
- (CR⁹R¹⁰)_tSR⁸,
- (CR⁹R¹⁰)_tS(O)_rR⁸,
- (CR⁹R¹⁰)_tCO₂R⁸,
- (CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
- 40 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷CO₂R⁸,
- (CR⁹R¹⁰)_tOCONR⁷R⁸,
- (CR⁹R¹⁰)_tNR⁷CONR⁷R⁸,
- (CR⁹R¹⁰)_tNR⁷SO₂NR⁷R⁸,
- O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
- C(O)R⁷,
- 45 -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸,
- C(O)(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
- C(O)(CR⁹R¹⁰)_tSR⁸,
- C(O)(CR⁹R¹⁰)_tS(O)_rR⁸,
- CO₂R⁸,
- 50 -CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
- OC(O)R⁷,
- CN,
- C(O)NR⁷R⁸,
- NR⁷C(O)R⁸,
- 55 -OC(O)NR⁷R⁸,
- NR⁷C(O)OR⁸,
- NR⁷C(O)NR⁷R⁸,
- CR⁷(N-OR⁸),
- CHF₂,
- 60 -CF₃,
- OCHF₂, y
- OCF₃;

65 cada R^{6b} se selecciona independientemente de:

R^{6a},

arilo,
 aril-alquilo C₁₋₄,
 heteroarilo, y
 heteroaril-alquilo C₁₋₄;

5 cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de:

10 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₁₀,
 alquenilo C₂₋₁₀,
 alquinilo C₂₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 cicloalquil-alquilo C₁₋₁₀,
 heterociclilo,
 15 heterocicliil-alquilo C₁₋₁₀,
 arilo,
 heteroarilo,
 aril-alquilo C₁₋₁₀, y
 heteroaril-alquilo C₁₋₁₀;

20 en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, y arilo y heteroarilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b}; o

25 R⁷ y R⁸ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y NR¹¹, cada R⁷ y R⁸ pueden estar no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono o nitrógeno con al menos un sustituyente, como uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados independientemente de R¹²;

30 cada R⁹ y cada R¹⁰ se seleccionan independientemente de:

35 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₁₀,
 alquenilo C₂₋₁₀,
 alquinilo C₂₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 cicloalquil-alquilo C₁₋₁₀,
 heterociclilo,
 heterocicliil-alquilo C₁₋₁₀,
 arilo,
 40 heteroarilo,
 aril-alquilo C₁₋₁₀, y
 heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; o

45 R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; cada R¹¹ se selecciona independientemente de:

50 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄,
 heterociclilo,
 heterocicliil-alquilo C₁₋₄,
 arilo,
 55 aril-alquilo C₁₋₄,
 heteroarilo,
 heteroaril-alquilo C₁₋₄,
 -S(O)₀₋₂R⁷,
 -C(O)R⁷,
 60 -CO₂R⁷,
 -CO₂(CR⁹R¹⁰)₀₋₁CONR⁷R⁸, y
 -C(O)NR⁷R⁸;

65 cada R¹² se selecciona independientemente de:

halógeno,

alquilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 cicloalquilalquilo C₃₋₁₀,
 heterociclilo,
 5 heterociclilalquilo,
 arilo,
 aril-alquilo C₁₋₄,
 heteroarilo,
 10 heteroaril-alquilo C₁₋₄,
 -OR⁷
 -NR⁷S(O)_rR⁸,
 -S(O)_rR⁷,
 -SR⁷,
 15 -S(O)₂OR⁷,
 -OS(O)₂R⁷,
 -S(O)_rNR⁷R⁸,
 -NR⁷R⁸,
 -O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
 20 -C(O)R⁷,
 -CO₂R⁸,
 -CO₂(CR⁹R¹⁰)_iCONR⁷R⁸,
 -OC(O)R⁷,
 -CN,
 25 -C(O)NR⁷R⁸,
 -NR⁷C(O)R⁸,
 -OC(O)NR⁷R⁸,
 -NR⁷C(O)OR⁸,
 -NR⁷C(O)NR⁷R⁸,
 30 -CHF₂,
 -CF₃,
 -OCHF₂, y
 -OCF₃;

35 cada m se selecciona independientemente de 0, 1 y 2;
 cada n se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;
 p es 2;
 cada q se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;
 cada r se selecciona independientemente de 1 y 2;
 40 cada t se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

45 En otro aspecto más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 La presente divulgación permite métodos para modular ALK, que comprende administrar a un sistema o un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, modulando de este modo dicha ALK. La presente descripción también permite al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones farmacéuticas del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para uso en el tratamiento, mejora o prevención de una afección que responde a la inhibición de ALK. La presente divulgación también permite el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para tratar una afección mediada por ALK. En realizaciones particulares, los compuestos de la invención pueden usarse solos o en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar una afección mediada por ALK, en la que dicha afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno celular proliferativo.

60 Además, la invención proporciona al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones farmacéuticas del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para uso en el tratamiento de un trastorno celular proliferativo.

65 La presente divulgación también permite el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno celular proliferativo. En ejemplos particulares, los compuestos de la divulgación se pueden usar solos o en combinación con un agente quimioterapéutico para tratar un trastorno celular proliferativo, que incluye, pero sin limitarse a, linfoma,

osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, riñón, próstata, colorrectal, tiroideo, ovárico, pancreático, neuronal, pulmonar, uterino o gastrointestinal.

- 5 La presente divulgación también permite que al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administre a un sistema que comprende células o tejidos, o a un sujeto mamífero tal como un sujeto humano o animal.

Breve descripción de los dibujos

- 10 Figura 1. Efecto de un compuesto descrito en el presente documento sobre el volumen relativo del tumor.

Como se usa en el presente documento, son aplicables las siguientes definiciones.

- 15 El término "alquilo" se refiere tanto a grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, "alquilo" se refiere a alquilo C₁-C₁₀. Por ejemplo, C₁-C₁₀, como en "alquilo C₁₋₁₀", se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

- 20 El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarbonado cíclico alifático saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C₃₋₁₀. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye, pero no se limitan a, ciclopropilo, metilciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo y ciclohexilo.

- 25 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado no aromático, lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, está presente un doble enlace carbono a carbono, hasta cuatro dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos pueden estar presentes. Por lo tanto, "alquenilo C₂₋₁₀" significa un radical alquenilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquenilo puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquenilo sustituido.

- 35 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, pueden estar presentes hasta tres enlaces triples carbono-carbono. Por lo tanto, "alquinilo C₂₋₁₀" significa un radical alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo y 3-metilbutinil. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquinilo puede contener enlaces triples y puede estar sustituida si se indica un grupo alquinilo sustituido.

- 40 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo cíclico o no cíclico con un número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, ciclopropaniloxi y ciclobutiloxi. Por lo tanto, "alcoxi" abarca las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores.

- 45 El término "arilo" abarca: anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. En los casos en que el sustituyente arilo es bicíclico o tricíclico y al menos un anillo no es aromático, se entiende que la unión se realiza a través del anillo aromático.

- 50 Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, siempre que el punto de unión esté en el anillo aromático carbocíclico. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarbonados policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, el grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, que se define por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en este documento.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 65 El término "heteroarilo" se refiere a anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 8 miembros, que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo carbono;

anillos bicíclicos de 8 a 12 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo carbono y en el que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático; y

5 anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo carbono y en el que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

10 Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 1.

15 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (como se numeran desde la posición de enlace asignada como prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 1-pirazolilo, 2,3-pirazolilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolinilo, piridizínilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

20 Otros grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo e isoquinolinilo. Como en la definición de heterociclo a continuación, también se entiende que "heteroarilo" incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno.

25 Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca ni se superpone con arilo como se definió anteriormente.

30 En los casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico o tricíclico y al menos un anillo no es aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión se realiza a través del anillo aromático o del anillo que contiene el heteroátomo, respectivamente.

35 El término "heterociclo" (y sus variaciones, tales como "heterocíclico" o "heterocíclico") se refiere en general a un solo anillo alifático, generalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. "Heterociclo" también se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S fusionados con un anillo aromático carbocíclico de 5 y 6 miembros, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden estar saturados o tener uno o más enlaces dobles (es decir, parcialmente insaturados). El heterociclo puede ser sustituido por oxo. El punto de unión puede ser carbono o heteroátomo en el anillo heterocíclico, siempre que la unión dé como resultado la creación de una estructura estable. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, siempre que se obtenga una estructura química estable. El heterociclo no se superpone con el heteroarilo.

45 Los heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo, (numerados de la posición de enlace asignada como prioridad 1), 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y 2,5-piperazinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, que incluyen 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en los que se asigna como prioridad 1 al oxígeno). El heterociclo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más fracciones oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

50 Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" se refiere a una fracción alquilo sustituida con un grupo arilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen grupos bencilo, fenetilo y naftilmetilo. En algunas realizaciones, los grupos arilalquilo tienen de 7 a 20 o de 7 a 11 átomos de carbono. Cuando se usa en la frase "aril-alquilo C₁₋₄", el término "C₁₋₄" se refiere a la porción alquilo de la fracción y no describe el número de átomos en la porción arilo de la fracción. Del mismo modo, cuando se usa en la frase "aril-alquilo C₁₋₁₀", el término "C₁₋₁₀" se refiere a la porción alquilo de la fracción y no describe el número de átomos en la porción arilo de la fracción.

55 Como se usa en el presente documento, "heterociclilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heterocíclico. Cuando se usa en la frase "heterociclil-alquilo C₁₋₁₀", el término "C₁₋₁₀" se refiere a la porción alquilo de la fracción y no describe el número de átomos en la porción heterociclico de la fracción.

60 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con cicloalquilo. Cuando se usa en la frase "cicloalquilalquilo C₃₋₁₀", el término "C₃₋₁₀" se refiere a la porción cicloalquilo de la fracción y no describe el número de átomos en la porción alquilo de la fracción. Cuando se usa en la frase "cicloalquilalquilo C₃₋₇", el término "C₃₋₇" se refiere a la porción cicloalquilo de la fracción y no describe el número de átomos en la porción alquilo de la fracción. Cuando se usa en la frase "cicloalquilalquilo C₃₋₈", el término "C₃₋₈" se refiere a la porción cicloalquilo de la fracción y no describe el número de átomos en la porción alquilo de la fracción. Cuando se usa en la frase "cicloalquil-

alquilo C₁₋₁₀", el término "C₁₋₁₀" se refiere a la porción alquilo de la fracción y no describe el número de átomos en la porción cicloalquilo de la fracción.

5 Como se usa en el presente documento, "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heteroarilo. Cuando se usa en la frase "heteroaril-alquilo C₁₋₄", el término "C₁₋₄" se refiere a la porción alquilo de la fracción y no describe el número de átomos en la porción heteroarilo de la fracción. Del mismo modo, cuando se usa en la frase "heteroaril-alquilo C₁₋₁₀", el término "C₁₋₁₀" se refiere a la porción alquilo de la fracción y no describe el número de átomos en la porción heteroarilo de la fracción.

10 Para evitar dudas, la referencia, por ejemplo, a la sustitución de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y/o heteroarilo se refiere a la sustitución de cada uno de esos grupos individualmente, así como a las sustituciones de combinaciones de esos grupos. Es decir, si R¹ es arilalquilo, la porción arilo puede estar no sustituido o sustituida con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b} y la porción alquilo también puede estar no sustituida o sustituida con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas se pueden seleccionar, por ejemplo, de sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y zinc. Además, por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases inorgánicas pueden seleccionarse de sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en una o más estructuras cristalinas, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse, por ejemplo, de sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletlen-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina y tripropilamina, trometamina.

30 Cuando el compuesto descrito en el presente documento es básico, las sales se pueden preparar usando al menos un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, seleccionado de ácidos inorgánicos y orgánicos. Tal ácido puede seleccionarse, por ejemplo, entre ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluensulfónico. En algunas realizaciones, dicho ácido puede seleccionarse, por ejemplo, entre ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico.

40 Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, como se usan en este documento, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

45 El término "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a un producto obtenido al mezclar o combinar ingredientes activos, e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos.

El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y un co-agente, ambos se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación.

50 El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y un co-agente, ambos se administran a un paciente como entidades separadas, ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los ingredientes activos en el cuerpo del paciente. Lo último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

55 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad del compuesto sujeto que provocará una respuesta biológica o médica en una célula, tejido, órgano, sistema, animal o humano que está siendo buscado por el investigador, veterinario, médico u otro profesional.

60 El término "administración" o "que se administra" del compuesto objetivo significa proporcionar un compuesto de la divulgación y profármacos del mismo a un sujeto que necesita tratamiento.

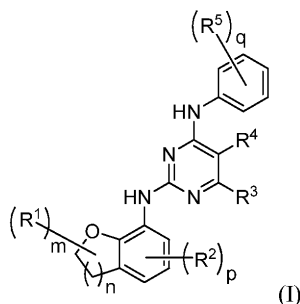
65 El término "composición", como se usa en el presente documento, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término en relación con una composición farmacéutica pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente o

ingredientes activos y el ingrediente o ingredientes inertes que forman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

5 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es inaceptablemente perjudicial para el receptor de la misma.

10 El término "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se puede emplear comúnmente para bloquear o proteger cierta función mientras reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la función amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege a la función hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la función carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo comunes incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenil sulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

20 En una realización, en el presente documento se describe al menos un compuesto de Fórmula (I):



25 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

cada R¹ se selecciona independientemente de:

30 hidrógeno,
halógeno,
hidroxilo,
alquilo C₁₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
cicloalquil-alquilo C₃₋₁₀,
35 heterociclilo,
heterociclilalquilo,
arilo,
arilalquilo,
heteroarilo, y
40 heteroarilalquilo,

en los que alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^{6a}, y en los que arilo y heteroarilo están sustituidos o no sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados de R^{6b};

45 cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀ y piperidinilo, en el que el alquilo C₁₋₁₀ y piperidinilo están cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a};

cada R³ se selecciona independientemente de:

50 hidrógeno,
halógeno,
-CN,
-NR⁷R⁸, y
55 alquilo C₁₋₁₀;

en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a};
cada R⁴ se selecciona independientemente de:

- 5 hidrógeno,
halógeno,
-CN,
alquilo C₁₋₁₀,
alqueno C₂₋₁₀,
10 alquino C₂₋₁₀, y
cicloalquilo C₃₋₁₀;

15 en los que alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de R^{6a};

o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5-6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^{6b};

20 cada R⁵ se selecciona independientemente de:

- 25 alquilo C₁₋₁₀,
alqueno C₂₋₁₀,
alquino C₂₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
-OR⁸
-NR⁷S(O)_rR⁸,
-NO₂,
halógeno
-S(O)_rR⁷,
30 -SR⁸,
-S(O)₂OR⁷,
-OS(O)₂R⁸,
-S(O)_rNR⁷R⁸,
-NR⁷R⁸,
35 -O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
-C(O)R⁷,
-CO₂R⁸,
-CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
-OC(O)R⁷,
40 -CN,
-C(O)NR⁷R⁸,
-NR⁷C(O)R⁸,
-OC(O)NR⁷R⁸,
-NR⁷C(O)OR⁸,
45 -NR⁷C(O)NR⁷R⁸,
-CR⁷(N-OR⁸),
-CHF₂,
-CF₃,
-OCHF₂, y
50 -OCF₃;

en los que alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a};

55 cada R^{6a} se selecciona independientemente de:

- 60 alquilo C₁₋₁₀,
alqueno C₂₋₁₀,
alquino C₂₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
-OR⁸,
-NR⁷S(O)_rR⁸,
-NO₂,
halógeno,
65 -S(O)_rR⁷,
-SR⁸,

- S(O)₂OR⁷,
 -OS(O)₂R⁸,
 -S(O)_rNR⁷R⁸,
 -NR⁷R⁸,
 5 -(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tSR⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tS(O)_rR⁸,
 10 -(CR⁹R¹⁰)_tCO₂R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷CO₂R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tOCONR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷CONR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷SO₂NR⁷R⁸,
 15 -O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
 -C(O)R⁷,
 -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸,
 -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
 -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tSR⁸,
 20 -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tS(O)_rR⁸,
 -CO₂R⁸,
 -CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
 -OC(O)R⁷,
 -CN,
 25 -C(O)NR⁷R⁸,
 -NR⁷C(O)R⁸,
 -OC(O)NR⁷R⁸,
 -NR⁷C(O)OR⁸,
 -NR⁷C(O)NR⁷R⁸,
 30 -CR⁷(N-OR⁸),
 -CHF₂,
 -CF₃,
 -OCHF₂, y
 -OCF₃;

35 cada R^{6b} se selecciona independientemente de:

- R^{6a},
 arilo,
 40 aril-alquilo C₁₋₄,
 heteroarilo, y
 heteroaril-alquilo C₁₋₄;

45 cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de:

- hidrógeno,
 alquilo C₁₋₁₀,
 alquenilo C₂₋₁₀,
 alquinilo C₂₋₁₀,
 50 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 cicloalquil-alquilo C₁₋₁₀;
 heterociclilo,
 heterociclil-alquilo C₁₋₁₀,
 arilo,
 55 heteroarilo,
 aril-alquilo C₁₋₁₀, y
 heteroaril-alquilo C₁₋₁₀;

60 en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, y arilo y heteroarilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6b}; o

65 R⁷ y R⁸ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y NR¹¹, cada R⁷ y R⁸ pueden estar no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono o nitrógeno con al menos un sustituyente, tal como uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados independientemente de R¹²;

cada R⁹ y cada R¹⁰ se seleccionan independientemente de:

- 5 hidrógeno,
alquilo C₁₋₁₀,
alqueno C₂₋₁₀,
alquino C₂₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
cicloalquil-alquilo C₁₋₁₀,
heterociclilo,
10 heterociclilo-alquilo C₁₋₁₀,
arilo,
heteroarilo,
aril-alquilo C₁₋₁₀, y
heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; o
15 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
cada R¹¹ se selecciona independientemente de:

- 20 hidrógeno,
alquilo C₁₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄,
heterociclilo,
25 heterociclil-alquilo C₁₋₄,
arilo,
aril-alquilo C₁₋₄,
heteroarilo,
heteroaril-alquilo C₁₋₄,
30 -S(O)_rR⁷,
-C(O)R⁷,
-CO₂R⁷,
-CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸, y
-C(O)NR⁷R⁸;

- 35 cada R¹² se selecciona independientemente de:

- 40 halógeno,
alquilo C₁₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
cicloalquilalquilo C₃₋₁₀,
heterociclilo,
heterociclilalquilo,
arilo,
45 aril-alquilo C₁₋₄,
heteroarilo,
heteroaril-alquilo C₁₋₄,
-OR⁷,
-NR⁷S(O)_rR⁸,
50 -S(O)_rR⁷,
-SR⁷,
-S(O)₂OR⁷,
-OS(O)₂R⁷,
-S(O)_tNR⁷R⁸,
55 -NR⁷R⁸,
-O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
-C(O)R⁷,
-CO₂R⁸,
-CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
60 -OC(O)R⁷,
-CN,
-C(O)NR⁷R⁸,
-NR⁷C(O)R⁸,
-OC(O)NR⁷R⁸,
65 -NR⁷C(O)OR⁸,
-NR⁷C(O)NR⁷R⁸,

-CHF₂,
 -CF₃,
 -OCHF₂, y
 -OCF₃;

5 cada m se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; cada n se selecciona independientemente de 1, 2 y 3; p es 2; cada q se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; cada r se selecciona independientemente de 1 y 2; cada t se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

10 En algunas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de hidroxilo y alcoxi C₁₋₁₀.

15 En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados de hidroxilo y alcoxi C₁₋₁₀.

20 En algunas realizaciones, R¹ es metilo, hidroximetilo o metoximetilo.

En algunas realizaciones, cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀ y piperidinilo que están no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, R^{6a} es como se describió anteriormente.

25 En algunas realizaciones, cada R² se selecciona independientemente de metilo y 4-piperidinilo que están no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, R^{6a} es como se describió anteriormente.

30 En algunas realizaciones, cada R² se selecciona independientemente de metilo y 4-piperidinilo, en el que 4-piperidinilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, en el que R^{6a} se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, -C(O)R⁷, -S(O)_rR⁷, -(CR⁹R¹⁰)_iCO₂R⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)_iNR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)_iOR⁸, -(CR⁹R¹⁰)_iCONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)_iS(O)_rR⁸, -(CR⁹R¹⁰)_iOR⁸, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, t y r son como se describió anteriormente.

35 En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, cada R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y halógeno.

40 En algunas realizaciones, cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno.

En algunas realizaciones, R⁴ es cloro.

45 En algunas realizaciones, R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno, en el que el anillo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C₁₋₁₀.

En algunas realizaciones, R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman pirazolo.

50 En algunas realizaciones, R⁵ es -S(O)_rR⁷, R⁷ y r son como se describió anteriormente.

En algunas realizaciones, R⁵ es -S(O)₂R⁷, en el que R⁷ se selecciona de alquilo C₁₋₁₀.

En algunas realizaciones, R⁵ es -S(O)₂R⁷, en el que R⁷ es isopropilo.

55 En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, p es 2.

60 En algunas realizaciones, m es 1.

En algunas realizaciones, q es 1.

También se proporciona al menos un compuesto, seleccionado de:

65

- N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil-N-6-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil-N-6-(5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- 5 (R)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- (R)-N-6-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;
- 10 (S)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- (S)-N-6-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;
- (7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol;
- 15 N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-6-(2-(metoximetil)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonilo)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 20 (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonilo)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 25 5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2, 4-diamina;
- 5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- (S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)etanona;
- 30 (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)etanona;
- (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidin-2,4-diamina;
- 35 (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidin-2,4-diamina;
- Ácido (S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)acético;
- Ácido (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)acético;
- 40 (S)-2-amino-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-amino-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- 45 (R)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)propan-2-ol;
- (S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)propan-2-ol;
- (S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)acetamida;
- 50 (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)acetamida;
- (S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 55 (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 60 (S)-5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il) pirimidin-2,4-diamina;
- (R)-5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il) pirimidin-2,4-diamina;
- (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)etanol;
- 65

(S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)etanol;
 (R)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)propan-2-ol;
 5 (S)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)propan-2-ol;
 (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 (S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
 10 (R)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
 4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidina-1-carboxilato de (S)-metilo;
 15 2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)acetato de (S)-etilo;
 (S)-2-amino-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)etanona;
 (S)-4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidina-1-carboxamida;
 20 (S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona;
 (S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;
 25 (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)propan-1-ona;
 (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 (R)-4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;
 30 (R)-5-cloro-N-2-(4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidin-2,4-diamina;
 (R)-5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(4-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
 35 (R)-5-cloro-N-2-(4-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonilo) fenil) pirimidin-2,4-diamina;
 (R)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona;
 40 (R)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona;
 (S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona;
 (S)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos descritos en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben propiedades farmacológicas valiosas cuando se prueban *in vitro* en ensayos de quinasa sin células y en ensayos celulares, y por lo tanto son útiles como productos farmacéuticos.

En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) pueden inhibir la actividad tirosina quinasa de ALK y la proteína de fusión de NPM-ALK. Esta proteína tirosina quinasa resulta de una fusión génica de nucleofosmina (NPM) y ALK, lo que hace que la actividad de la proteína tirosina quinasa del ligando ALK sea independiente. NPM-ALK desempeña un papel clave en la transmisión de señales en varias células hematopoyéticas y otras células humanas que conducen a enfermedades hematológicas y neoplásicas, por ejemplo, en el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) y en los linfomas no Hodgkin (NHL), específicamente en ALK + LNH o Alkomas, en tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT) y neuroblastomas. (Duyster et al. 2001 Oncogene 20, 5623-5637). Además de NPM-ALK, se han identificado otras fusiones de genes en enfermedades hematológicas y neoplásicas humanas; por ejemplo, TPM3-ALK (una fusión de tropomiosina no muscular con ALK).

La inhibición de la actividad de la tirosina quinasa ALK puede demostrarse usando métodos conocidos, por ejemplo, usando el dominio de quinasa recombinante de la ALK en analogía con el ensayo de quinasa de VEGF-R descrito en J. Wood et al. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). En general, los ensayos enzimáticos *in vitro* que utilizan la proteína tirosina quinasa GST-ALK se realizan en placas de 96 pozos como un ensayo de unión al filtro en Tris HCl 20 mM, pH = 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 0,1 μCi/ensayo (= 30 μL) [γ-³³P]-ATP, ATP 2 μM, 3 μg/mL de poli (Glu, Tyr 4:1) Poli-EY (Sigma P-0275), DMSO al 1%, 25 ng de enzima ALK. Los ensayos se incuban durante 10 min a

temperatura ambiente. Las reacciones se terminan agregando 50 μ L de EDTA 125 mM, y la mezcla de reacción se transfiere a una placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA, EE. UU.), previamente humedecida con metanol y rehidratada durante 5 minutos con H₂O. Después del lavado (H₃PO₄ al 0,5%), las placas se cuentan en un contador de centelleo líquido. Los valores de IC₅₀ se calculan mediante análisis de regresión lineal de la inhibición porcentual.

Los compuestos de fórmula (I) pueden inhibir potentemente el crecimiento de células BaF3 murinas que sobreexpresan NPM-ALK humana (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Alemania). La expresión de NPM-ALK se puede lograr mediante la transfección de la línea celular BaF3 con un vector de expresión pCIneo^{MR} (Promega Corp., Madison, EE. UU.) que codifica NPM-ALK y la posterior selección de células resistentes a G418. Las células BaF3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste, las células BaF3 que expresan NPM-ALK (denominadas en lo sucesivo BaF3-NPM-ALK) pueden proliferar en ausencia de IL-3 porque obtienen una señal proliferativa a través de la quinasa NPM-ALK. Los inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK, por lo tanto, eliminan la señal de crecimiento y pueden resultar en actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad antiproliferativa de los inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK se puede superar mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. También se ha descrito un sistema celular análogo que utiliza la quinasa FLT3 (véase, E Weisberg et al. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)).

La actividad inhibidora de los compuestos de la invención se puede determinar como sigue. En general, las células BaF3-NPM-ALK (15.000/pozo de placa de microtitulación) se transfieren a placas de microtitulación de 96 pozos. Los compuestos de ensayo disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO) se agregan en una serie de concentraciones (series de dilución) de tal manera que la concentración final de DMSO no sea superior al 1% (v/v). Después de la adición, las placas se incuban durante dos días, durante los cuales los cultivos de control sin el compuesto de prueba pueden someterse a dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se mide por medio de la tinción con YOPRO^{MR} [T Idziorek et al. J. Immunol. Methods 185: 249-258 (1995)]: se añaden a cada pozo 25 μ L de regulador de lisis que comprende citrato sódico 20 mM, pH 4,0, cloruro de sodio 26,8 mM, NP40 al 0,4%, EDTA 20 mM y 20 mM. La lisis celular se completa en 60 minutos a temperatura ambiente y la cantidad total de YOPRO^{MR} unida al ADN se determina mediante la medición utilizando el lector de 96 pozos Cytofluor II (PerSeptive Biosystems) con los siguientes ajustes: Excitación (nm) 485/20 y Emisión (nm) 530/25.

Los valores de IC₅₀ pueden determinarse mediante un sistema asistido por computadora que utiliza la fórmula:

$$IC_{50} = [(prueba\ de\ ABS - inicio\ de\ ABS) / (control\ de\ ABS - inicio\ de\ ABS)] \times 100. \text{ (ABS = absorción)}$$

El valor de IC₅₀ en esos experimentos se refiere a la concentración del compuesto de prueba en cuestión que resulta en un recuento de células que es 50% más bajo que el obtenido usando el control sin inhibidor. Los compuestos de la divulgación en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, pueden exhibir valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica por las pruebas *in vitro* descritas en esta solicitud. En general, los compuestos de la divulgación tienen valores de IC₅₀ de menos de 1 nM a 10 μ M. En algunos ejemplos, los compuestos de la divulgación tienen valores de IC₅₀ de menos de 1 nM a 500 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la divulgación tienen valores de IC₅₀ de < 1 nM a 200 nM.

La acción antiproliferativa de los compuestos de la invención también se puede determinar en la línea celular de linfoma KARPAS-299 humano (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania, descrita en WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002)) utilizando la misma metodología descrita anteriormente para la línea celular BaF3-NPM-ALK. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden exhibir actividad inhibitoria con una IC₅₀ en el intervalo de aproximadamente menos de 1 nM a 1 μ M. La acción de los compuestos de la invención sobre la autofosforilación de la ALK puede determinarse en la línea celular de linfoma KARPAS-299 humano por medio de una inmunotransferencia como se describe en WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002).

De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación proporciona:

(1) un compuesto descrito en el presente documento para uso como un producto farmacéutico;

(2) un compuesto descrito en el presente documento para uso como un inhibidor de ALK, por ejemplo, para uso en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente;

(3) una composición farmacéutica, por ejemplo, para su uso en cualquiera de las indicaciones aquí expuestas anteriormente, que comprenden al menos un compuesto descrito en este documento como ingrediente activo junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables;

(4) al menos un compuesto descrito en el presente documento o al menos una composición farmacéutica que lo comprende para su uso en el tratamiento de cualquier indicación particular expuesta anteriormente;

(5) el uso de un compuesto descrito en el presente documento para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la que la activación de ALK desempeña un papel o está implicada;

(6) el compuesto o composición farmacéutica como se definió anteriormente en (4) que comprende la administración conjunta, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento y una o más sustancias farmacológicas adicionales, dicha sustancia farmacológica adicional es útil en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente;

(7) una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento y al menos una sustancia farmacológica adicional, en la que dicha sustancia farmacológica adicional es útil en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente;

(8) el uso de un compuesto descrito en el presente documento para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de la quinasa del linfoma anaplásico;

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

(10) el uso de acuerdo con (8) o (9), en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los ejemplos descritos en el presente documento;

(11) al menos un compuesto descrito en el presente documento o al menos una composición farmacéutica que lo comprende para su uso en el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de la quinasa del linfoma anaplásico, tal como una enfermedad seleccionada de linfoma anaplásico de células grandes, linfomas no Hodgkin, tumores inflamatorios miofibroblásticos, neuroblastomas y enfermedades neoplásicas, que comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunos ejemplos, los compuestos de la divulgación se pueden usar solos o en combinación con un agente quimioterapéutico para tratar un trastorno celular proliferativo, que incluye, pero sin limitarse a, linfoma, osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, riñón, próstata, colorrectal, tiroideo, ovárico, pancreático, neuronal, pulmonar, uterino o gastrointestinal.

Administración y composiciones farmacéuticas

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

En general, se indica que los resultados satisfactorios se obtienen sistémicamente en dosis diarias de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg por peso corporal, o particularmente, de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Una dosis diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, los seres humanos pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2.000 mg, o más particularmente, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrados convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de la divulgación se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional; por ejemplo, en forma enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas; por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables o suspensiones; o por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o de supositorio.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente divulgación en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de una manera convencional mediante procesos de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la divulgación en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitaria para administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son soluciones del ingrediente activo, que incluyen suspensiones o dispersiones, tales como soluciones acuosas isotónicas. En el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un vehículo tal como manitol, pueden prepararse dispersiones o suspensiones antes del uso. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes

conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a, antioxidantes como el ácido ascórbico o microbicidas, como el ácido sórbico o el ácido benzoico. Las soluciones o suspensiones pueden comprender además agentes que aumentan la viscosidad, incluidos, pero sin limitarse a, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona, gelatinas o solubilizantes, por ejemplo, Tween 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitán).

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

Otros ésteres de ácidos grasos adecuados incluyen, pero no están limitados a, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, LABRAFIL® M 2375 (polioxietilenglicerol), LABRAFIL® M 1944 CS (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholólisis de aceite de albaricoque y comprende glicéridos y éster de polietilenglicol, LABRASOL^{MR} (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholólisis de TCM y que comprende glicéridos y éster de polietilenglicol; todos disponibles a través de GaKefosse, Francia), y/o MIGLYOL® 812 (triglicérido de ácidos grasos saturados de longitud de cadena C8 a C12 de Hüls AG, Alemania) y aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja o aceite de cacahuete.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con uno o más vehículos sólidos, y si se desea, granular una mezcla resultante y procesar la mezcla o los gránulos mediante la inclusión de excipientes adicionales, para formar comprimidos o núcleos de comprimidos.

Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a rellenos, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o fosfato ácido de calcio, y también aglutinantes, tales como como almidones, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona y/o, si se desea, desintegradores, tales como los almidones mencionados anteriormente, almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes adicionales incluyen acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol, o derivados de los mismos.

Los núcleos de los comprimidos pueden proporcionarse con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos mediante el uso de, entre otras, soluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en disolventes o mezclas disolventes orgánicas adecuadas, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden agregar tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, con fines de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

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

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral pueden comprender soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo, de una sal soluble en agua, o suspensiones de inyección acuosas que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio,

sorbitol y/o dextrano, y, si se desea, estabilizadores. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en forma de un liofilizado y puede prepararse en una solución antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados. Las soluciones tales como las que se usan, por ejemplo, para la administración parenteral también se pueden emplear como soluciones de infusión. La fabricación de preparaciones inyectables se realiza generalmente en condiciones estériles, como lo es el llenado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los recipientes.

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse como el único ingrediente activo, o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas o útiles en regímenes inmunomoduladores. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden usar de acuerdo con la divulgación en combinación con composiciones farmacéuticas eficaces en diversas enfermedades como se describió anteriormente, por ejemplo, con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, vincristina, vinblastina, etopósido, irinotecano, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib o imatinib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus o everolimus, corticosteroides, por ejemplo, prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, antimaláricos, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetilo, 15-deoxiespergualina, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, I CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CDOS4, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, CTLA41g.

La descripción también proporciona una combinación farmacéutica, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la divulgación como se describe en el presente documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Ejemplos

Se pueden desarrollar diversos métodos para sintetizar al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En los Ejemplos se proporcionan métodos representativos para sintetizar al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Sin embargo, se observa que al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden sintetizarse mediante otras rutas sintéticas que otros pueden idear.

Se reconocerá fácilmente que ciertos compuestos de fórmula (I) tienen átomos con enlaces a otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede dar como resultado la creación de mezclas de diferentes estereoisómeros (enantiómeros, diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, se pretende que la mención de un compuesto abarque todos los diferentes estereoisómeros posibles.

Al menos un compuesto de fórmula (I) también se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de base libre de al menos un compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de al menos un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de ácido libre de al menos un compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se exponen en la sección de definiciones de esta Solicitud. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o compuestos intermedios.

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de la correspondiente forma de sal de adición de base o sal de adición de ácido. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en una forma de sal de adición de ácido puede convertirse en la base libre correspondiente del mismo mediante el tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto de fórmula (I) en forma de sal de adición de base se puede convertir en el correspondiente ácido libre del mismo, por ejemplo, tratando con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los N-óxidos de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los N-óxidos se pueden preparar tratando una forma no oxidada del compuesto de fórmula (I) con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como el diclorometano) a aproximadamente 0 a 80°C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir del N-óxido de un material de partida apropiado.

Los compuestos de fórmula (I) en una forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, tratando con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro y similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso y similares) a una temperatura de 0 a 80°C.

Los derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999. Al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden prepararse convenientemente, o como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de al menos un compuesto de fórmula I y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden prepararse convenientemente por recristalización en una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano y/o metanol.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica de los compuestos con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros y recuperando el enantiómero ópticamente puro. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de compuestos, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar por cromatografía o, por ejemplo, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé lugar a la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos de su mezcla racémica se puede encontrar en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones utilizados en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Las abreviaturas estándar de una o tres letras se usan generalmente para designar residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Por ejemplo, las siguientes abreviaturas se pueden usar en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); L (litros); mL (mililitros); µL (microlitros); psi (libras por pulgada cuadrada); M (molar); mM (milimolar); i.v. (intravenoso); Hz (Hertz); MHz (megahertz); mol (moles); mmol (milimoles); RT (temperatura ambiente); min (minutos); h (horas); pf (punto de fusión); TLC (cromatografía de capa fina); Rt (tiempo de retención); RP (fase inversa); MeOH (metanol); i-PrOH (isopropanol); TEA (trietilamina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); DMSO (dimetilsulfóxido); EtOAc (acetato de etilo); DME (1,2-dimetoxietano); DCM (diclorometano); DCE (dicloroetano); DMF (N,N-dimetilformamida); DMPU (N,N'-dimetilpropileno urea); CDI (1,1-carbonildiimidazol); IBCF (clorofornio de isobutilo); HOAc (ácido acético); HOSu (N-hidroxisuccinimida); HOBT (1-hidroxibenzotriazol); Et₂O (éter dietílico); EDCI (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); BOC (terc-butiloxicarbonilo); Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo); DCC (diciclohexilcarbodiimida); CBZ (benciloxicarbonilo); Ac (acetilo); atm (atmósfera); TMSE (2-(trimetilsilil)etilo); TMS (trimetilsililo); TIPS (triisopropilsililo); TBS (t-butildimetilsililo); DMAP (4-dimetilaminopiridina); Me (metilo); OMe (metoxi); Et (etilo); tBu (terc-butilo); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); BOP (cloruro de bis (2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico); TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio); m-CPBA (ácido meta-cloroperbenzoico).

Las referencias a éter o Et₂O son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario.

Los espectros de RMN de ¹H se registraron en un Varian Mercury Plus 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete) y br (ancho).

Los espectros de masas de baja resolución (MS) y los datos de pureza del compuesto se adquirieron en un sistema de cuadrupolo sencillo LC/MS Shimadzu equipado con una fuente de ionización por electroaspersión (ESI), detector de UV (220 y 254 nm) y detector evaporativo de dispersión de luz (ELSD). La cromatografía en capa fina se realizó en placas de gel de sílice E. Merck (60F-254) de 0,25 mm, se visualizaron con luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico al 5%, solución de ninhidrina o p-anisaldehído. La cromatografía ultrarrápida en columna se realizó en gel de sílice (malla 230-400, Merck).

Esquemas de síntesis

Al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede sintetizarse de acuerdo con una variedad de esquemas de reacción. Algunos esquemas ilustrativos se proporcionan a continuación y en los ejemplos. Los expertos en la técnica podrían idear fácilmente otros esquemas de reacción en vista de la presente descripción.

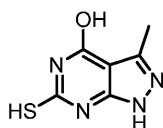
En las reacciones descritas a continuación, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

Los métodos de síntesis para preparar los compuestos en la presente divulgación se ilustran en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden fabricarse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente documento.

Preparación de compuestos intermedios

Compuesto intermedio A

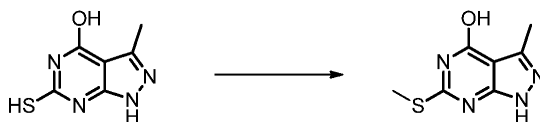
4-Hidroxi-3-metil-6-mercaptopirazolo[3,4-d]pirimidina (A-1)



A-1

Este reactivo se preparó de acuerdo con el método descrito en la bibliografía: J. Med. Chem. 1990, 33: 2174-2178.

4-Hidroxi-3-metil-6-metilmercaptopyrazolo[3,4-d]pirimidina (A-2)

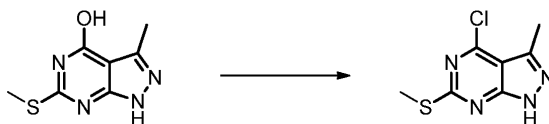


A-1

A-2

A una mezcla de 4-hidroxi-6-mercapto-3-metilpirazolo[3,4-d]pirimidina (A-1) (2,86 g, 11,8 mmol) y NaOH (0,8 g, 20 mmol) en agua (20 mL) a 5°C se le añadió CH₃I (2,0 g, 14,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución se acidificó con HOAc para obtener el producto bruto del compuesto del título (A-2), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 197,0 (M + H)⁺.

4-cloro-3-metil-6-metilmercaptopyrazolo[3,4-d]pirimidina (A-3)

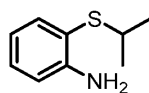


A-2

A-3

A una mezcla de POCl₃ (26 mL) y de dimetilaniolina (2 mL) se le añadió 4-hidroxi-3-metil-6-metilmercaptopyrazolo[3,4-d]pirimidina en bruto (A-2) (1,46 g, 7,45 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 60 minutos hasta que se disolvió todo el sólido. El exceso de POCl₃ se eliminó a presión reducida. El residuo se vertió en agua con hielo con agitación vigorosa, se agitó durante 10 minutos y la solución acuosa se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con agua fría, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (A-3) (1,21 g, 5,63 mmol). MS-ESI (m/z): 215,0 (M + H)⁺.

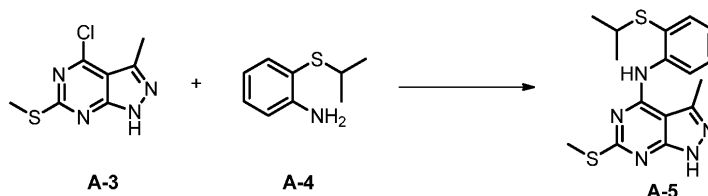
2-(isopropiltio)anilina (A-4)



A-4

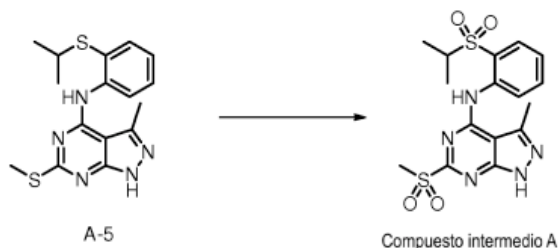
Este reactivo se preparó de acuerdo con el método descrito en la bibliografía: J. Med. Chem. 2002, 45: 2229-2239.

5 N-(2-(isopropiltio)fenil)-3-metil-6-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (A-5)



10 Una mezcla de 4-cloro-3-metil-6-metilmercaptopirazolo[3,4-d]pirimidina (A-3) (1,21 g, 5,63 mmol) y 2-(isopropiltio)anilina (A-4) (1,42 g, 8,50 mmol) en isopropanol (56 mL) se agitó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le añadió TEA (0,78 mL, 5,66 mmol) a la mezcla, y la solución se calentó nuevamente a reflujo durante 0,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró para obtener el compuesto del título (A-5) como un sólido blanco (1,30 g, 3,77 mmol). MS-ESI (m/z): 346 (M + H)⁺.

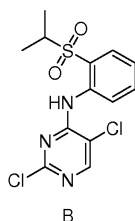
15 N-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-6-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (compuesto intermedio A)



20 A una solución de N-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-6-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (A-5) (1,3 g, 3,77 mmol) en DCM (150 mL) se le añadió m-CPBA (5,6 g, 22,6 mmol) a 0°C. Luego, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4,5 h, se lavó con NaHSO₃ saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (compuesto intermedio A) en forma de un sólido. MS-ESI (m/z): 410 (M+H)⁺.

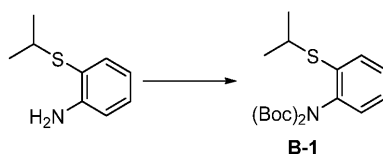
25 Compuesto intermedio B

2,5-dicloro-N-(2-(isopropilsulfonyl)fenil) pirimidin-4-amina (B)



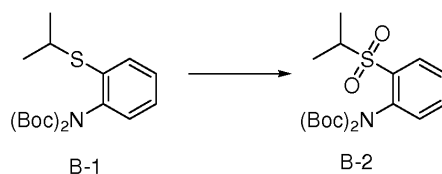
B

30

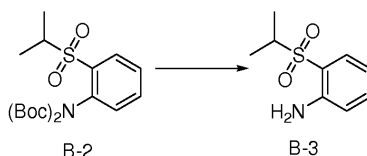


B-1

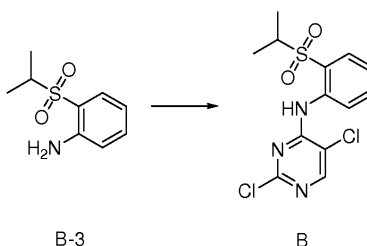
35 A una mezcla de 2-(isopropiltio)anilina (23 g, 0,14 mol) en acetonitrilo (250 mL) a temperatura ambiente se le añadió DMAP (8,5 g, 70 mmol) y (Boc)₂O (150 g, 688 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (10:1) para obtener el compuesto del título (B-1).



- 5 A una mezcla de (B-1) (54 g, 0,14 mol) en DCM (500 mL) a 0°C se le añadió m-CPBA (101 g, 0,44 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la solución se lavó con NaHSO₃ saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto (B-2) en forma de un sólido.
2-(isopropilsulfonyl)anilina (B-3)



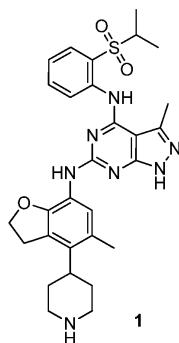
- 10 A una mezcla de (B-2) (64 g, 0,32 mol) en DCM (500 mL) a 0°C, se le añadió TFA (60 mL, 1 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la solución se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada. Na₂CO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto (B-3) en forma de un sólido. MS-ESI (m/z): 200 (M + 1)⁺.
- 15 2,5-dicloro-N-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-amina (B)



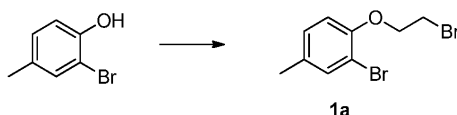
- 20 A una mezcla de 2-(isopropilsulfonyl)anilina (B-3) (32 g, 0,16 mol) en DMF (300 mL) a 0°C se le añadió NaH (13 g, 0,32 mol). Después de agitar a 0°C durante 0,5 h, se añadió gota a gota 2,4,5-tricloropirimidina (35 g, 0,13 mol) a la mezcla a 0°C. La solución se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (10:1 a 5:1) para obtener el compuesto del título (B) como un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 346 (M + 1)⁺.

Ejemplo 1

N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-N-6-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (1)

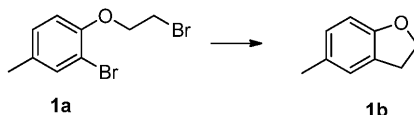


2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-metilbenceno (1a)



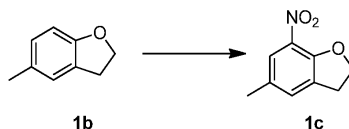
5 Se agitó una mezcla de 2-bromo-4-metilfenol (5,0 g, 26 mmol), 1,2-dibromoetano (7,0 g, 37 mmol) en agua (20 mL) y NaOH (1,1 g, 28 mmol) a 100°C durante 24 h. La mezcla se extrajo con DCM (150 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (20:1) para obtener el compuesto del título (1a).

5-metil-2,3-dihidrobenzofurano (1b)



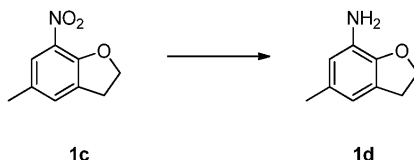
10 A una solución de 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-metilbenzene (1a) (1,0 g, 3,4 mmol) en THF (20 mL) a -78°C bajo atmósfera de N₂, se agregó n-BuLi (2,5 M, 11 mL, 27 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado (10 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (1b) en forma de un aceite incoloro.

5-metil-7-nitro-2,3-dihidrobenzofurano (1c)



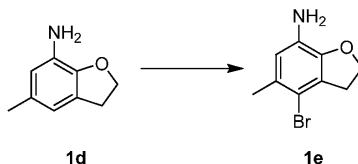
20 Se enfrió una mezcla de 5-metil-2,3-dihidrobenzofurano (1b) (2,7 g, 20 mmol) en TFA (50 mL) a 0°C, se le añadió NaNO₂ (2,5 g, 36 mmol). Luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró, se vertió en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (10:1) para obtener el compuesto del título (1c).

5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (1d)



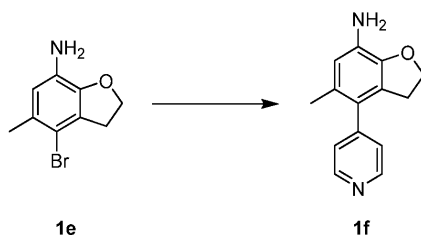
30 A una mezcla de 5-metil-7-nitro-2,3-dihidrobenzofurano (1c) (0,30 g, 1,7 mmol) y Pd/C (150 mg, 50%) en THF (5 mL) se le introdujo H₂. Se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el compuesto del título (1d) en forma de un sólido. MS-ESI (m/z): 150 (M + 1)⁺.

35 4-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (1e)



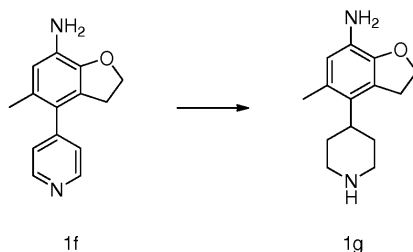
40 A una mezcla de 5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (1d) (1,0 g, 6,7 mmol) en DMF (21 mL) a 0°C se le añadió NBS (1,19 g, 6,7 mmol), se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con NaHSO₃ saturado (50 mL), agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (20:1) para obtener el compuesto del título (1e) en forma de un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 228 (M + 1)⁺.

45 5-metil-4-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (1f)



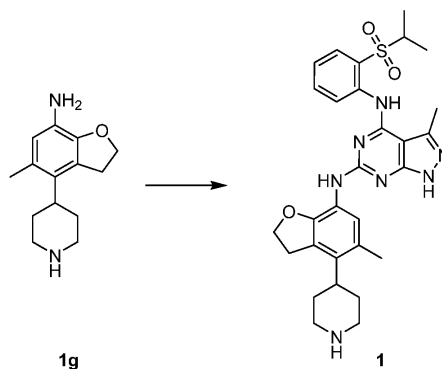
5 Una mezcla de 4-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (1e) (0,80 g, 3,5 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (0,86 g, 7 mmol), Cs_2CO_3 (2,84 g, 8,7 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,40 g, 0,346 mmol) y agua (7 mL) en DMF (35 mL) se agitó a 135°C bajo atmósfera de N_2 durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (20:1 a 5:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (1f) como un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 227 ($\text{M} + 1$)⁺.

10 5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (1 g)



15 A una mezcla de 5-metil-4-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (1f) (0,40 g, 1,8 mmol), PtO_2 (120 mg, 35%) y TEA (0,24 mL, 3,6 mmol) en HOAc (30 mL) se le introdujo H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h (88 psi). La mezcla se filtró, se concentró, se diluyó con EtOAc (50 mL). Se añadió una solución de hidróxido de amonio hasta $\text{pH} = 10$, se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (1 g) como un aceite amarillo. MS-ESI (m/z): 233 ($\text{M} + 1$)⁺.

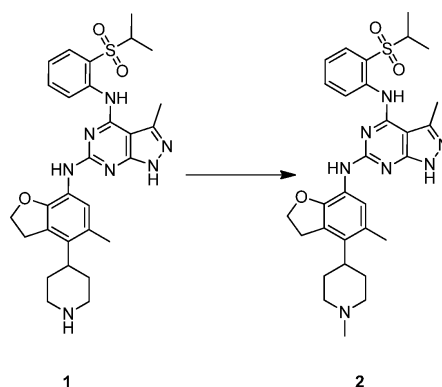
20 N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-N-6-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (1)



25 Una mezcla de 5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (1 g) (25 mg, 0,017 mmol), N-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-6-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (compuesto intermedio A) (53 mg, 0,12 mmol) y p-TsOH (20 mg, 0,11 mmol) en i-PrOH (0,5 mL) se agitó en un tubo sellado a 160°C durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL). Se añadió una solución de hidróxido de amonio hasta $\text{pH} = 10$, se extrajo con EtOAc (60 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para obtener el compuesto del título (1) como un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 562 ($\text{M} + 1$)⁺.

Ejemplo 2

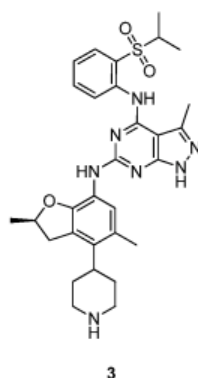
35 N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-N-6-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (2)



5 Una mezcla de N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil-N-6-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (1) (37 mg, 0,064 mmol), formaldehído (5,5 μ L, 0,64 mmol), HOAc (cat.) y NaBH₃CN (10,3 mg, 0,16 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ (10 mL) y EtOAc (20 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para obtener el compuesto del título (2) en forma de un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 576 (M + 1)⁺.

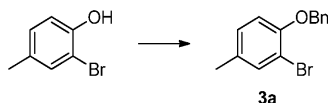
10 Ejemplo 3

(R)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (3)



15

1-(benciloxi)-2-bromo-4-metilbenceno (3a)

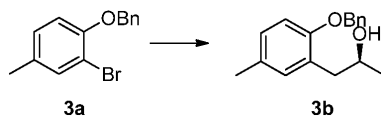


20

A una mezcla de 2-bromo-4-metilfenol (5,0 g, 27 mmol) y K₂CO₃ (7,4 g, 53 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió bromuro de bencilo (3,5 mL, 29 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó a 70°C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (10:1) para obtener el compuesto del título (3a).

25

(S)-1-(2-(benciloxi)-5-metilfenil)propan-2-ol (3b)



30

A una solución de 1-(benciloxi)-2-bromo-4-metilbenceno (3a) (1,0 g, 3,6 mmol) en THF (20 mL) a -78°C bajo atmósfera de N₂ se le añadió n-BuLi (2,5 M), 1,6 mL, 3,9 mmol), la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se le añadieron a la mezcla (S)-2-metiloxirano (0,38 mL, 5,4 mmol) y BF₃·Et₂O (0,67 mL, 5,4 mmol). Se agitó a -78°C durante 1,5 h y se calentó a temperatura ambiente, se inactivó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL), se lavó con salmuera,

se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (10:1) para obtener el compuesto del título (3b).

(S)-2-(2-hidroxiopropil)-4-metilfenol (3c)

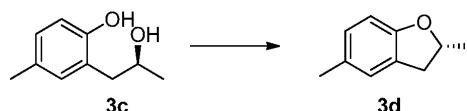
5



A la mezcla de (S)-1-(2-(benzoyloxi)-5-metilfenil)-propan-2-ol (3b) (0,50 g, 1,9 mmol) y Pd/C (100 mg, 20%) en MeOH (10 mL) se le introdujo H₂ a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el compuesto del título (3c).

10

(R)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (3d)

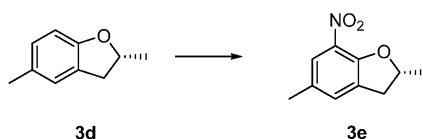


15

A una mezcla de (S)-2-(2-hidroxiopropil)-4-metilfenol (3c) (1,6 g, 8,4 mmol) y trifenilfosfina (2,7 g, 10 mmol) en THF (60 mL) se le añadió DIAD. a temperatura ambiente. Se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (10:1) para obtener el compuesto del título (3d).

20

(R)-2,5-dimetil-7-nitro-2,3-dihidrobenzofurano (3e)

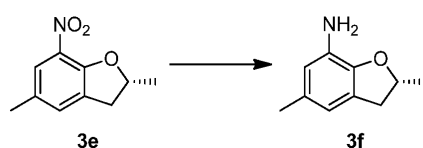


25

Una mezcla de (R)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (3d) (2,0 g, 13 mmol) en TFA (40 mL) se enfrió a 0°C, se agregó a la misma NaNO₂ (1,7 g, 23 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró, se vertió en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (20:1) para obtener el compuesto del título (3e).

30

(R)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (3f)

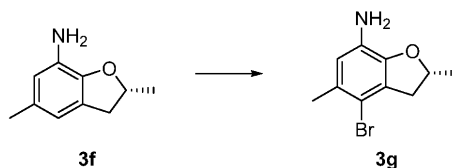


35

A la mezcla de (R)-2,5-dimetil-7-nitro-2,3-dihidrobenzofurano (3e) (0,84 g, 4,3 mmol) y Pd/C (100 mg, 15%) en THF (10 mL) se le introdujo H₂ a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el compuesto del título (3f) en forma de un sólido. MS-ESI (m/z): 164 (M + 1)⁺.

40

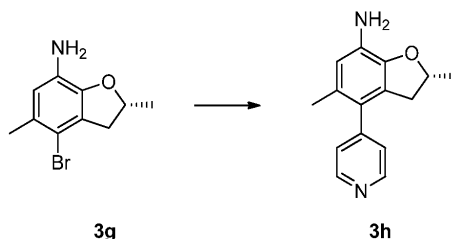
(R)-4-bromo-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (3g)



45

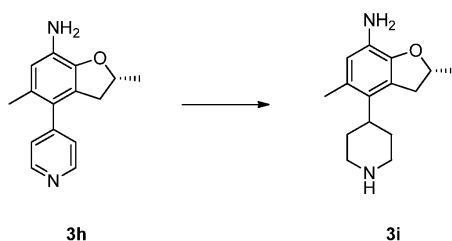
A una mezcla de (R)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (3f) (1,3 g, 7,9 mmol) en DMF (16 mL) se le añadió NBS (1,42 g, 7,9 mmol) a 0°C. Se agitó durante 15 min a 0°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con NaHSO₃ (50 mL), agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (20:1) para obtener el compuesto del título (3g) en forma de un sólido. MS-ESI (m/z): 242 (M + 1)⁺.

(R)-2,5-dimetil-4-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (3h)



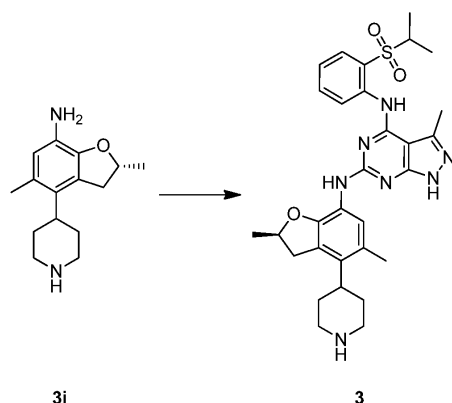
5 La mezcla de (R)-4-bromo-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (3g) (1,0 g, 4,3 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (1.08 g, 8,77 mmol), Cs₂CO₃ (3,56 g, 10,9 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,506 g, 0,438 mmol) y agua (9 mL) en DMF (44 mL) se agitó a 135°C bajo atmósfera de N₂ durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (20:1 a 5:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (3h) como un sólido. MS-ESI (m/z): 241 (M + 1)⁺.

(R)-2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (3i)



15 A la mezcla de (R)-2,5-dimetil-4-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (3h) (0,60 g, 2,4 mmoles), PtO₂ (240 mg, 35%) y TEA (0,38 mL, 4,9 mmol) en HOAc (40 mL) se le introdujo H₂ y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente (88 psi). La mezcla se filtró, se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL). Se añadió una solución de hidróxido de amonio hasta pH = 10, luego se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró
20 para obtener el compuesto del título (3i) en forma de un aceite amarillo. MS-ESI (m/z): 247 (M + 1)⁺.

(R)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (3)

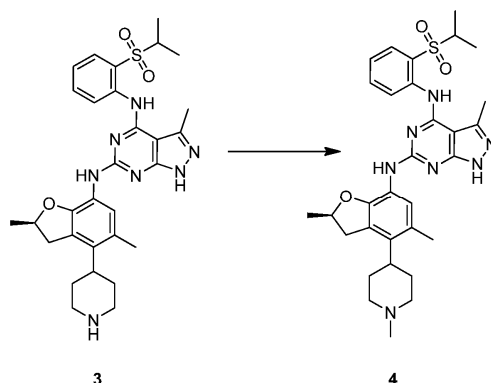


25 Una mezcla de (R)-2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (3i) (44 mg, 0,017 mmol), N-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-6-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (compuesto intermedio A) (83 mg, 0,20 mmol) y p-TsOH (32 mg, 0,17 mmol) en i-PrOH (0,5 mL) se agitó en un tubo sellado a 160°C durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL), se le añadió hidróxido de amonio hasta pH = 10, se extrajo con EtOAc (60 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para obtener el compuesto del título (3) en forma de un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 576 (M + 1)⁺.

30

35 Ejemplo 4

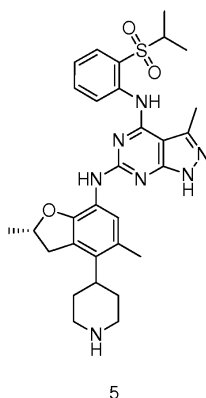
(R)-N-6-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (4)



Una mezcla (R)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonilo))fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (3) (37 mg, 0,064 mmol), formaldehído (5,5 μ L, 0,64 mmol), HOAc (cat.) y NaBH₃CN (10,3 mg, 0,16 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ (10 mL) y EtOAc (20 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para obtener el compuesto del título (4) en forma de un sólido. MS-ESI (m/z): 590 (M + 1)⁺.

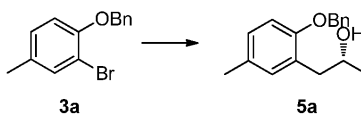
10 Ejemplo 5

(S)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina (5)



15

(R)-1-(2-(benciloxi)-5-metilfenil)propan-2-ol (5a)



20

El compuesto del título 5a se preparó de acuerdo con el método para la preparación del compuesto 3b del Ejemplo 3 reemplazando (S)-2-metiloxirano con (R)-2-metiloxirano.

(R)-2-(2-hidroxipropil)-4-metilfenol (5b)

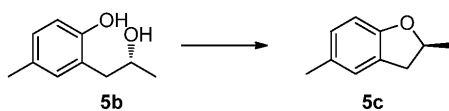
25



El compuesto del título 5b se preparó de acuerdo con el método para la preparación del compuesto 3c del Ejemplo 3 reemplazando 3b con 5a.

30

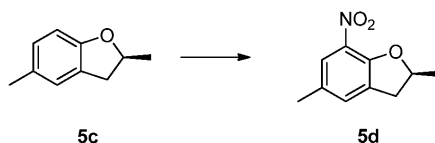
(S)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (5c)



El compuesto del título 5c se preparó de acuerdo con el método para la preparación del compuesto 3d del Ejemplo 3 reemplazando 3c con 5b.

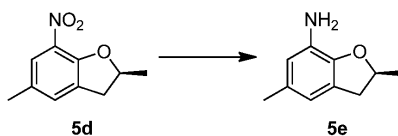
5

(S)-2,5-dimetil-7-nitro-2,3-dihidrobenzofurano (5d)



El compuesto del título 5d se preparó de acuerdo con el método para la preparación del compuesto 3e del Ejemplo 3 reemplazando 3d con 5c.

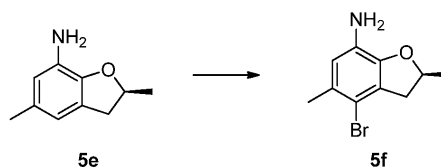
(S)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (5e)



15

El compuesto del título 5e se preparó de acuerdo con el método para la preparación del compuesto 3f del Ejemplo 3 reemplazando 3e con 5d. MS-ESI (m/z): 164 (M + 1)⁺.

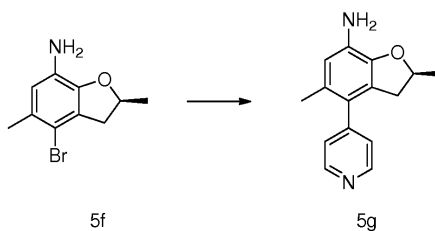
(S)-4-bromo-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (5f)



El compuesto del título 5f se preparó de acuerdo con el método para la preparación del compuesto 3g del Ejemplo 3 reemplazando 3f con 5e. MS-ESI (m/z): 242 (M + 1)⁺.

25

(S)-2,5-dimetil-4-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (5g)

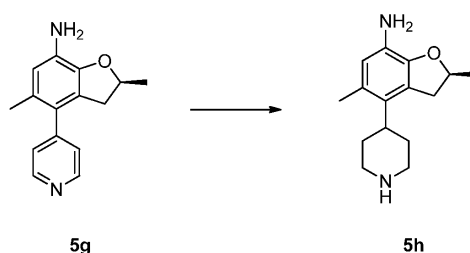


30

El compuesto del título 5g se preparó de acuerdo con el método para la preparación del compuesto 3h del Ejemplo 3 reemplazando 3g con 5f. MS-ESI (m/z): 241 (M + 1)⁺.

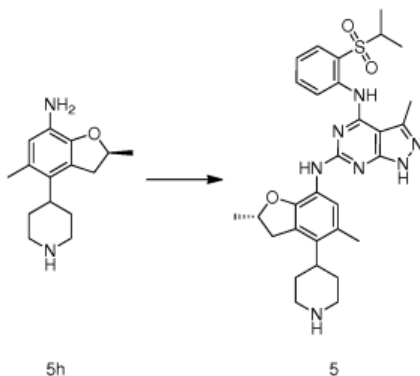
(S)-2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (5h)

35



El compuesto del título 5h se preparó de acuerdo con el método para la preparación del compuesto 3i del Ejemplo 3 reemplazando 3h con 5 g. MS-ESI (m/z): 247 (M + 1)⁺.

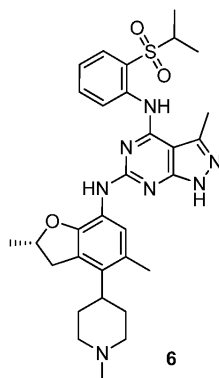
- 5 (S)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (5)



- 10 El compuesto del título (5) se preparó de acuerdo con el método para la preparación del compuesto 3 del Ejemplo 3 reemplazando 3i con 5 h. MS-ESI (m/z): 576 (M + 1)⁺.

Ejemplo 6

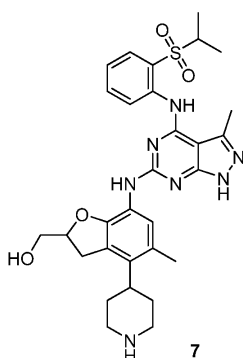
- 15 (S)-N-6-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (6)



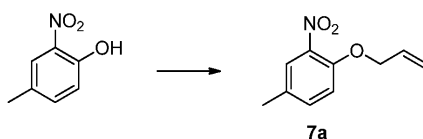
- 20 Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 4 reemplazando (R)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (3) con (S)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (5). Se obtuvo el compuesto del título (6). MS-ESI (m/z): 590 (M + 1)⁺.

25 Ejemplo 7

(7-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)metanol (7)

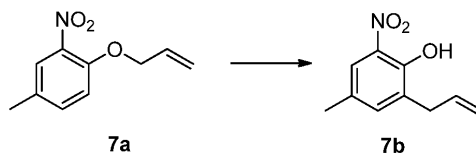


1-(aliloxi)-4-metil-2-nitrobenzeno (7a)



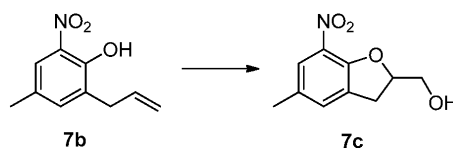
Una mezcla de 4-metil-2-nitrofenol (5,0 g, 0,033 mol), 3-bromoprop-1-eno (4,2 g, 0,034 mol) y K_2CO_3 (4,6 g, 0,033 mol) en acetona (20 mL) se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (90 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (7a).

2-alil-4-metil-6-nitrofenol (7b)



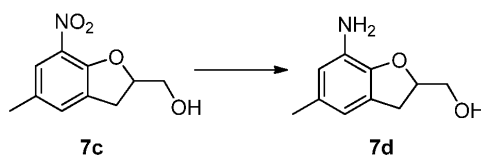
El compuesto 1-(aliloxi)-4-metil-2-nitrobenzeno (7a) (6,1 g, 0,032 mol) se agitó durante 5 horas a 200°C. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (50:1) para obtener el compuesto del título (7b) en forma de un aceite amarillo.

(5-metil-7-nitro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (7c)



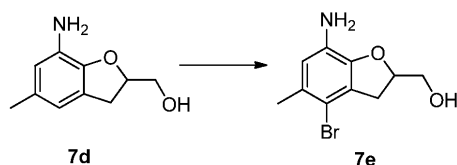
Una mezcla de 2-alil-4-metil-6-nitrofenol (7b) (0,50 g, 2,5 mmol) y m-CPBA (0,64 g, 2,5 mmol) en $CHCl_3$ (9 mL) se agitó durante 6 horas a 85°C. La mezcla se vertió en $NaHSO_3$ saturado (20 mL), se extrajo con DCM (40 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (10:1) para obtener el compuesto del título (7c) en forma de un sólido. MS-ESI (m/z): 210 (M + 1)⁺.

(7-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (7d)



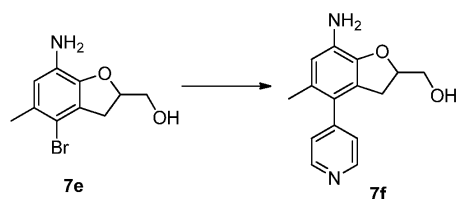
A una mezcla de (5-metil-7-nitro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (7c) (2,3 g, 0,011 mol) y Pd/C (230 mg, 10%) en THF (30 mL) se le introdujo H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el compuesto del título (7d) en forma de un sólido. MS-ESI (m/z): 180 (M + 1)⁺.

(7-amino-4-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (7e)



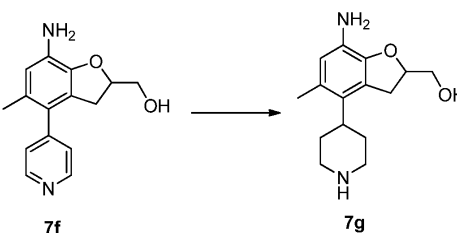
5 A una mezcla de (7-amino-5-metil-2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanol (7d) (0,80 g, 4,5 mmol) en DMF (13 mL) a 0°C se le añadió NBS (0,08 g, 4,5 mmol), se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con NaHSO₃ (50 mL), agua, salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (7e) en forma de un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 258 (M + 1)⁺.

(7-amino-5-metil-4-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanol (7f)



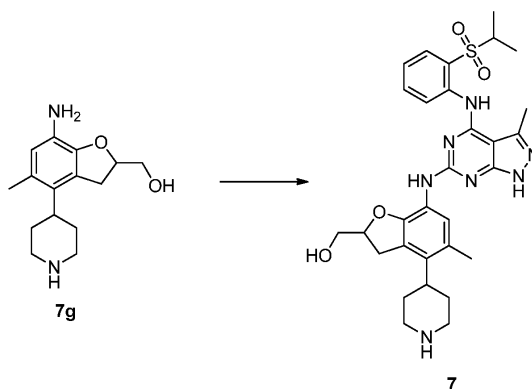
10 Una mezcla de (7-amino-4-bromo-5-metil-2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanol (7e) (1,7 g, 6,6 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (1,6 g, 1,3 mmol), Cs₂CO₃ (5,3 g, 16 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,76 g, 0,66 mmol) y agua (13 mL) en DMF (60 mL) se agitó a 135°C bajo atmósfera de N₂ durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (20:1 a 5:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (7f) en forma de un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 257 (M + 1)⁺.

20 (7-amino-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanol (7g)



25 A una mezcla de (7-amino-5-metil-4-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanol (7f) (0,10 g, 0,39 mmol), PtO₂ (50 mg, 50%) y TEA (0,061 mL, 0,78 mmol) en HOAc (5 mL) se le introdujo H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h (88 psi). La mezcla se filtró, se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL). Se añadió una solución de hidróxido de amonio hasta pH = 10, se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (7 g) en forma de un aceite amarillo. MS-ESI (m/z): 262 (M + 1)⁺.

30 (7-((4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-5-metil-4-(piperidina-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanol (7)

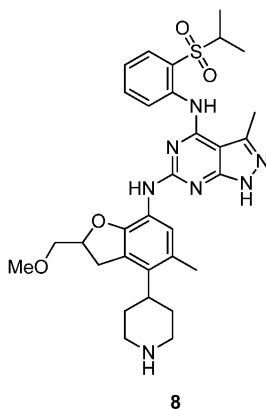


35 Una mezcla de (7-amino-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanol (7 g) (40 mg, 0,15 mmol), N-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-3-metil-6-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (compuesto intermedio A) (75 mg,

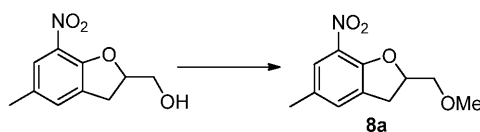
0,18 mmol) y p-TsOH (29 mg, 0,15 mmol) en i-PrOH (0,5 mL) se agitó en un tubo sellado a 160°C durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL), se le añadió hidróxido de amonio hasta pH = 10, se extrajo con EtOAc (60 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para obtener el compuesto del título (7) en forma de un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 592 (M + 1)⁺.

Ejemplo 8

N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N-6-(2-(metoximetil)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina (8)

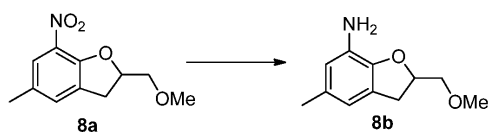


2-(metoximetil)-5-metil-7-nitro-2,3-dihidrobenzofurano (8a)



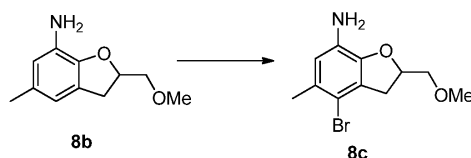
Una mezcla de (5-metil-7-nitro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (0,70 g, 3,3 mmol) en THF se enfrió a 0°C. Se añadió NaH a la mezcla a 0°C. Se agitó durante 15 min a 0°C. Se añadió MeI gota a gota a la mezcla a 0°C. Se agitó durante 0,5 h a 0°C. La mezcla se vertió en agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (40 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (8a) en forma de un aceite amarillo. MS-ESI (m/z): 224 (M + 1)⁺.

2-(metoximetil)-5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (8b)



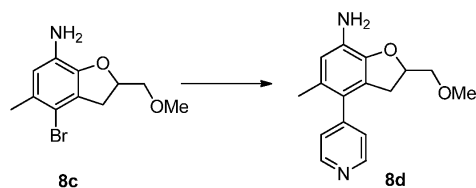
A una mezcla de 2-(metoximetil)-5-metil-7-nitro-2,3-dihidrobenzofurano (8a) (0,85 g, 3,8 mmol) y Pd/C (90 mg, 10%) en THF (10 mL) se le introdujo H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el compuesto del título (8b) en forma de aceite. MS-ESI (m/z): 194 (M + 1)⁺.

4-bromo-2-(metoximetil)-5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (8c)



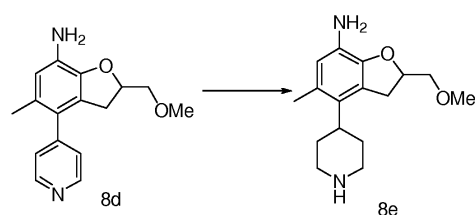
A una mezcla de 2-(metoximetil)-5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (8b) (0,60 g, 3,1 mmol) en DMF (8 mL) a 0°C se le añadió NBS (0,55 g, 3,1 mmol). Se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 mL), se lavó con NaHSO₃ (20 mL), agua, salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (8c) en forma de un aceite amarillo. MS-ESI (m/z): 272 (M + 1)⁺.

2-(metoximetil)-5-metil-4-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (8d)



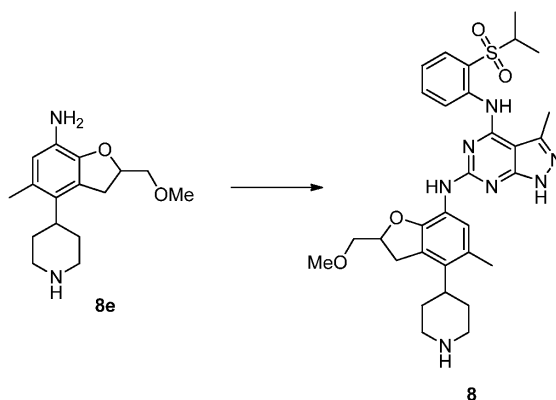
5 Una mezcla de 4-bromo-2-(metoximetil)-5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (8c) (0,85 g, 3,1 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (0,76 g, 6,2 mmol), Cs_2CO_3 (2,5 g, 7,8 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,18 g, 0,16 mmol) y agua (6 mL) en DMF (20 mL) se agitó a 135°C bajo atmósfera de N_2 durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (20:1 a 5:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (8d) en forma de un aceite amarillo. MS-ESI (m/z): 271 ($\text{M} + 1$)⁺.

10 2-(metoximetil)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (8e)



15 A una mezcla de 2-(metoximetil)-5-metil-4-(piridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (8d) (0,57 g, 2,1 mmol), PtO_2 (300 mg, 50%) y TEA (0,323 mL, 4,20 mmol) en HOAc (15 mL) se le introdujo H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h (88 psi). La mezcla se filtró, se concentró, se diluyó con EtOAc (50 mL), se le añadió una solución de hidróxido de amonio hasta pH = 10. Se extrajo con EtOAc (150 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (8e) como un aceite amarillo. MS-ESI (m/z): 277 ($\text{M} + 1$)⁺.

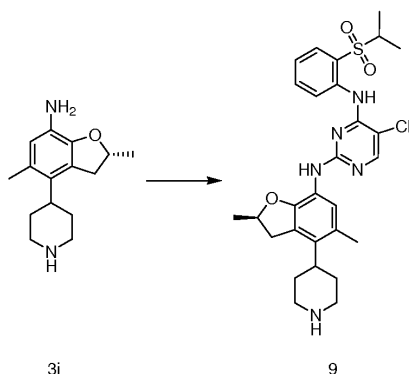
20 N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N-6-(2-(metoximetil)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina (8)



25 Una mezcla de (7-amino-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (8e) (100 mg, 0,36 mmol), N-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-6-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (compuesto intermedio A) (163 mg, 0,400 mmol) y p-TsOH (69 mg, 0,36 mmol) en i-PrOH (0,5 mL) se agitó en un tubo sellado a 160°C durante 5 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se le añadió hidróxido de amonio hasta pH = 10, se extrajo con DCM (60 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para obtener el compuesto del título (8) en forma de un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 606 ($\text{M} + 1$)⁺.

Ejemplo 9

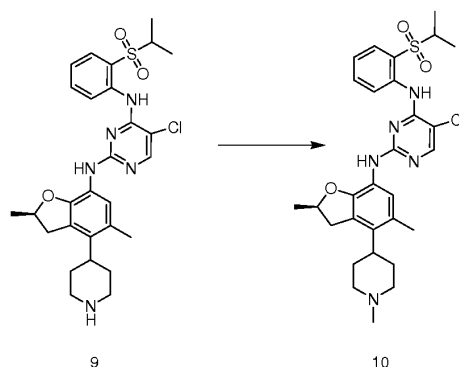
35 (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina (9)



5 Se agitó una mezcla de 3i (0,8 g, 3,5 mmol), compuesto intermedio B (1,32 g, 3,8 mmol) y TFA (1,0 g, 8,8 mmol) en un tubo sellado a 130°C durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para obtener el compuesto del título (9) en forma de un sólido marrón. MS-ESI (m/z): 556 (M + 1)⁺.

Ejemplo 10

10 (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina (10)



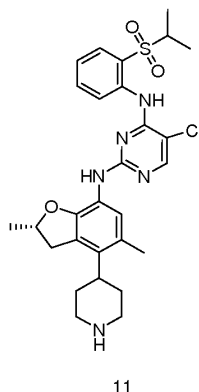
15 Una mezcla del Compuesto 9 (210 mg, 0,38 mmol), formaldehído (11,4 mg, 0,38 mmol) y NaBH₃CN (57,3 mg, 0,91 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ (10 mL) y EtOAc (20 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para obtener el compuesto del título (10) como un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 570 (M + 1)⁺.

20

Ejemplo 11

25 (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonilo)fenil)pirimidin-2,4-diamina (11)

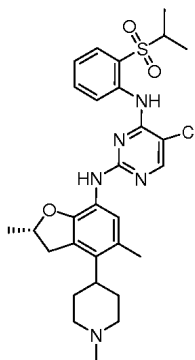
25



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 9 reemplazando 3i con 5h. Se obtuvo el compuesto del título (11). MS-ESI (m/z): 556 (M + 1)⁺.

Ejemplo 12

5 (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina (12)

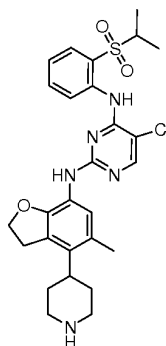


12

10 Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 10 reemplazando el Compuesto 9 con el Compuesto 11. Se obtuvo el compuesto del título (12). MS-ESI (m/z): 570 (M + 1)⁺.

Ejemplo 13

15 5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina (13)

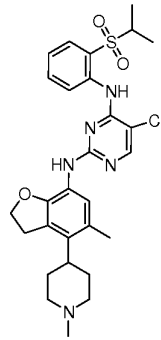


13

20 Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 9 reemplazando 3i con 5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-amina (1 g). Se obtuvo el compuesto del título (13). MS-ESI (m/z): 542 (M + 1)⁺.

Ejemplo 14

25 5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina (14)



14

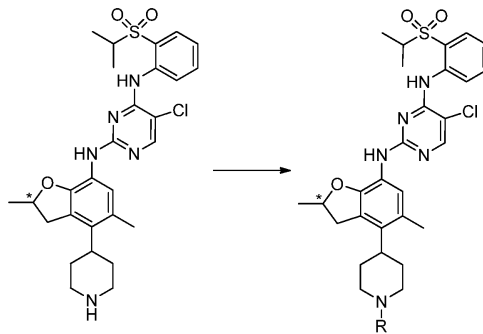
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 10 reemplazando el Compuesto 9 con el Compuesto 13. Se obtuvo el compuesto del título (14). MS-ESI (m/z): 556 (M + 1)⁺.

5

Ejemplos 15-58

Los Ejemplos 15-58 (Tabla 1) se derivaron del Compuesto 9 o del Compuesto 11 a través de N-alquilación, acilación o sulfonilación como se muestra en el siguiente esquema utilizando las condiciones conocidas en la técnica. El carbono marcado con "*" tiene quiralidad como se establece en las estructuras químicas en la Tabla 1.

10

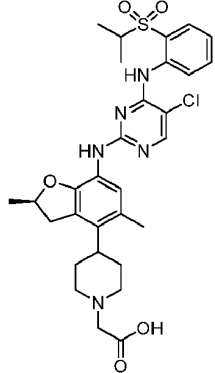
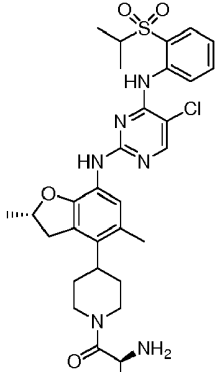
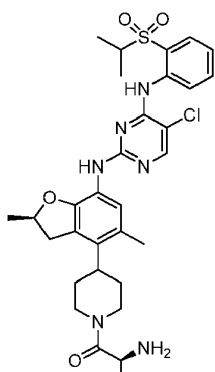
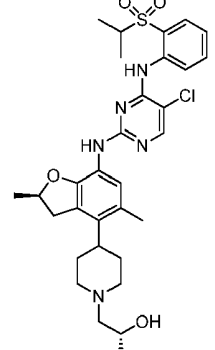


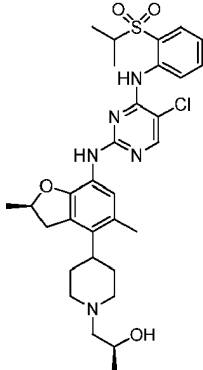
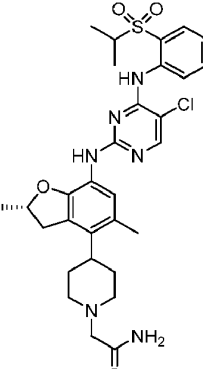
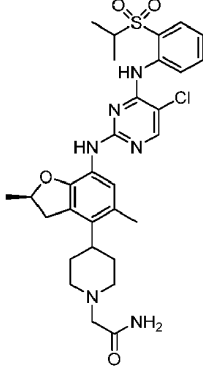
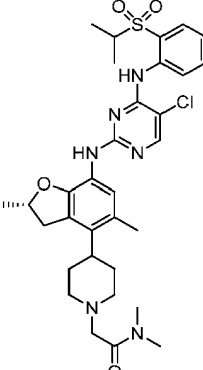
15

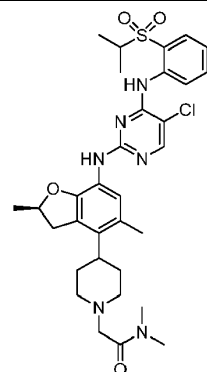
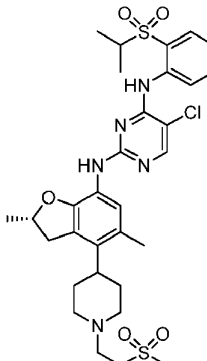
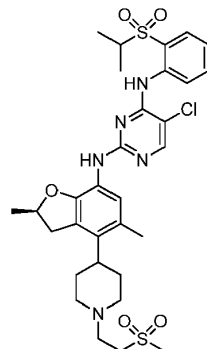
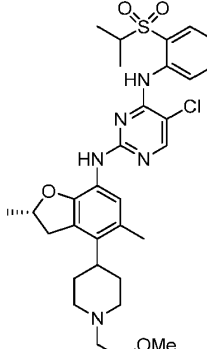
Tabla 1

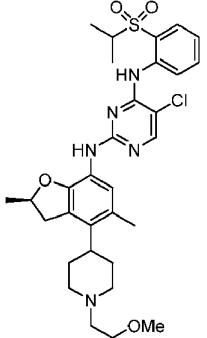
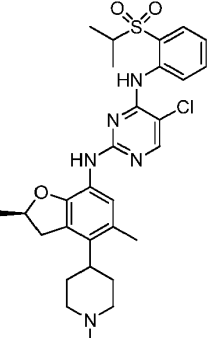
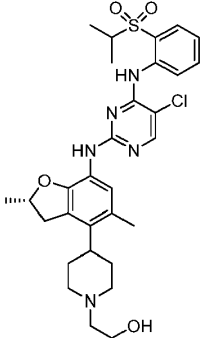
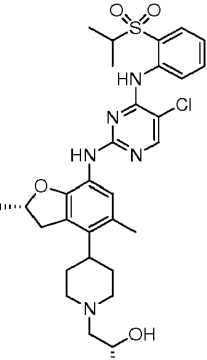
Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
15	(S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)etanona		598

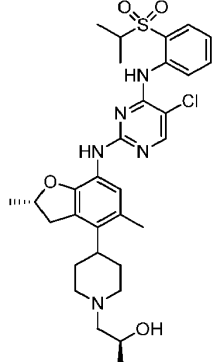
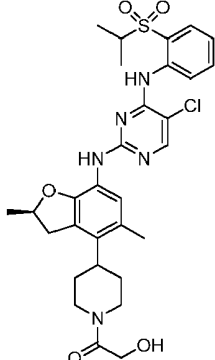
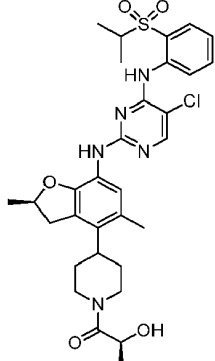
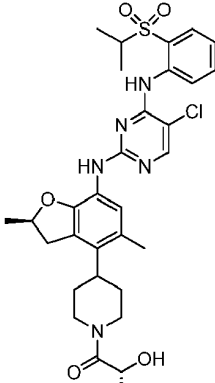
Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
16	<i>(R)</i> -1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)etanona		598
17	<i>(S)</i> -5-cloro- <i>N</i> -2-(2,5-dimetil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)- <i>N</i> -4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina		634
18	<i>(R)</i> -5-cloro- <i>N</i> -2-(2,5-dimetil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)- <i>N</i> -4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina		634
19	Ácido <i>(S)</i> -2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)acético		614

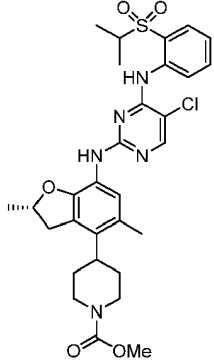
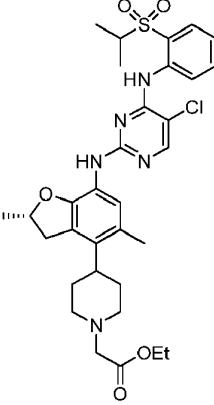
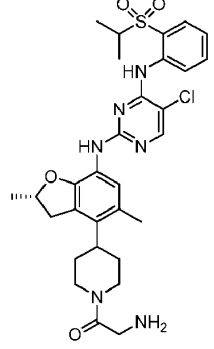
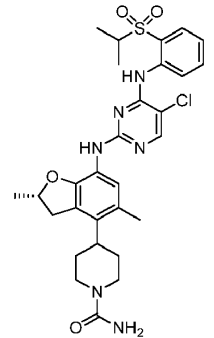
Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
20	Ácido (<i>R</i>)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)acético		614
21	(<i>S</i>)-2-amino-1-(4-((<i>S</i>)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona		627
22	(<i>S</i>)-2-amino-1-(4-((<i>R</i>)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona		627
23	(<i>R</i>)-1-(4-((<i>R</i>)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-2-ol		614

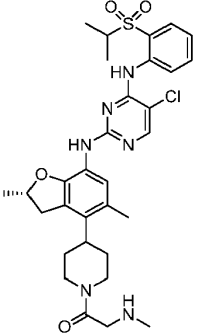
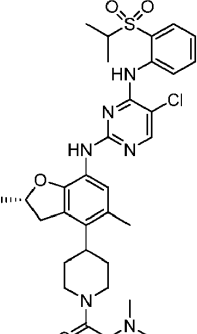
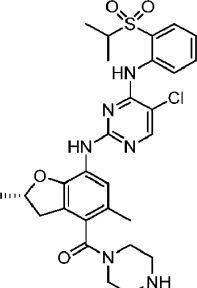
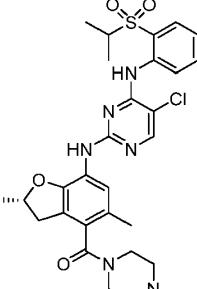
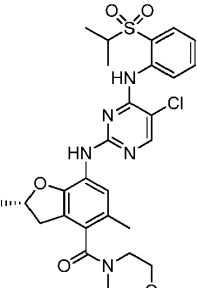
Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
24	(S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-2-ol		614
25	(S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)acetamida		613
26	(R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)acetamida		613
27	(S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida		641

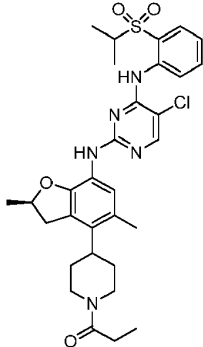
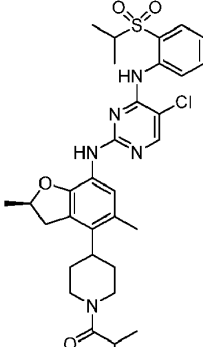
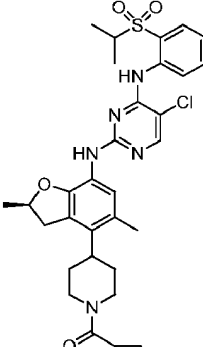
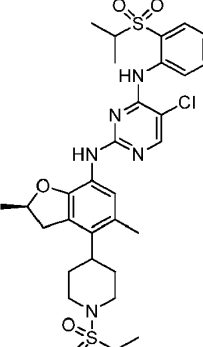
Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
28	<i>(R)</i> -2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)- <i>N,N</i> -dimetilacetamida		641
29	<i>(S)</i> -5-cloro- <i>N</i> -2-(2,5-dimetil-4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)- <i>N</i> -4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina		662
30	<i>(R)</i> -5-cloro- <i>N</i> -2-(2,5-dimetil-4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)- <i>N</i> -4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina		662
31	<i>(S)</i> -5-cloro- <i>N</i> -4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)- <i>N</i> -2-(4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina		614

Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
32	<i>(R)</i> -5-cloro- <i>N</i> -4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)- <i>N</i> -2-(4-(1-(2-metoxietil) piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina		614
33	<i>(R)</i> -2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)etanol		600
34	<i>(S)</i> -2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)etanol		600
35	<i>(R)</i> -1-(4-((<i>S</i>)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-2-ol		614

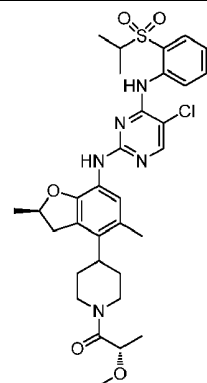
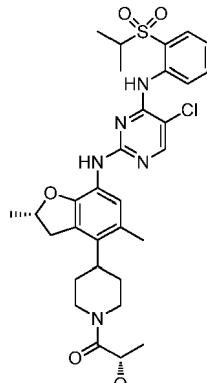
Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
36	(S)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-2-ol		614
37	(R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona		614
38	(S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona		628
39	(R)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona		628

Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
40	4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-metilo		614
41	2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il) acetato de (S)-etilo		642
42	(S)-2-amino-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)etanona		613
43	(S)-4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidine-1-carboxamida		599

Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
44	(S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona		627
45	(S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona		641
46	(S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il(piperazin-1-il) metanona		585
47	(S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il(4-metilpiperazin-1-il)metanona		599
48	(S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il(morfolino)metanona		586

Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
49	<i>(R)</i> -1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona		612
50	<i>(R)</i> -1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona		626
51	<i>(R)</i> -(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il) (ciclopropil)metanona		624
52	<i>(R)</i> -5-cloro- <i>N</i> -2-(4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)- <i>N</i> -4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidine-2,4-diamina		648

Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
53	<i>(R)</i> -5-cloro- <i>N</i> -4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)- <i>N</i> -2-(4-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidine-2,4-diamina		662
54	<i>(R)</i> -5-cloro- <i>N</i> -2-(4-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)- <i>N</i> -4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidine-2,4-diamina		660
55	<i>(R)</i> -1-(4-((<i>S</i>)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona		642
56	<i>(R)</i> -1-(4-((<i>R</i>)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona		642

Ejemplo	Nombre	Estructura	M+1
57	(S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona		642
58	(S)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropil sulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona		642

Actividad biológica

Actividad inhibitoria de la proliferación celular

- 5 Las células SU-DHL-1 se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos. Al día siguiente, las células se expusieron a diversas concentraciones de compuestos y se cultivaron adicionalmente durante 72 h. La proliferación celular se determinó luego utilizando el ensayo Cell-Counting Kit-8 [(CCK-8), Dojindo]. Brevemente, se agregan 10 μ L de la solución CCK-8 a cada pozo de la placa. Se incuba la placa durante 1-4 horas en la incubadora. Se mide la absorbancia a 450 nm utilizando un espectrofotómetro de múltiples pozos (SpectraMAX 190, Molecular Devices). La tasa de inhibición (%) se calculó mediante la siguiente ecuación: $[1 - (\text{Compuesto a A450} / \text{control a A450})] \times 100\%$. Los valores de IC_{50} se calcularon de acuerdo con la curva de inhibición por ajuste de cuatro parámetros.

Datos biológicos para compuestos seleccionados

- 15 Los compuestos seleccionados preparados como se describió anteriormente se ensayaron de acuerdo con los procedimientos biológicos descritos en el presente documento. Los resultados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	IC_{50} de SU-DHL-1 (nM)
1	25,5
2	18,9
3	61,0
4	10,9
5	12,1
6	34,6
7	298,1
8	52,7
9	98,3
10	<0,2
11	<4,1
12	4,0

ES 2 728 008 T3

13	<4,1
14	6,6
15	38,2
16	11,6
17	68,5
18	15,9
19	4,9
20	61,9
21	68,6
22	86,0
23	12,3
24	8,3
25	36,3
26	13,7
27	37,2
28	46,6
29	64,7
30	17,4
31	74,5
32	19,3
33	11,8
34	12,3
35	36,9
36	26,2
37	12,5
38	13,6
39	10,3
40	119,6
41	43,2
42	54,6
43	106,6
44	263,7
45	39,5
46	114,4
47	117,1
48	218,7
49	97,8
50	81,2
51	52,4
52	59,0
53	109,6
54	333
55	35,7
56	26,3
57	32,8
58	141,0
Crizotinib	75,4-153,8
LDK378*	94,6-339,0

*: LDK378 se preparó como el ejemplo 7 del documento WO2008073687.

Actividad antitumoral *in vivo*

- 5 Los ratones desnudos macho (6 semanas de edad) se alojaron en una habitación específica libre de patógenos con un horario de luz/oscuridad de 12 h a 20-25°C y se alimentaron con una dieta de comida autoclavada y agua a voluntad.

Las células NCI-H2228 a una densidad de $5,1 \times 10^6$ en 200 μL se implantaron primero sc en el flanco derecho de cada ratón desnudo y luego se dejó crecer hasta por encima de 230 mm^3 , los ratones se asignaron al azar en los grupos de control y tratamiento ($n = 6$ por grupo para el grupo tratado con compuesto, $n = 12$ por grupo para el grupo de vehículo). El grupo de control del vehículo recibió vehículo solo, y los grupos de tratamiento recibieron el Compuesto 4, LDK378 o Crizotinib como dosis indicadas mediante administración oral una vez al día durante 21 días. Los volúmenes de tumores de ratones en cada grupo se midieron dos veces por semana.

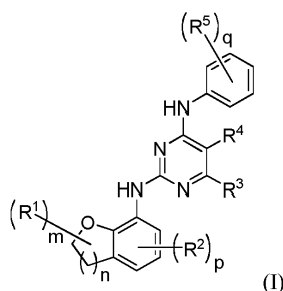
Los resultados se presentan en la Tabla 3 y la Figura 1.

Tabla 3. Efecto sobre el volumen tumoral relativo

Grupo	Media del volumen tumoral relativo (RTV) \pm S.E.						
	D0	D4	D7	D11	D14	D18	D21
Control de vehículo	100,00 \pm 0,00	151,74 \pm 10,44	173,58 \pm 8,81	214,45 \pm 9,56	229,76 \pm 11,06	241,34 \pm 11,04	275,65 \pm 17,77
Compuesto 4, 10 mg/kg, una vez al día	100,00 \pm 0,00	52,92 \pm 3,59**	36,55 \pm 5,03**	29,20 \pm 5,18**	18,82 \pm 4,53**	9,48 \pm 2,64**	5,28 \pm 2,35**
LDK378, 20 mg/kg, una vez al día	100,00 \pm 0,00	71,66 \pm 4,52**	56,79 \pm 8,60**	49,09 \pm 8,81**	48,58 \pm 7,88**	35,67 \pm 7,17**	31,44 \pm 7,90**
Crizotinib, 50 mg/kg, una vez al día	100,00 \pm 0,00	67,71 \pm 3,20**	54,10 \pm 5,56**	44,71 \pm 5,98**	42,69 \pm 6,12**	41,44 \pm 6,35**	43,69 \pm 6,82**

Los siguientes párrafos numerados definen realizaciones particulares de la presente divulgación:

1. Al menos un compuesto de fórmula (I):



y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada R^1 se selecciona independientemente de:

halógeno,
 hidroxilo,
 alquilo C_{1-10} ,
 cicloalquilo C_{3-10} ,
 cicloalquil-alquilo C_{3-10} ,
 heterociclilo,
 heterociclilalquilo,
 arilo,
 arilalquilo,
 heteroarilo, y
 heteroarilalquilo,

en los que alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6a} , y en los que el arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6b} ;

cada R^2 se selecciona independientemente de:

hidrógeno,
 halógeno,
 hidroxilo,
 alquilo C_{1-10} ,
 alqueno C_{2-10} ,
 alquino C_{2-10} ,

- 5 cicloalquilo C₃₋₁₀,
cicloalquilalquilo C₃₋₁₀,
heterociclilo,
heterocicilalquilo,
heterocicilcarbonilo,
arilo,
heteroarilo,
arilalquilo, y
heteroarilalquilo,
- 10 en los que alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6a}, y cada arilo y heteroarilo están sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6b};
cada R³ se selecciona independientemente de:
- 15 hidrógeno,
halógeno,
-CN,
-NR⁷R⁸, y
20 alquilo C₁₋₁₀;
- en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6a};
cada R⁴ se selecciona independientemente de:
- 25 hidrógeno,
halógeno,
-CN,
alquilo C₁₋₁₀,
30 alqueno C₂₋₁₀,
alquino C₂₋₁₀, y
cicloalquilo C₃₋₁₀;
- 35 en los que alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6a};
o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5-6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^{6b};
cada R⁵ se selecciona independientemente de:
- 40 alquilo C₁₋₁₀,
alqueno C₂₋₁₀,
alquino C₂₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
45 -OR⁸,
-NR⁷S(O)_rR⁸,
-NO₂,
halógeno,
-S(O)_rR⁷,
50 -SR⁸,
-S(O)₂OR⁷,
-OS(O)₂R⁸,
-S(O)_rNR⁷R⁸,
-NR⁷R⁸,
55 -O(CR⁹R¹⁰)_iNR⁷R⁸,
-C(O)R⁷,
-CO₂R⁸,
-CO₂(CR⁹R¹⁰)_iCONR⁷R⁸,
-OC(O)R⁷,
60 -CN,
-C(O)NR⁷R⁸,
-NR⁷C(O)R⁸,
-OC(O)NR⁷R⁸,
-NR⁷C(O)O⁸,
65 -NR⁷C(O)NR⁷R⁸,
-CR⁷(N-OR⁸),

-CHF₂,
 -CF₃,
 -OCHF₂, y
 -OCF₃;

5 en los que alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6a}; cada R^{6a} se selecciona independientemente de:

10 alquilo C₁₋₁₀,
 alqueno C₂₋₁₀,
 alquino C₂₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 -OR⁸,
 15 -NR⁷S(O)_rR⁸,
 -NO₂,
 halógeno,
 -S(O)_rR⁷,
 -SR⁸,
 20 -S(O)₂OR⁷,
 -OS(O)₂R⁸,
 -S(O)_rNR⁷R⁸,
 -NR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸,
 25 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tSR⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tS(O)_rR⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tCO₂R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
 30 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷CO₂R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tOCONR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷CONR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷SO₂NR⁷R⁸,
 -O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
 35 -C(O)R⁷,
 -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸,
 -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
 -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tSR⁸,
 -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tS(O)_rR⁸,
 40 -CO₂R⁸,
 -CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
 -OC(O)R⁷,
 -CN,
 -C(O)NR⁷R⁸,
 45 -NR⁷C(O)R⁸,
 -OC(O)NR⁷R⁸,
 -NR⁷C(O)OR⁸,
 -NR⁷C(O)NR⁷R⁸,
 -CR⁷(N-OR⁸),
 50 -CHF₂,
 -CF₃,
 -OCHF₂, y
 -OCF₃;

55 cada R^{6b} se selecciona independientemente de:

R^{6a}
 arilo,
 aril-alquilo C₁₋₄,
 60 heteroarilo, y
 heteroaril-alquilo C₁₋₄;

cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de:

65 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₁₀,

5 alqueno C₂₋₁₀,
 alquino C₂₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 cicloalquil-alquilo C₁₋₁₀;
 heterociclilo,
 heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀,
 arilo,
 heteroarilo,
 aril-alquilo C₁₋₁₀, y
 10 heteroaril-alquilo C₁₋₁₀;

en los que alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con al menos un
 sustituyente seleccionado independientemente de R^{6a}, y arilo y heteroarilo están sustituidos o sustituidos con al menos
 un sustituyente independientemente seleccionado de R^{6b}; o
 15 R⁷ y R⁸ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que
 contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y NR¹¹, cada R⁷ y
 R⁸ pueden estar no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono o nitrógeno con al menos un sustituyente
 seleccionado independientemente de R¹²;
 cada R⁹ y cada R¹⁰ se seleccionan independientemente de:

20 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₁₀,
 alqueno C₂₋₁₀,
 alquino C₂₋₁₀,
 25 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 cicloalquil-alquilo C₁₋₁₀,
 heterociclilo,
 heterocicilil-alquilo C₁₋₁₀,
 arilo,
 30 heteroarilo,
 aril-alquilo C₁₋₁₀, y
 heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; o

R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2
 35 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
 cada R¹¹ se selecciona independientemente de:

40 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄,
 heterociclilo,
 heterocicilil-alquilo C₁₋₄,
 arilo,
 45 aril-alquilo C₁₋₄,
 heteroarilo,
 heteroaril-alquilo C₁₋₄,
 -S(O)_rR⁷,
 -C(O)R⁷,
 50 -CO₂R⁷,
 -CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸, y
 -C(O)NR⁷R⁸;

cada R¹² se selecciona independientemente de:

55 halógeno,
 alquilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 cicloalquilalquilo C₃₋₁₀,
 60 heterociclilo,
 heterocicililalquilo,
 arilo,
 aril-alquilo C₁₋₄,
 heteroarilo,
 65 heteroaril-alquilo C₁₋₄,
 -OR⁷,

- NR⁷S(O)_rR⁸,
- S(O)_rR⁷,
- SR⁷,
- S(O)₂OR⁷,
- 5 -OS(O)₂R⁷,
- S(O)_rNR⁷R⁸,
- NR⁷R⁸,
- O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
- C(O)R⁷,
- 10 -CO₂R⁸,
- CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
- OC(O)R⁷,
- CN,
- C(O)NR⁷R⁸,
- 15 -NR⁷C(O)R⁸,
- OC(O)NR⁷R⁸,
- NR⁷C(O)OR⁸,
- NR⁷C(O)NR⁷R⁸,
- CHF₂,
- 20 -CF₃,
- OCHF₂, y
- OCF₃;

- 25 cada m se selecciona independientemente de 0, 1 y 2;
- cada n se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;
- cada p se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;
- cada q se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;
- cada r se selecciona independientemente de 1 y 2;
- 30 cada t se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

2. Al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxilo y alcoxi C₁₋₁₀.

35 3. Al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0.

40 4. Al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R¹ es alquilo C₁₋₁₀, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de hidroxilo y alcoxi C₁₋₁₀.

5. Al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que m es 1.

45 6. Al menos un compuesto del párrafo 5 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R¹ es metilo, hidroximetilo o metoximetilo.

50 7. Al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀, heterociclilcarbonilo y heterociclilo, en los que el alquilo y heterociclilo están independientemente no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6a}, y p se selecciona de 0, 1, 2 y 3.

55 8. Al menos un compuesto del párrafo 7 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que cada R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀ y piperidinilo, y p es 2.

9. Al menos un compuesto del párrafo 8 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que cada R² se selecciona independientemente de metilo y 4-piperidinilo.

60 10. Al menos un compuesto del párrafo 9 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que cada R² se selecciona independientemente de metilo y 4-piperidinilo, en los que 4-piperidinilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de R^{6a}, en el que R^{6a} se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, -C(O)R⁷, -S(O)_rR⁷, -(CR⁹R¹⁰)_tCO₂R⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)OR⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tS(O)_rR⁸, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸; en los que R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, t y r son como se describe en el párrafo 1.

65

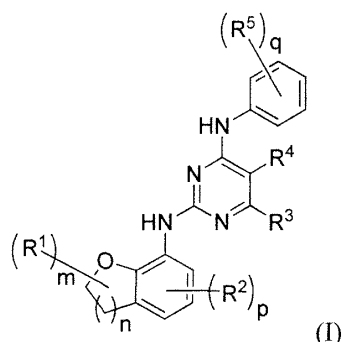
11. Al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R³ es hidrógeno.
- 5 12. Al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y halógeno.
13. Al menos un compuesto del párrafo 12 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R⁴ se selecciona independientemente de halógeno.
- 10 14. Al menos un compuesto del párrafo 13 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R⁴ es cloro.
- 15 15. Al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno, en el que el anillo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C₁₋₁₀.
16. Al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman pirazolo.
- 20 17. Al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R⁵ es -S(O)_nR⁷.
- 25 18. Al menos un compuesto del párrafo 17 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R⁵ es -S(O)₂R⁷, en el que R⁷ es alquilo C₁₋₁₀, y q es 1.
19. Al menos un compuesto del párrafo 18 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que R⁵ es -S(O)₂R⁷, en el que R⁷ es isopropilo.
- 30 20. Al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que n es 1.
21. Al menos un compuesto seleccionado de:
- 35 N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-N-6-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;
- N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-N-6-(5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- (R)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- 40 (R)-N-6-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;
- (S)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- 45 (S)-N-6-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;
- (7-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)metanol;
- N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N-6-(2-(metoximetil)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;
- 50 (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 55 (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N-2-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N-2-(5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 60 (S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 65 (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina;

- (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
 Ácido (S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)acético;
- 5 Ácido (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)acético;
 (S)-2-amino-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
 (S)-2-amino-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- 10 (R)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)propan-2-ol;
 (S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)propan-2-ol;
- 15 (S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)acetamida;
 (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)acetamida;
 (S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 20 (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-N, N-dimetilacetamida;
 (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 25 (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
 (S)-5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 30 (R)-5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
 (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)etanol;
 (S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)etanol;
- 35 (R)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)propan-2-ol;
 (S)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)propan-2-ol;
- 40 (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 (S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
- 45 (R)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
 4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-metilo;
- 2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)acetato de (S)-etilo;
- 50 (S)-2-amino-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)etanona;
 (S)-4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-carboxamida;
- (S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona;
- 55 (S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;
 (S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperazin-1-il)metanona;
- 60 (S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 (S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)(morfolino) metanona;
- (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)propan-1-ona;
- 65 (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;

- (R)-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano-4-il) piperidin-1-il) (ciclopropil)metanona;
 (R)-5-cloro-N-2-(4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidin-2,4-diamina;
- 5 (R)-5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(4-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il) pirimidin-2,4-diamina;
 (R)-5-cloro-N-2-(4-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 10 (R)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona;
 (R)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona;
- 15 (S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona;
 (S)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
22. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto del párrafo 1, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 23. Un método para modular la quinasa del linfoma anaplásico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto del párrafo 1, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al menos una composición farmacéutica del mismo.
- 25 24. Un método para tratar, mejorar o prevenir una afección, que responde a la inhibición de la quinasa del linfoma anaplásico, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad efectiva de al menos un compuesto del párrafo 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de al menos una composición farmacéutica del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico.
- 30 25. Un método para preparar un medicamento para tratar una afección, que responde a la inhibición de la quinasa del linfoma anaplásico, que comprende incluir al medicamento al menos un compuesto del párrafo 1, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 26. Un método para tratar un trastorno celular proliferativo, que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto del párrafo 1, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de al menos una composición farmacéutica del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico.
- 40 27. Un método para preparar un medicamento para tratar un trastorno celular proliferativo, que comprende incluir en el medicamento al menos un compuesto del párrafo 1, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

cada R¹ se selecciona independientemente de:

hidrógeno,
 halógeno
 hidroxilo,
 alquilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 cicloalquil-alquilo C₃₋₁₀,
 heterociclilo
 heterociclilalquilo
 arilo,
 arilalquilo,
 heteroarilo, y
 heteroarilalquilo,

en los que alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^{6a}, y en los que arilo y heteroarilo están sustituidos o no sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados de R^{6b};

cada R² se selecciona independientemente de: alquilo C₁₋₁₀ y piperidinilo, en el que el alquilo C₁₋₁₀ y el piperidinilo están cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a};
 cada R³ se selecciona independientemente de:

hidrógeno,
 halógeno,
 -CN,
 -NR⁷R⁸, y
 alquilo C₁₋₁₀;

en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente independientemente seleccionado de R^{6a};
 cada R⁴ se selecciona independientemente de:

hidrógeno,
 halógeno,
 -CN,
 alquilo C₁₋₁₀,
 alqueno C₂₋₁₀,
 alquino C₂₋₁₀, y
 cicloalquilo C₃₋₁₀;

en el que el alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, independientemente seleccionado de R^{6a};

o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5-6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^{6b};

cada R⁵ se selecciona independientemente de:

- 5
 alquilo C₁₋₁₀,
 alqueno C₂₋₁₀,
 alquino C₂₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 10 -OR⁸
 -NR⁷S(O)_rR⁸,
 -NO₂,
 halógeno,
 -S(O)_rR⁷,
 15 -SR⁸,
 -S(O)₂OR⁷,
 -OS(O)₂R⁸,
 -S(O)_rNR⁷R⁸,
 -NR⁷R⁸,
 20 -O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
 -C(O)R⁷,
 -CO₂R⁸,
 -CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
 -OC(O)R⁷,
 25 -CN,
 -C(O)NR⁷R⁸,
 -NR⁷C(O)R⁸,
 -OC(O)NR⁷R⁸,
 -NR⁷C(O)OR⁸,
 30 -NR⁷C(O)NR⁷R⁸,
 -CR⁷(N-OR⁸),
 -CHF₂,
 -CF₃,
 -OCHF₂, y
 35 -OCF₃;

en los que el alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, seleccionado independientemente de R^{6a};

cada R^{6a} se selecciona independientemente de:

- 40
 alquilo C₁₋₁₀,
 alqueno C₂₋₁₀,
 alquino C₂₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 45 -OR⁸
 -NR⁷S(O)_rR⁸,
 -NO₂,
 halógeno,
 -S(O)_rR⁷,
 50 -SR⁸,
 -S(O)₂OR⁷,
 -OS(O)₂R⁸,
 -S(O)_rNR⁷R⁸,
 -NR⁷R⁸,
 55 -(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tSR⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tS(O)_rR⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tCO₂R⁸,
 60 -(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷CO₂R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tOCONR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷CONR⁷R⁸,
 -(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷SO₂NR⁷R⁸,
 65 -O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
 -C(O)R⁷,

- C(O)(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸,
- C(O)(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
- C(O)(CR⁹R¹⁰)_tSR⁸,
- C(O)(CR⁹R¹⁰)_tS(O)_rR⁸,
- 5 -CO₂R⁸,
- CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
- OC(O)R⁷,
- CN,
- C(O)NR⁷R⁸,
- 10 -NR⁷C(O)R⁸,
- OC(O)NR⁷R⁸,
- NR⁷C(O)OR⁸,
- NR⁷C(O)NR⁷R⁸,
- 15 -CR⁷(N-OR⁸),
- CHF₂,
- CF₃,
- OCHF₂, y
- OCF₃;

20 cada R^{6b} se selecciona independientemente de:

- R^{6a},
- arilo,
- aril-alquilo C₁₋₄,
- 25 heteroarilo, y
- heteroaril-alquilo C₁₋₄;

cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de:

- 30 hidrógeno,
- alquilo C₁₋₁₀,
- alquenilo C₂₋₁₀,
- alquinilo C₂₋₁₀,
- 35 cicloalquilo C₃₋₁₀,
- cicloalquil-alquilo C₁₋₁₀,
- heterociclilo,
- heterociclil-alquilo C₁₋₁₀,
- arilo,
- heteroarilo,
- 40 aril-alquilo C₁₋₁₀, y
- heteroaril-alquilo C₁₋₁₀;

45 en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^{6a}, y arilo y heteroarilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6b}; o

50 R⁷ y R⁸ junto con el átomo o átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y NR¹¹, cada R⁷ y R⁸ pueden estar no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono o nitrógeno con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R¹²;

cada R⁹ y cada R¹⁰ se seleccionan independientemente de:

- 55 hidrógeno,
- alquilo C₁₋₁₀,
- alquenilo C₂₋₁₀,
- alquinilo C₂₋₁₀,
- cicloalquilo C₃₋₁₀,
- cicloalquil-alquilo C₁₋₁₀,
- heterociclilo,
- 60 heterociclil-alquilo C₁₋₁₀,
- arilo,
- heteroarilo,
- aril-alquilo C₁₋₁₀, y
- heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; o
- 65

R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; cada R¹¹ se selecciona independientemente de:

- 5 hidrógeno,
alquilo C₁₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄,
heterociclilo,
- 10 heterociclil-alquilo C₁₋₄,
arilo,
aril-alquilo C₁₋₄,
heteroarilo,
heteroaril-alquilo C₁₋₄,
- 15 -S(O)_rR⁷,
-C(O)R⁷,
-CO₂R⁷,
-CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸, y
-C(O)NR⁷R⁸;

20 cada R¹² se selecciona independientemente de:

- halógeno,
alquilo C₁₋₁₀,
- 25 cicloalquilo C₃₋₁₀,
cicloalquilalquilo C₃₋₁₀,
heterociclilo,
heterociclilalquilo,
arilo,
- 30 aril-alquilo C₁₋₄,
heteroarilo,
heteroaril-alquilo C₁₋₄,
-OR⁷
-NR⁷S(O)_rR⁸,
- 35 -S(O)_rR⁷,
-SR⁷,
-S(O)₂OR⁷,
-OS(O)₂R⁷,
-S(O)_rNR⁷R⁸,
- 40 -NR⁷R⁸,
-O(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸,
-C(O)R⁷,
-CO₂R⁸,
-CO₂(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸,
- 45 -OC(O)R⁷,
-CN,
-C(O)NR⁷R⁸,
-NR⁷C(O)R⁸,
-OC(O)NR⁷R⁸,
- 50 -NR⁷C(O)OR⁸,
-NR⁷C(O)NR⁷R⁸,
-CHF₂,
-CF₃,
-OCHF₂, y
- 55 -OCF₃;

cada m se selecciona independientemente de 0, 1 y 2;

cada n se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;

p es 2;

60 cada q se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;

cada r se selecciona independientemente de 1 y 2;

cada t se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

65 2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxilo y alcoxi C₁₋₁₀.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0 o 1; por ejemplo, en el que m es 1 y R¹ es metilo, hidroximetilo o metoximetilo.
4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R² se selecciona independientemente entre metilo y 4-piperidinilo; por ejemplo, en el que 4-piperidinilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^{6a}, en el que R^{6a} se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, -C(O)R⁷, -S(O)_rR⁷, -(CR⁹R¹⁰)_tCO₂R⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸, -C(O)(CR⁹R¹⁰)_tNR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tCONR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tS(O)_rR⁸, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -(CR⁹R¹⁰)_tOR⁸; en los que R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, t y r son como se describe en la reivindicación 1.
5. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es hidrógeno.
6. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y halógeno, por ejemplo, cloro.
7. Un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros que contiene 2 átomos de nitrógeno, por ejemplo pirazolo, en el que el anillo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C₁₋₁₀.
8. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es -S(O)_rR⁷.
9. Un compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es -S(O)₂R⁷, en el que R⁷ es alquilo C₁₋₁₀, por ejemplo isopropilo, y q es 1.
10. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1.
11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:
- N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-N-6-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-N-6-(5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- (R)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- (R)-N-6-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;
- (S)-N-6-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- (S)-N-6-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina;
- (7-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanol;
- N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N-6-(2-(metoximetil)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina;
- (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N-2-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N-2-(5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- (S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- Ácido (S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-4-il)piperidin-1-il)acético;

- Ácido (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)acético;
- (S)-2-amino-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- 5 (S)-2-amino-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- (R)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-2-ol;
- (S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-2-ol;
- 10 (S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)acetamida;
- (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)acetamida;
- 15 (S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (S)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 20 (R)-5-cloro-N-2-(2,5-dimetil-4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- (S)-5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 25 (R)-5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- (R)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)etanol;
- (S)-2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)etanol;
- 30 (R)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-2-ol;
- (S)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-2-ol;
- 35 (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
- (S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
- (R)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
- 40 4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidina-1-carboxilato de (S)-metilo;
- 2-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)acetato de (S)-etilo;
- 45 (S)-2-amino-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)etanona;
- (S)-4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidina-1-carboxamida;
- (S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-(metilamino)etanona;
- 50 (S)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;
- (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- 55 (R)-1-(4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
- (R)-4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;
- (R)-5-cloro-N-2-(4-(1-(etil)sulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonilo)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 60 (R)-5-cloro-N-4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N-2-(4-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)pirimidin-2,4-diamina;
- (R)-5-cloro-N-2-(4-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N-4-(2-(isopropilsulfonilo)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
- 65 fenil)pirimidin-2,4-diamina;

- (R)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona;
(R)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona;
5 (S)-1-(4-((R)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona;
(S)-1-(4-((S)-7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-2,5-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) piperidin-1-il)-2-metoxipropan-1-ona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 12. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para uso en
15 a. la modulación de una quinasa de linfoma anaplásico; o
b. el tratamiento, mejoría o prevención de una afección que responde a la inhibición de la quinasa de linfoma anaplásico, opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico; o
c. el tratamiento de un trastorno celular proliferativo, opcionalmente en combinación con un segundo agente
20 terapéutico.

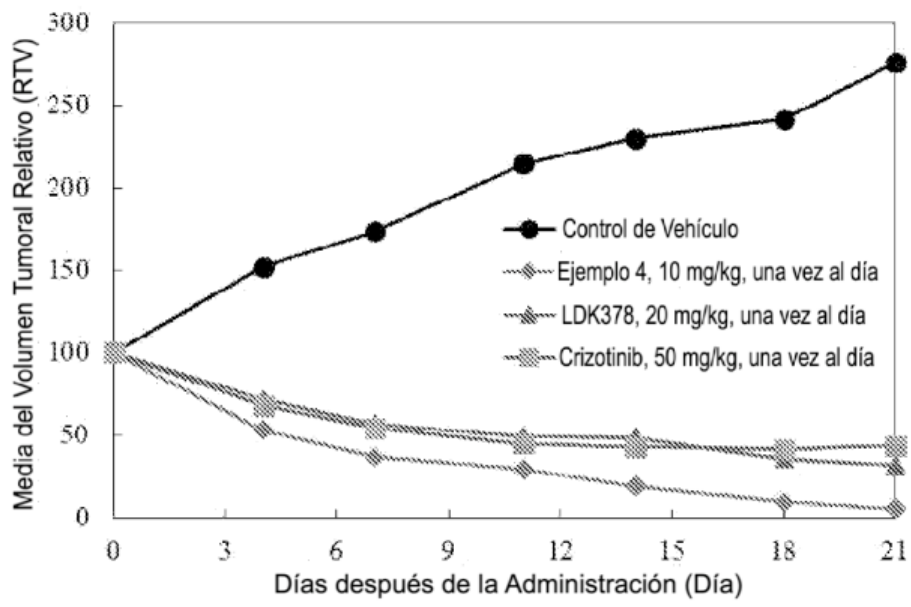


Figura 1