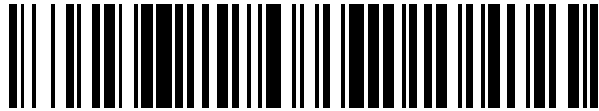


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 349**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2015 PCT/CN2015/090712**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16050171**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2015 E 15847288 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3202765**

54 Título: **Inhibidor de la quinasa de linfoma anaplásico policíclico**

30 Prioridad:

29.09.2014 CN 201410515596

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

26.11.2020

73 Titular/es:

**HAINAN XUANZHU PHARMA CO., LTD. (100.0%)
27th Floor, Tianyi International Building, No. 85
Binhai Avenue, Longhua District,
Haikou City, Hainan 570105, CN**

72 Inventor/es:

WU, FRANK

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 2 796 349 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidor de la quinasa de linfoma anaplásico policíclico

Campo técnico

5 La invención se refiere a un inhibidor policíclico de quinasa de linfoma anaplásico, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, un método de preparación del compuesto, una preparación farmacéutica y una composición farmacéutica que comprende el compuesto, y el uso del compuesto, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un cáncer mediado por linfoma quinasa anaplásico o enfermedades no relacionadas con el cáncer.

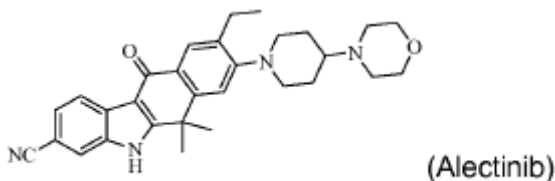
Antecedentes de la técnica

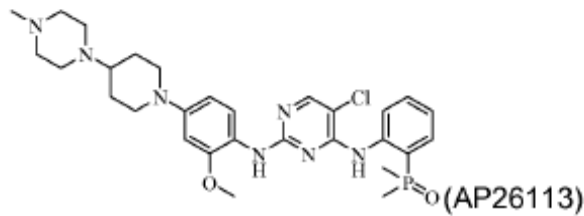
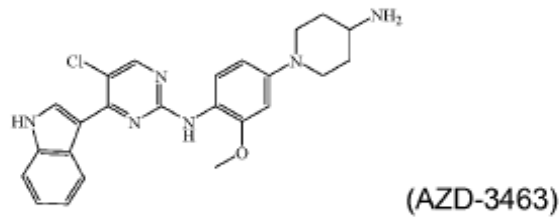
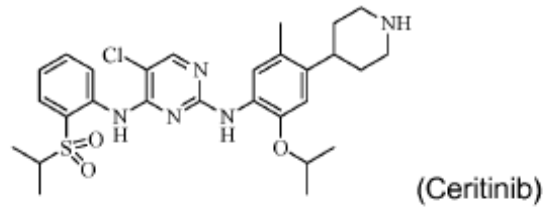
10 La quinasa de linfoma anaplásico (ALK) es un miembro de la familia de receptores de tirosina quinasa, que puede reclutar proteínas aguas abajo por autofosforilación y modular aún más el metabolismo y el crecimiento celular mediante la expresión de un gen específico. La quinasa de linfoma anaplásico se encontró por primera vez en el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), y también se descubrió más tarde que se expresaba en un alto nivel en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

15 La expresión anormal de ALK en algunos ALCL/NSCLC fue el resultado de diferentes translocaciones cromosómicas. Estas translocaciones cromosómicas pueden dar como resultado la producción de las proteínas de fusión correspondientes. El análisis de estos genes de fusión muestra que todos comprenden una secuencia génica terminal 3' del gen ALK, que codifica un dominio de quinasa intracelular; y todos los fragmentos de gen fusionados a ALK comprenden un elemento promotor y codifican una secuencia que media en la autodimerización, resultando de
20 este modo en una alta expresión y sobreactivación de la proteína de fusión que tiene actividad de quinasa ALK, y provoca una transformación maligna de la célula. Por lo tanto, la actividad del dominio de quinasa intracelular de ALK y la ruta de transducción de señal correspondiente son el mecanismo molecular importante responsable del desarrollo de ALCL. Además de ALK, ROS1 es otro gen diana caliente estudiado en adenocarcinoma de pulmón. ROS1 es miembro de la familia de receptores de tirosina quinasa. ROS1 es responsable de una tasa de incidencia de aproximadamente 1.7% para NSCLC. ROS1 y la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) tienen una homología del
25 49% en el dominio de la quinasa, y tienen una identidad del 77% en el sitio de unión a ATP, lo que hace posible el tratamiento de NSCLC con reordenamiento de ROS1 mediante el uso del inhibidor de la quinasa ALK.

30 Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores moleculares pequeños contra ALK/ROS1 puede reducir efectivamente el efecto del gen ALK/ROS1 mutado sobre las proteínas aguas abajo, influyendo así en la invasión y proliferación de células tumorales y similares, y finalmente influyendo en el crecimiento de células tumorales y ejerciendo efecto antitumoral. El crizotinib desarrollado por Pfizer ha entrado en el mercado con éxito ahora, y ha sido ampliamente aceptado ya que tiene un buen efecto terapéutico contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas mutado con EML4-ALK. Con la aparición de crizotinib en el mercado, también se han comercializado kits de diagnóstico
35 específicos. Antes de la aplicación de un medicamento, un paciente es diagnosticado por un kit para determinar si él o ella tiene mutación ALK. Para pacientes específicos, los inhibidores de ALK exhiben una buena actividad inhibidora. La investigación sobre crizotinib contra ROS1 ha estado en la etapa clínica y logró un papel innovador en la farmacoterapia. Sin embargo, hay muchos ensayos clínicos que muestran que los pacientes que tienen fusión ALK generalmente exhiben resistencia a crizotinib después de 1-2 años de tratamiento. El mecanismo subyacente a la generación de resistencia a crizotinib es muy complejo, en el que la mutación ALK es responsable de
40 aproximadamente 1/3 de los casos de resistencia, y los sitios de mutación incluyen principalmente L1196M, C1156Y, F1174L, etc. Por lo tanto, es de gran importancia clínica para diseñar y cribar los inhibidores de ALK de segunda generación que tienen un buen efecto terapéutico en pacientes resistentes al crizotinib.

45 Los inhibidores de ALK de segunda generación, que ahora han entrado en el mercado, incluyen Ceritinib de Novartis y Alectinib de Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. de Roche; y los inhibidores de ALK en etapa clínica incluyen AZD-3463, AP26113, etc.





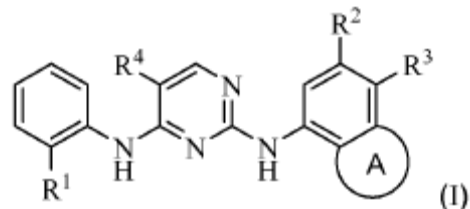
5 El documento WO 2014/071832 A1 describe inhibidores de quinasa ALK, composiciones farmacéuticas de los mismos y usos farmacéuticos de los mismos. El documento WO 2004/080980 A1 describe 2,4-di(fenilamino)pirimidinas útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios y del sistema inmune. El documento US 2008/0176881 A1 describe nuevos derivados de pirimidina y piridina y composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos para uso de tales compuestos.

10 Por lo tanto, es de gran importancia para el tratamiento de enfermedades causadas por la mutación de ALK en la clínica buscar nuevos compuestos moleculares pequeños que tengan una excelente actividad inhibitora contra la fusión de ALK y las mutaciones resistentes a los fármacos modificando una estructura compuesta, haciendo grandes esfuerzos para mejorar propiedades fisicoquímicas de los compuestos y mejorar la farmacología, tal como la biodisponibilidad de los compuestos.

Contenido de la invención

15 Para desarrollar inhibidores moleculares pequeños contra ALK, los ejemplos de la invención proporcionan un inhibidor policíclico de quinasa de linfoma quinasa que tiene un buen efecto sobre el tratamiento y/o prevención de un cáncer mediado por ALK o una enfermedad no relacionada con el cáncer. Las soluciones técnicas son las siguientes:

Solución 1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que,

20 R¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂R⁵ y -SO₂NRR⁵;

R² se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, ciano, amino, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁₋₆;

- R³ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de N que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyente (s) W, y heterociclilo de 4-6 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de N que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyente (s) W,
- 5 W se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, halo-alquilo C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆;
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆ y alquilcarboniloxi C₁₋₆;
- 10 R y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆;
- A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5 miembros que contiene dos átomos de O que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyente (s) Q, y heterociclilo de 6 miembros que contiene dos átomos de O que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyente (s) Q; el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno y alquilo C₁₋₆.
- 15 Solución 2. El compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la solución 1, en el que,
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂R⁵ y -SO₂NRR⁵;
- R² se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, ciano, amino, hidroxilo, carboxilo y alquilo C₁₋₄;
- 20 R³ se selecciona de heterociclilo de 4-6 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de N que están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyente (s) W; W se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, (alquilo C₁₋₄)₂amino, halo-alquilo C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄ y alquilsulfonilo C₁₋₄,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de bromo y un átomo de cloro;
- 25 R y R⁵ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄;
- A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5 miembros que contiene dos átomos de O y heterociclilo de 6 miembros que contiene dos átomos de O, opcionalmente sustituido con un sustituyente Q; el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno y alquilo C₁₋₄.
- Solución 3. El compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la solución 1,
- 30 en el que,
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂R⁵ y -SO₂NRR⁵;
- R² se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, ciano, amino, hidroxilo, carboxilo y alquilo C₁₋₄;
- 35 R³ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, azetidínulo, pirrolilo, dihidropirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, imidazolilo, dihidroimidazolilo, tetrahidroimidazolilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, piperidilo, piperazinilo y morfolinilo,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de bromo y un átomo de cloro;
- R y R⁵ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄;
- 40 A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5 miembros que contiene dos átomos de oxígeno y heterociclilo de 6 miembros que contiene dos átomos de oxígeno, opcionalmente sustituido con un sustituyente Q; el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno y alquilo C₁₋₄.
- Solución 4. El compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la solución 3,
- en el que,
- 45 R¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂R⁵ y -SO₂NRR⁵;

R² se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, ciano, amino, hidroxilo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y tert-butilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, tetrahidropirrolilo, azetidínilo, piperidilo, piperazinilo y morfolinilo;

5 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de bromo y un átomo de cloro;

R y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y tert-butilo;

10 A es un heterociclilo de 6 miembros que contiene dos átomos de oxígeno, opcionalmente sustituido con un sustituyente Q, el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y tert-butilo.

Solución 5. El compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la solución 1, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

No.	Fórmula estructural	No.	Fórmula estructural
1		2	
3		4	
5		6	

15 Solución 6. Una preparación farmacéutica, preparada a partir del compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las soluciones 1-5, y uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

Solución 7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las soluciones 1-5, que comprende además uno o más agentes antitumorales y/o inmunosupresores.

20 Solución 8. La composición farmacéutica según la solución 7, en la que el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un antimetabolito, seleccionado del grupo que consiste en capecitabina, gemcitabina y pemetrexed disódico; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor del factor de crecimiento, seleccionado del grupo que consiste en pazopanib, imatinib, erlotinib, lapatinib, gefitinib y vandetanib; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un anticuerpo, seleccionado del grupo que consiste en herceptina y bevacizumab; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor amitótico, seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel, vinorelbina, docetaxel y doxorubicina; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es una hormona antitumoral, seleccionada del grupo que consiste en letrozol, tamoxifeno, fulvestrant, flutamida y triptorelina; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un agente alquilante, seleccionado del grupo que consiste en ciclofosfamida,

mostaza nitrogenada, melfalan, clorambucilo, carmustina y temozolomida; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un platino metálico, seleccionado del grupo que consiste en carboplatino, cisplatino y oxaliplatino; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inmunosupresor, seleccionado del grupo que consiste en everolimus, sirolimus y temsirolimus; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un análogo de purina, seleccionado del grupo que consiste en 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y azatioprina; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un antibiótico, seleccionado del grupo que consiste en actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, mitoxantrona, bleomicina y plicamicina; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un complejo de platino, seleccionado del grupo que consiste en cisplatino y carboplatino; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor adrenocortical, seleccionado de aminoglutetimida; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor de enzima, seleccionado del grupo que consiste en citarabina, metotrexato, hidroxiurea, hidroxycamptotecina, camptotecina, topotecán e irinotecán.

Solución 9. El compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las soluciones 1-5, la preparación farmacéutica según la solución 6, o la composición farmacéutica según una cualquiera de las soluciones 7-8, para su uso en el tratamiento y/o prevención de carcinoma cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de células escamosas, carcinoma de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de ovario, carcinoma peritoneal, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, carcinoma renal, adenocarcinoma esofágico, cáncer escamoso esofágico, linfoma no Hodgkin, tumor del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer del conducto reproductor femenino, cáncer in situ, linfoma, neurofibromatosis, osteocarcinoma, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer de testículo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor del estroma gastrointestinal, tumor de mastocitos, mieloma múltiple, melanoma, glioma, astrocitoma, neuroblastoma, sarcoma e hiperplasia benigna de piel o próstata.

Modos específicos para llevar a cabo la invención.

A fin de aclarar el propósito de los ejemplos, las soluciones técnicas y las ventajas de la invención, las soluciones técnicas de los ejemplos de la invención se describen clara y completamente de la siguiente manera. Obviamente, los ejemplos descritos son parte de ejemplos de la invención, más que todos los ejemplos. En base a los ejemplos de la invención descritos, todos los demás ejemplos, obtenidos por una persona experta en el arte sin pagar un trabajo creativo, también entran en el alcance de protección de la invención.

El término "halógeno" usado en este documento se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, etc.

El término "alquilo C₁₋₆" usado en este documento se refiere a alquilo lineal o ramificado que contiene 1-6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, "alquilo C₁₋₄", "alquilo C₁₋₃" y similares. Sus ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, etc.

El término "alqueno C₂₋₈" usado en este documento se refiere a alqueno lineal, ramificado o cíclico que contiene 2-8 átomos de carbono y al menos un doble enlace, que incluye, por ejemplo, "alqueno C₂₋₆", "alqueno C₂₋₄", "alqueno C₂₋₃", "cicloalqueno C₃₋₆" y similares. Sus ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propeno, 1-metil-2-propeno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propeno, 1-etil-2-propeno, 2-hexeno, 3-hexeno, 2-metil-1-penteno, 3-metil-1-penteno, 1-metil-2-penteno, 3-metil-2-penteno, 2-metil-3-penteno, 1-metil-4-penteno, 3-metil-4-penteno, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 2-hepteno, 3-hepteno, 4-hepteno, 1-octeno, 3-octeno, 4-octeno, 1,3-butadieno, 2,4-pentadieno, 1,4-hexadieno, 2,4-hexadieno, 1,5-heptadieno, 2,5-heptadieno, 2,6-octadieno, ciclohexeno, 1,3-ciclopentadieno, ciclohexeno, 1,4-ciclohexadieno, ciclohepteno, 1,4-cicloheptadieno, cicloocteno, etc.

El término "alquino C₂₋₈" usado en este documento se refiere a alquino lineal o ramificado de 2-8 átomos de carbono que contiene triple enlace, que incluye, por ejemplo, "alquino C₂₋₆", "alquino C₂₋₄", "alquino C₂₋₃" y similares. Sus ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceteno, 1-propino, 2-butino, 1-metil-2-propino, 3-pentino, 3-pentino, 1-metil-2-butino, 2-metil-3-butino, 1,1-dimetil-2-propino, 1-etil-2-propino, 2-hexino, 3-hexino, 1-metil-2-pentino, 1-metil-3-pentino, 2-metil-3-pentino, 1,1-dimetil-3-butino, 2-etil-3-butino, 2-heptino, 3-heptino, 4-metil-2-hexino, 5-metil-2-hexino, 2-metil-3-hexino, 5-metil-3-hexino, 2-metil-4-hexino, 4-metil-5-hexino, 2-octino, 3-octino, 4-octino, 4-metil-2-heptino, 5-metil-3-heptino, 6-metil-3-heptino, 2-metil-4-heptino, 2-metil-5-heptino, 3-metil-6-heptino, etc.

Los términos "alcoxi C₁₋₆", "alquilamino C₁₋₆", "(alquilo C₁₋₆)₂amino", "alquiloxi C₁₋₆", "alquilcarbonilo C₁₋₆", "alquilsulfonamido C₁₋₆", "alquilaminosulfonilo C₁₋₆", "(alquilo C₁₋₆)₂aminosulfonilo", "alquilsulfonilo C₁₋₆", "alquilcarboniloxi C₁₋₆" usado en este documento se refiere a los grupos en la forma de alquilo C₁₋₆-O-, alquilo C₁₋₆-NH-, (alquilo C₁₋₆)₂-N-, alquilo C₁₋₆-S-, alquilo C₁₋₆-C(O)-, alquilo C₁₋₆-SO₂NH-, alquilo C₁₋₆-NHSO₂-, (alquilo C₁₋₆)₂-NSO₂-, alquilo C₁₋₆-SO₂-, alquilo C₁₋₆-C(O)-O-, en los que "alquilo C₁₋₆" tiene los mismos significados que los definidos anteriormente.

Los términos "alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, (alquilo C₁₋₄)₂amino, alquiltio C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquilsulfonamido C₁₋₄, alquilaminosulfonilo C₁₋₄, (alquilo C₁₋₄)₂aminosulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄" usado en este documento se refiere a los grupos en la forma de alquilo C₁₋₄-O-, alquilo C₁₋₄-NH-, (alquilo C₁₋₄)₂-N-, alquilo C₁₋₄-S-, alquilo C₁₋₄-C(O)-, alquilo C₁₋₄-SO₂NH-, alquilo C₁₋₄-NHSO₂-, (alquilo C₁₋₄)₂-NSO₂-, alquilo C₁₋₄-SO₂-, alquilo C₁₋₄-C(O)-O-, en los que el término "alquilo C₁₋₄" tiene los mismos significados que los definidos anteriormente.

Los términos "halo-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₈, carboxialquenilo C₂₋₈, hidroxialquinilo C₂₋₈, carboxialquinilo C₂₋₈, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilamino C₁₋₆" usado en este documento se refiere a los grupos formados sustituyendo el (los) átomo (s) de hidrógeno de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ con uno o más, por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2 átomo (s) de halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alcoxi C₁₋₆, respectivamente.

Los términos "halo-alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, hidroxialquenilo C₂₋₆, carboxialquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, carboxialquinilo C₂₋₆, halo-alcoxi C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilamino C₁₋₄" usado en este documento se refiere a los grupos formados sustituyendo el (los) átomo (s) de hidrógeno de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ con uno o más, por ejemplo, 1-4, 1-3, 1-2 átomo (s) de halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alcoxi C₁₋₄, respectivamente.

El término "cicloalquilo de 3-8 miembros" usado en este documento se refiere a un alquilo monocíclico derivado de la eliminación de un hidrógeno de una unidad estructural alquilo C₃₋₈, que incluye, por ejemplo, "cicloalquilo de 3-6 miembros", "cicloalquilo de 4-7 miembros", "cicloalquilo de 4-6 miembros", "cicloalquilo de 5-6 miembros", etc. Sus ejemplos incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetilciclopentilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, etc.

El término "heteroarilo de 5-14 miembros" usado en este documento se refiere a heteroarilo de 5-14 cicloátomos que contienen al menos un heteroátomo, que incluye "heteroarilo de 5-8 miembros", "heteroarilo condensado de 6-14 miembros", en el que el heteroátomo es N, O o S, etc., y también incluye la circunstancia en la que el átomo de carbono, el átomo de nitrógeno o el átomo de azufre es oxo. Por ejemplo, puede ser "heteroarilo de 5-8 miembros que contiene 1-3 átomo (s) de O, S y/o N", "heteroarilo de 5-8 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de O, S y/o N", "Heteroarilo de 5-8 miembros que contiene 2-30, átomos de S y/o N".

El término "heteroarilo de 5-8 miembros" usado en este documento, incluye, por ejemplo, "heteroarilo de 5-7 miembros", "heteroarilo de 5-6 miembros" y similares. Por ejemplo, puede ser "heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de nitrógeno", "heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 2-3 átomos de N". Sus ejemplos incluyen, pero no se limitan a furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, 2-piridinona, 4-piridinona, pirimidinilo, 1,4-dioxaciclohexadienilo, 2*H*-1,2-oxazinilo, 4*H*-1,2-oxazinilo, 6*H*-1,2-oxazinilo, 4*H*-1,3-oxazinilo, 6*H*-1,3-oxazinilo, 4*H*-1,4-oxazinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4,5-tetrazinilo, azacicloheptatrienilo, 1,3-diazacicloheptatrienilo, azaciclooctatetraenilo, etc., preferiblemente "heteroarilo de 5-6 miembros".

El término "heteroarilo condensado de 6 a 14 miembros" usado en este documento incluye, por ejemplo, "heteroarilo condensado de 6 a 10 miembros", "heteroarilo condensado de 7 a 10 miembros", "heteroarilo condensado de 9 a 10 miembros", etc. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinolin-2-ona, quinolin-4-ona, isoquinolin-1-ona, isoquinolinilo, aziridinilo, fenantridinilo, benzopiridazinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, fenazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, fenazina, fentiazina, etc.

El término "heterociclilo de 3-8 miembros" usado en este documento se refiere a un grupo derivado de la eliminación de un hidrógeno de un compuesto heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente saturado que contiene 3-8 cicloátomos y al menos un heteroátomo (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos). Por ejemplo, incluye "heterociclilo de 3-7 miembros", "heterociclilo de 3-6 miembros", "heterociclilo de 3-5 miembros", "heterociclilo de 4-7 miembros", "heterociclilo de 4-6 miembros", "heterociclilo 4-5 miembros", "heterociclilo de 5-6 miembros", "heterociclilo de 5-7 miembros", "heterociclilo de 5-8 miembros", "heterociclilo de 6-7 miembros", "heterociclilo de 6-8 miembros", etc. Por ejemplo, puede ser "heterociclilo de 3-5 miembros que contiene dos átomos de O, S y/o N", "heterociclilo de 6-8 miembros que contiene de 1-2 átomo (s) de O, S y/o N", "heterociclilo de 4-6 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de O, S y/o N", "heterociclilo de 4-5 miembros que contiene dos átomos de O, S y/o N", "heterociclilo de 6-7 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de O, S y/o N", "heterociclilo de 5 miembros que contiene dos átomos de O, S y/o N", "heterociclilo de 6 miembros que contiene de 1-2 átomo (s) de O, S y/o N", "heterociclilo de 5 miembros que contiene dos átomos de N", "heterociclilo de 6 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de N", "heterociclilo de 5 miembros que contiene dos átomos de oxígeno", "heterociclilo de 6 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de oxígeno", "heterociclilo de 6 miembros que contiene dos átomos de oxígeno", "heterociclilo de 5-6 miembros que contiene dos átomos de oxígeno", "heterociclilo de 6 miembros que contiene un átomo de O, S y/o N", "heterociclilo de 4-6 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de N". Monoheterociclilo parcialmente saturado de 3 a 8 miembros se refiere a un grupo cíclico que contiene doble enlace y heteroátomo. Monoheterociclilo saturado de 3-8 miembros se refiere a un grupo cíclico que contiene heteroátomos que tiene todos los enlaces saturados. Sus ejemplos incluyen,

pero no se limitan a: aziridinilo, 2*H*-aziridinilo, diaza ciclopropilo, 3*H*-diazaciclopropenilo, azetidino, 1,4-dioxaciclohexilo, 1,3-dioxaciclohexilo, 1,3-dioxaciclopentilo, 1,4-dioxaciclohexadienilo, tetrahidrofuro, dihidropiridinilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, 4,5-dihidroimidazolilo, pirazolidinilo, 4,5-dihidropirazololilo, 2,5-dihidrotienilo, tetrahidrotienilo, 4,5-dihidrotiazolilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, 2,3-dihidroisoxazolilo, 2*H*-1,2-oxazinilo, 6*H*-1,3-oxazinilo, 4*H*-1,3-tiazinilo, 6*H*-1,3-tiazinilo, 2*H*-piranilo, 2*H*-piran-2-ona-ilo, 3,4-dihidro- 2*H*-piranilo, 2,5-dihidrotienilo, 3,4-dihidro-2*H*-piranilo, 5,6-dihidro-4*H*-1,3-oxazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinilo, etc., preferiblemente "heterociclilo de 5-6 miembros".

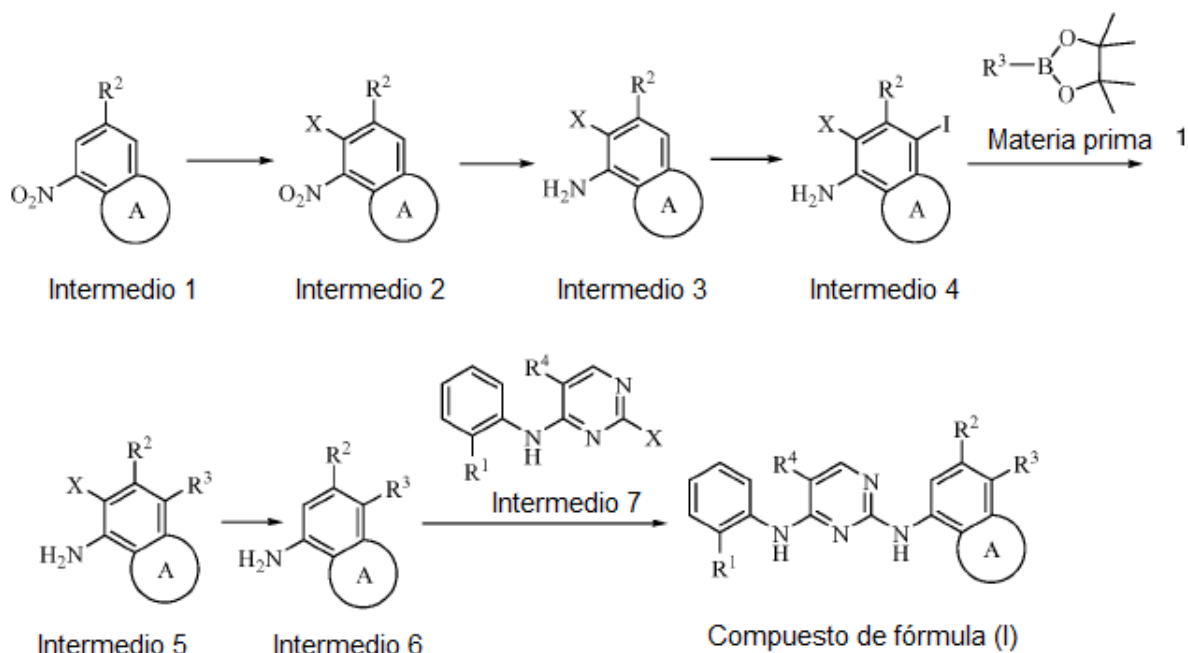
5 El término "heteroátomo" usado en este documento se refiere a N, O, C (O), S, SO y/o SO₂, etc., preferiblemente, N, O, S, más preferiblemente N, O.

15 El término "anillo de carbono de 3-8 miembros" usado en este documento se refiere a un compuesto monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que comprende 3-8 átomos de carbono, que incluye, por ejemplo, "anillo de carbono de 3-7 miembros", "anillo de carbono de 3-6 miembros", "anillo de carbono de 4-7 miembros", "anillo de carbono de 4-6 miembros", "anillo de carbono de 5-6 miembros", etc. Sus ejemplos incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, 1,3-ciclopentadienilo, ciclohexenilo, 1,4-ciclohexadienilo, cicloheptenilo, 1,4-cicloheptadienilo, ciclooctenilo, fenilo, etc., preferiblemente "anillo de carbono saturado o parcialmente saturado de 5-6 miembros".

El término "parcialmente saturado" significa que una unidad estructural de anillo comprende al menos un doble enlace o triple enlace.

20 Los ejemplos de la invención también proporcionan dos métodos de preparación los compuestos, pero la invención no se limita a los dos métodos. Los esquemas son los siguientes.

Método I:



Etapas 1. Preparación del intermedio 1

25 El intermedio 1 ya sea se compra o se prepara.

Etapas 2. Preparación del intermedio 2

30 El intermedio 1 se disuelve en un disolvente apropiado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), y se agrega N-bromobutanamida en una cantidad apropiada. Después de calentar (por ejemplo, a 30-70 °C) y agitar (por ejemplo, durante 10-20 h) la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua para inactivar la reacción. Después de la extracción con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo), concentración y purificación por un método apropiado (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice), se obtiene el intermedio 2.

Etapas 3. Preparación del intermedio 3

5 El intermedio 2 se disuelve en un disolvente apropiado (por ejemplo, etanol), se agrega ácido acético y se agrega polvo de hierro reducido en lote. Después de calentar (por ejemplo, A 50-100 °C) y agitar (por ejemplo, durante 10-20 h), los sólidos se eliminan por filtración y se agrega agua para inactivar la reacción. Después de la extracción con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo), concentración y purificación por un método apropiado (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice), se obtiene el intermedio 3.

Etapa 4. Preparación del intermedio 4

10 El intermedio 3 se disuelve en tolueno y ácido acético. A temperatura ambiente, se agrega una cantidad apropiada (por ejemplo, 0.5-1.5 equivalente) de N-yodosuccinimida. Después de agitar (por ejemplo, durante 1-2 h), se agrega agua para inactivar la reacción. Después de la extracción con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo), concentración y purificación por un método apropiado (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice), se obtiene el intermedio 4.

Etapa 5. Preparación del intermedio 5

15 El intermedio 4 y la materia prima 1 se disuelven en un disolvente (por ejemplo, dioxano), se agrega catalizador de metal Pd (por ejemplo, [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II)), y se agrega una cantidad apropiada (por ejemplo, 1-2 equivalentes) de una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de potasio). Después de la reacción (por ejemplo, durante 1-3 h) bajo calentamiento (por ejemplo, a 50-100 °C) y la protección del gas nitrógeno, se lleva a cabo la filtración por succión, y el filtrado se extrae con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo). La fase orgánica combinada se purifica por un método apropiado (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para obtener el intermedio 5.

20 Etapa 6. Preparación del intermedio 6

El intermedio 5 se disuelve en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol), se agrega Pd/C y se introduce gas hidrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar (por ejemplo, durante 10-20 h), filtración y concentración del filtrado, se obtiene el intermedio 6.

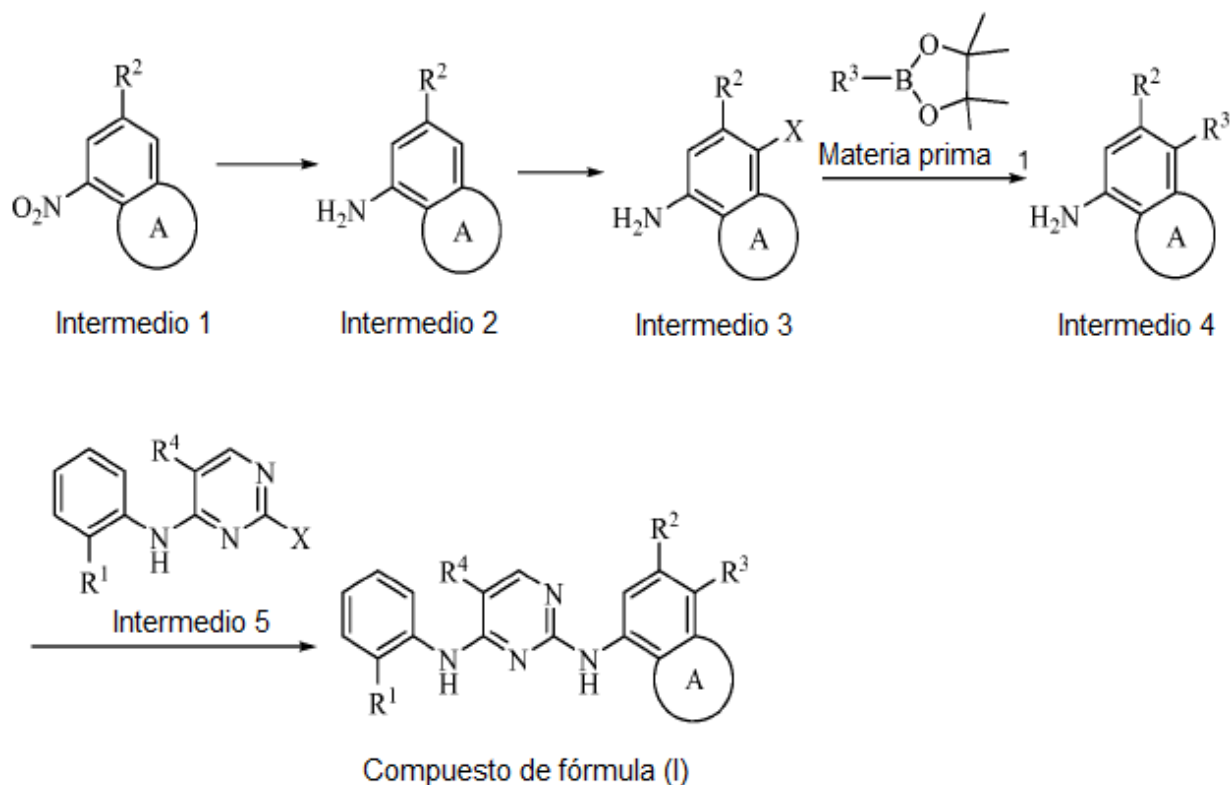
Etapa 7. Preparación del intermedio 7

25 La *N, N*-dimetil-2-nitrobencenosulfonamida o 2-(isopropilsulfonyl)anilina se disuelve en un disolvente apropiado, y se agrega 2,4,5-tricloropirimidina. Después de la reacción a temperatura ambiente bajo agitación (por ejemplo, durante 16 h), se agrega agua para inactivar la reacción. Después de la extracción con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo), la concentración y la purificación mediante un método apropiado (cromatografía en columna de gel de sílice), se obtiene el intermedio 7.

30 Etapa 8. Preparación de un compuesto de fórmula (I) según la invención

35 El intermedio 7 y el intermedio 6 se disuelven en un disolvente (por ejemplo, dioxano), se agrega catalizador de metal Pd (por ejemplo, [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II)) y se agrega una cantidad apropiada de base inorgánica (por ejemplo, carbonato de cesio). Después de la reacción (por ejemplo, durante 12-18 h) bajo calentamiento (por ejemplo, a 70-90 °C) y la protección del gas nitrógeno, se lleva a cabo una filtración por succión y el filtrado se concentra. Después de la purificación por un método apropiado (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice), se obtiene el compuesto de fórmula (I) según la invención.

Método II:



Etapa 1. Preparación del intermedio 1

El intermedio 1 se compra o se prepara.

Etapa 2. Preparación del intermedio 2

- 5 El intermedio 1 se disuelve en un disolvente apropiado (por ejemplo, etanol) y se agrega Pd/C. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente bajo la protección de hidrógeno (por ejemplo, durante 1-5 h). Después de la reacción, los sólidos se eliminan por filtración, y el filtrado se concentra para obtener el intermedio 2.

Etapa 3. Preparación del intermedio 3

- 10 El intermedio 2 se disuelve en un disolvente apropiado (por ejemplo, ácido acético), y la temperatura disminuye (por ejemplo, a 5-20 °C). Se agrega NIS. Después de la reacción (por ejemplo, durante 30-50 min), se elimina el ácido acético. La mezcla resultante se diluye agregando un disolvente (por ejemplo, acetato de etilo), se lava con una solución de tiosulfato de sodio, se lava con agua, se seca, se filtra, se concentra y se purifica por un método apropiado (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para obtener el intermedio 3.

Etapa 4. Preparación del intermedio 4

- 15 El intermedio 3 y la materia prima 1 se disuelven en un disolvente (por ejemplo, dioxano), se agrega catalizador de metal Pd (por ejemplo, [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaldio (II)) y se agrega una cantidad apropiada (por ejemplo, 1-2 equivalentes) de una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de cesio). Después de la reacción (por ejemplo, durante 3-8 h) bajo calentamiento (por ejemplo, a 50-100 °C), se agrega un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo). Después de secar, concentrar y purificar mediante un método apropiado (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice), se obtiene el intermedio 4.

Etapa 5. Preparación del intermedio 5

Consultar la etapa para la preparación del intermedio 7 en el método I.

Etapa 6. Preparación de un compuesto de fórmula (I) según la invención

- 25 El intermedio 4 y el intermedio 5 se disuelven en un disolvente (por ejemplo, alcohol amílico terciario). Después de la reacción (por ejemplo, durante 10-16 h) bajo calentamiento (por ejemplo, a 100 °C-130 °C), la mezcla resultante se enfría y se agrega un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo). La mezcla resultante se lava con una solución alcalina (por ejemplo, bicarbonato de sodio), se seca, se concentra y se purifica por un método apropiado

(por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para obtener el compuesto de fórmula (I) según la invención.

En los esquemas, R¹, R², R³, R⁴ y el anillo A tienen los mismos significados que los definidos anteriormente. X representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

5 El término "estereoisómero" del compuesto de fórmula (I) usado en este documento se refiere a enantiómero cuando el compuesto de fórmula (I) tiene átomo (s) de carbono asimétrico, se refiere a isómero cis-trans cuando el compuesto tiene doble (s) enlace (s) de carbono o estructura cíclica, y se refiere a tautómero cuando el compuesto tiene cetona u oxima. Todos los enantiómeros, diastereoisómeros, racimos, isómeros cis-trans, tautómeros, isómeros geométricos y epímeros del compuesto de fórmula (I), y mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la invención.

10 Si se obtiene cualquier compuesto de fórmula (I) como racimo, el compuesto enantioméricamente puro deseado se puede obtener por método de separación quiral: cromatografía usando una fase estacionaria quiral (por ejemplo, cromatografía preparativa líquida a alta presión, cromatografía de fluido súper crítico). El material de empaque quiral incluye, pero no se limita a: Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralpak IA, Chiralpak AS-H.

15 Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier compuesto de fórmula (I) se refiere a una sal preparada por una base o ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, que incluye una sal de ácido orgánico, una sal de ácido inorgánico, una sal de base orgánica, y una sal de base inorgánica.

20 En los ejemplos, la invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, que se pueden preparar en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede administrar a un paciente que necesite esta terapia por una ruta apropiada, tal como administración oral, parenteral, rectal o intrapulmonar. Cuando se administra por vía oral, la composición farmacéutica se puede preparar en una preparación sólida convencional, tal como comprimido, cápsula, píldora y gránulo; o se puede preparar en una preparación líquida oral, tal como solución oral, suspensión oral y jarabe. Cuando la composición farmacéutica se prepara en una preparación oral, se pueden agregar cargas, agentes aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes y similares apropiados. Cuando se administra por vía parenteral, la composición farmacéutica se puede preparar en una inyección, que incluye inyección, polvo estéril para inyección y solución concentrada para inyección. Cuando la composición farmacéutica se prepara en una inyección, se pueden usar métodos convencionales en el campo farmacéutico. Al preparar una inyección, es posible que no se agreguen aditivos, o se agreguen aditivos apropiados dependiendo de las propiedades del fármaco. Cuando se administra por vía rectal, la composición farmacéutica se puede preparar en un supositorio, etc. Cuando se administra por vía intrapulmonar, la composición farmacéutica se puede preparar en inhalantes o agentes de pulverización, etc.

35 En los ejemplos, la invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de fórmula (I), o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes antitumorales y/o inmunosupresores adicionales. El agente antitumoral y/o inmunosupresor es un antimetabolito, seleccionado del grupo que consiste en capecitabina, gemcitabina y pemetrexed disódico; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor del factor de crecimiento, seleccionado del grupo que consiste en pazopanib, imatinib, erlotinib, lapatinib, gefitinib y vandetanib; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un anticuerpo, seleccionado del grupo que consiste en herceptina y bevacizumab; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor amitótico, seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel, vinorelbina, docetaxel y doxorubicina; o los agentes antitumorales y/o inmunosupresores son una hormona antitumoral, seleccionada del grupo que consiste en letrozol, tamoxifeno, fulvestrant, flutamida y triptorelina; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un agente alquilante, seleccionado del grupo que consiste en ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalan, clorambucilo, carmustina y temozolomida; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un platino metálico, seleccionado del grupo que consiste en carboplatino, cisplatino y oxaliplatino; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inmunosupresor, seleccionado del grupo que consiste en everolimus, sirolimus y temsirolimus; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un análogo de purina, seleccionado del grupo que consiste en 6-mercaptopurina, 6-tioguaninaandazatioprina; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un antibiótico, seleccionado del grupo que consiste en actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, mitoxantrona, bleomicina y plicamicina; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un complejo de platino, seleccionado del grupo que consiste en cisplatino y carboplatino; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor adrenocortical, seleccionado de aminoglutetimida; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor de enzima, seleccionado del grupo que consiste en citarabina, metotrexato, hidroxiaurea, hidroxiamptotecina, camptotecina, topotecán, topotecán e irinotecán.

55 En los ejemplos, la invención también proporciona un uso del compuesto de fórmula (I), o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o prevención de un cáncer mediado por ALK o enfermedad no relacionada con el cáncer, en el que la enfermedad relacionada con el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de células escamosas, carcinoma de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de

5 ovario, carcinoma peritoneal, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, hepatoblastoma, carcinoma papilar de células renales, carcinoma de células escamosas de cuello de cabeza, nefroblastoma, carcinoma renal, adenocarcinoma de esófago, cáncer escamoso esofágico, linfoma no Hodgkin, tumor del sistema nervioso central, cáncer del conducto reproductor femenino, cáncer in situ, linfoma, neuroblastoma, neurofibromatosis, cáncer de tiroides, osteocarcinoma, cáncer de piel, cáncer cerebral, cáncer de colon, cáncer de testículo, cáncer de pulmón de células pequeñas, tumor del estroma gastrointestinal, tumor de próstata, tumor de mastocitos, mieloma múltiple, melanoma, glioma, astrocitoma, neuroblastoma, sarcoma y neuroglioma; la enfermedad no relacionada con el cáncer se selecciona de la hiperplasia benigna de la piel y la próstata.

10 En los ejemplos, la invención también proporciona el compuesto de fórmula (I), o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica, para uso en el tratamiento y/o prevención de un cáncer mediado por ALK o enfermedad no relacionada con el cáncer, en la que la enfermedad relacionada con el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de células escamosas, carcinoma de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de ovario, carcinoma peritoneal, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, carcinoma renal, adenocarcinoma de esófago, cáncer escamoso esofágico, linfoma no Hodgkin, tumor del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de conducto reproductor femenino, cáncer in situ, linfoma, neurofibromatosis, osteocarcinoma, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer de testículo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor del estroma gastrointestinal, tumor de mastocitos o, mieloma múltiple, melanoma, glioma, astrocitoma, neuroblastoma y sarcoma; la enfermedad no relacionada con el cáncer se selecciona de la hiperplasia benigna de la piel y la próstata.

20 En los ejemplos, la invención también proporciona un método para tratar y/o prevenir un cáncer mediado por ALK o una enfermedad no relacionada con el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica, en el que la enfermedad relacionada con el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de células escamosas, carcinoma de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de ovario, carcinoma peritoneal, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, carcinoma renal, adenocarcinoma esofágico, cáncer escamoso esofágico, linfoma no Hodgkin, tumor del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer del conducto reproductor femenino, cáncer in situ, linfoma, neurofibromatosis, osteocarcinoma, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer de testículo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor del estroma gastrointestinal, tumor de mastocitos, mieloma múltiple, melanoma, glioma, astrocitoma, neuroblastoma y sarcoma; la enfermedad no relacionada con el cáncer se selecciona de la hiperplasia benigna de la piel y la próstata.

35 El compuesto proporcionado en los ejemplos de la invención tiene las siguientes ventajas.

(1) El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo según la invención tiene una excelente actividad inhibidora de ALK/ROS1.

(2) El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo según la invención exhibe buena bioestabilidad, un efecto de mayor duración y alta biodisponibilidad.

40 (3) Los procedimientos de preparación de los compuestos que se proporcionan en los ejemplos de la invención son simples, y los productos farmacéuticos obtenidos de este modo tienen una alta pureza y calidad estable, y se producen fácilmente en la industria a gran escala.

45 (4) El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo según la invención tiene buena actividad inhibidora en células resistentes a fármacos tales como BaF3(ALK-F1174L), BaF3(ALK-C1156Y), y BaF3(ALK-L1196M).

Los siguientes experimentos se proporcionan para ilustrar adicionalmente los efectos beneficiosos de los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención, pero no debe entenderse que los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención solo tienen los siguientes efectos beneficiosos.

Los significados de las abreviaturas en los siguientes experimentos se describen a continuación.

50 DMSO: dimetilsulfóxido

DTT: DL-Ditiotreitol

SEB: Suplemento de solución reguladora enzimática

ATP: trifosfato de adenosina

ALK: quinasa de linfoma anaplásico

SA-XL665: Estreptavidina-XL665

HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil) piperazina-1-etanosulfónico

Brij-35: polietilenglicol dodecil éter

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

5 "X" en 2.5X, 5X, 10X: veces

Los nombres completos en inglés se obtienen de las instrucciones del kit.

Ejemplo experimental 1 Ensayo sobre la actividad inhibidora de la quinasa ALK *in vitro* de los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención

10 Compuestos de prueba: Compuestos 1, 2, 3 y 4 proporcionados en los ejemplos de la invención, cuyos nombres químicos y métodos de preparación se pueden encontrar en los ejemplos de preparación.

Agente de control: ceritinib, hecho en laboratorio (preparado por referencia al método en la publicación WO2008/073687A2).

Método experimental

Preparación de la solución reguladora de quinasa ALK:

15 Una cantidad apropiada de una solución madre de MgCl₂ a una concentración de 1000 mM, una cantidad apropiada de una solución madre de SEB a una concentración de 2500 nM, una cantidad apropiada de una solución madre de DTT a una concentración de 100 mM, y se agregó una cantidad apropiada de 5X solución reguladora de enzima al agua ultrapura para alcanzar una concentración final de: solución reguladora de enzima 5 mM, 25 nM, 1 mM y 1X, respectivamente. La mezcla resultante se mezcló homogéneamente, para su uso posterior.

20 Preparación de soluciones 2.5X del compuesto de prueba:

Preparación de una solución madre del agente de control a una concentración de 1 mM: se pesaron 1.48 mg de agente de control y se disolvieron mediante la adición de una cantidad apropiada de DMSO. La mezcla resultante se mezcló homogéneamente, para su uso posterior.

25 Preparación de una solución madre del compuesto a una concentración de 1 mM: se pesó una cantidad apropiada del compuesto (por favor véase la siguiente tabla el peso de la muestra) y se disolvió mediante la adición de una cantidad apropiada de DMSO. La mezcla resultante se mezcló homogéneamente, para su uso posterior.

Compuesto de prueba	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Peso de la muestra (mg)	1.58	1.44	1.72	1.58

30 Cada una de las soluciones madre 1 mM se diluyó con DMSO en una solución 200 µM, que se usó como solución inicial. Cada una de dichas soluciones iniciales se diluyó 3 veces con DMSO para preparar una serie de soluciones de diferentes concentraciones, y luego la solución de cada concentración se diluyó con la solución reguladora de quinasa ALK en 80 veces para preparar una solución 2.5X del compuesto de prueba. Las concentraciones fueron: 2500 nM, 833.33 nM, 277.78 nM, 92.59 nM, 30.86 nM, 10.29 nM, 3.43 nM, 1.14 nM, 0.38 nM, 0.13 nM, 0.04 nM.

Preparación de otros reactivos:

35 La solución 5X de quinasa ALK, la solución 5X de sustrato y la solución 5X de ATP, se prepararon usando la solución reguladora de quinasa ALK, para su uso posterior.

Reacción enzimática de ALK:

1) Se agregaron 4 µL de solución 2.5X del compuesto de prueba y 2 µL de solución 5X de quinasa ALK a los pocillos correspondientes en una placa de 384 pocillos, respectivamente, y se incubaron a 25 °C, durante 10 min.

40 2) A los pocillos correspondientes, se agregaron 2 µL de solución 5X de sustrato y 2 µL de solución 5X de ATP para comenzar la reacción enzimática, y la incubación se realizó a 25 °C, durante 30 minutos.

Ensayo enzimático

La solución reguladora de detección se usó para preparar SA-XL665 a una concentración deseada, que luego se mezcló homogéneamente con el mismo volumen de anticuerpo de tirosina quinasa. A los pocillos correspondientes, se agregaron 10 μ L de dicha solución de anticuerpo y se detuvo la reacción. La incubación se realizó a 25 °C, durante 1 h.

5 La placa fue leída por Microplate Reader a 665nm/615nm.

IC₅₀: tasa de inhibición (%) = (valor máximo-valor de muestra)/(valor máximo-valor mínimo) X100, en el que se usó el software Graph prism en el ajuste de curvas para obtener el valor IC₅₀.

Valor máximo: control positivo sin adición del compuesto; valor mínimo: control negativo sin adición de enzima.

Resultados experimentales y conclusión:

10 Tabla 1: Actividad inhibidora de enzimas *in vitro* de los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención

Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de la enzima ALK IC ₅₀ (nM)
Ceritinib	2.7
Compuesto 1	0.2
Compuesto 2	1.7
Compuesto 3	0.6
Compuesto 4	0.9

Como se ve en la tabla 1, los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención tienen buena actividad inhibidora sobre la quinasa ALK, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la quinasa, particularmente síntomas o afecciones mediadas por la quinasa ALK, y tienen importante significación clínica.

15 **Ejemplo experimental 2 Ensayo sobre la actividad inhibidora de la quinasa ALK *in vitro* de los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención**

Compuestos de prueba: Los compuestos 5, 6 y 8 proporcionados en los ejemplos de la invención, cuyos nombres químicos y métodos de preparación se pueden encontrar en los ejemplos de preparación.

20 Agente de control: Ceritinib, hecho en laboratorio (preparado por referencia al método en la publicación WO2008/073687A2).

Método experimental: medición de la actividad inhibidora de la quinasa ALK por el ensayo Caliper Mobility Shift.

1. Preparación de la solución reguladora quinasa 1 vez

25 A HEPES pH 7.5, Brij-35 a una concentración del 30%, una solución madre de MgCl₂ a una concentración de 1 M, y una solución madre de DTT a una concentración de 1 M, se agregó agua ultrapura y se mezcló homogéneamente hasta que HEPES estuvo a una concentración final de 50 mM, Brij-35 estaba a una concentración final de 0.0015%, MgCl₂ estaba a una concentración final de 10 mM y DTT estaba a una concentración final de 2 mM.

2. Preparación de la solución de parada

30 A una solución madre de reactivo de recubrimiento #3a concentración de 4% (una solución de recubrimiento provista en el chip de 12-sipper usado en el dispositivo Caliper), una solución madre de HEPES pH 7.5 a una concentración de 1000 mM, una solución madre de EDTA a una concentración de 0.5 M, y una solución madre de Brij-35 a una concentración del 30%, se agregó agua ultrapura y se mezcló homogéneamente hasta que el Reactivo de Recubrimiento #3 estuvo a una concentración final de 0.2%, HEPES a una concentración final de 100 mM, EDTA estaba a una concentración final de 50 mM, y Brij-35 estaba a una concentración final de 0.015%.

3. Preparación de soluciones del compuesto de prueba de 5 veces:

35 Preparación de una solución madre de DMSO del compuesto de prueba: se pesó una cantidad apropiada del compuesto (por favor véase la siguiente tabla el peso de la muestra) y se disolvió mediante la adición de una cantidad apropiada de DMSO. La mezcla resultante se mezcló homogéneamente, para su uso posterior.

Compuesto de prueba	Ceritinib	Compuesto 5	Compuesto 6	Compuesto 8
Peso de la muestra (mg)	2.28	2.06	2.14	2.05

Dicha solución madre de DMSO del compuesto de prueba se diluyó con DMSO a una solución a una concentración de 50 µM, que se usó como solución inicial. Dicha solución inicial se sometió a una dilución de gradiente de 4 veces con DMSO, y la solución en cada concentración se diluyó 10 veces con solución reguladora de quinasa 1 vez para preparar una solución del compuesto de prueba de 5 veces.

4. Preparación de otros reactivos:

Se prepararon solución 2.5X de quinasa ALK y solución 2.5X de polipéptido usando la solución reguladora de quinasa 1 vez, para uso posterior.

5. Reacción enzimática

1) Se agregaron 5 µL de solución del compuesto de prueba de 5 veces y 10 µL de solución de quinasa de 2.5 veces a los pocillos correspondientes en una placa de 384 pocillos, y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos.

2) A los pocillos correspondientes, se agregaron 10 µL de solución de polipéptido de 2.5 veces hasta que el compuesto de prueba estuvo a una concentración final de 1000 nM, 250 nM, 63 nM, 16 nM, 4 nM, 1 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 0.02 nM y 0.004 nM, respectivamente. Se inició la reacción enzimática y la incubación se realizó a 28 °C, durante 1 h.

6. Ensayo enzimático

A los pocillos correspondientes, se agregaron 25 µL de solución de parada para detener la reacción. Los datos fueron leídos por el dispositivo Caliper, y la tasa de inhibición se calculó por los datos,

Tasa de inhibición (%) = (valor máximo-valor de muestra)/(valor máximo-valor mínimo) X100, en el que se usó el software XLFIT en ajuste de curva para obtener el valor IC₅₀.

Valor máximo: control positivo sin adición del compuesto de prueba; valor mínimo: control negativo sin adición de enzima.

Resultados experimentales y conclusión:

Tabla 2: Actividad inhibidora de enzimas *in vitro* de los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención

Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de la enzima ALK IC ₅₀ (nM)
Ceritinib	3.9
Compuesto 5	0.36
Compuesto 6	0.45
Compuesto 8	0.54

Como se ve en la tabla 2, los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención tienen buena actividad inhibidora sobre la quinasa ALK, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la quinasa, particularmente síntomas o afecciones mediadas por la quinasa ALK, y tienen importancia clínica significativa.

Ejemplo experimental 3 Ensayo sobre la actividad inhibidora de la quinasa ROS1 *in vitro* de los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención

Compuestos de prueba: Los compuestos 1, 2, 3, 4 y 8 proporcionados en los ejemplos de la invención, cuyos nombres químicos y métodos de preparación se pueden encontrar en los ejemplos de preparación.

Método experimental: Medición de la actividad inhibidora de la quinasa ROS1 mediante el ensayo Caliper Mobility Shift.

1. Preparación de la solución reguladora quinasa 1 vez

5 A HEPES de pH 7.5, Brij-35 a una concentración del 30%, una solución madre de MgCl₂ a una concentración de 1 M, y una solución madre de DTT a una concentración de 1 M, se le agregó agua ultrapura y se mezcló homogéneamente hasta que HEPES estaba en una concentración final de 50 mM, Brij-35 estaba en una concentración final de 0.0015%, MgCl₂ estaba en una concentración final de 10 mM y DTT estaba en una concentración final de 2 mM.

2. Preparación de la solución de parada

10 A una solución madre de Coating Reagent #3 a una concentración del 4% (una solución de recubrimiento provista en el chip de 12-sipper usado en el dispositivo Caliper), una solución madre de HEPES de pH 7.5 a una concentración de 1000 mM, una solución madre de EDTA a una concentración de 0.5 M, y una solución madre de Brij-35 a una concentración de 30%, se agregó agua ultrapura y se mezcló homogéneamente hasta que el Reactivo de Recubrimiento # 3 estaba a una concentración final de 0.2%, HEPES estaba en una concentración final de 100 mM, EDTA estaba en una concentración final de 50 mM y Brij-35 estaba en una concentración final de 0.015%.

3. Preparación de soluciones del compuesto de prueba de 5 veces:

15 Preparación de una solución madre de DMSO del compuesto de prueba: se pesó una cantidad apropiada del compuesto (por favor véase la siguiente tabla el peso de la muestra) y se disolvió mediante la adición de una cantidad apropiada de DMSO. La mezcla resultante se mezcló homogéneamente, para su uso posterior.

Compuesto de prueba	Ceritinib	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4	Compuesto 8
Peso de la muestra (mg)	2.28	2.04	2.02	1.98	2.1	1.83

20 Dicha solución madre de DMSO del compuesto de prueba se diluyó con DMSO a una solución a una concentración de 50 μM, que se usó como solución inicial. Dicha solución inicial se sometió a una dilución de gradiente de 4 veces con DMSO, y la solución en cada concentración se diluyó 10 veces con solución reguladora de quinasa 1 vez para preparar una solución del compuesto de prueba de 5 veces.

4. Preparación de otros reactivos.

Se prepararon solución 2.5X de quinasa ROS1 y solución 2.5X de polipéptido usando la solución reguladora de quinasa 1 vez, para uso posterior.

25 5. Reacción enzimática

1) Se agregaron 5 μL de solución del compuesto de prueba de 5 veces y 10 de solución de quinasa de 2.5 veces a los pocillos correspondientes en una placa de 384 pocillos, y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos.

30 2) A los pocillos correspondientes, se agregaron 10 de solución de polipéptido de 2.5 veces hasta que el compuesto de prueba estuvo a una concentración final de 1000 nM, 250 nM, 63 nM, 16 nM, 4 nM, 1 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 0.02 nM, y 0.004 nM, respectivamente. Se inició la reacción enzimática y la incubación se realizó a 28 °C.

6. Ensayo enzimático

A los pocillos correspondientes, se les agregó 25 solución de parada para detener la reacción. Los datos fueron leídos por el dispositivo Caliper, y la tasa de inhibición se calculó por los datos,

35 Tasa de inhibición (%) = (valor máximo-valor de la muestra)/(valor máximo-valor mínimo) X100, en la que se usó el software XLFIT en el ajuste de curvas para obtener

Valor máximo: control positivo sin adición del compuesto; valor mínimo: control negativo sin adición de enzima.

Resultados experimentales y conclusión:

40 Los resultados experimentales muestran que los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención tienen una actividad inhibitoria de menos de 1 nM para quinasa ROS1, mientras que ceritinib tiene una actividad inhibitoria de más de 10 nM para quinasa ROS1, lo que indica que en comparación con ceritinib, los compuestos de la invención tienen una mejor actividad inhibitoria de la quinasa ROS1 y son superiores en el tratamiento de enfermedades asociadas a la quinasa.

Ejemplo experimental 4: ensayo sobre la actividad celular *in vitro* de los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención

Compuestos de prueba: Los compuestos 1-6 y 8 proporcionados en los ejemplos de la invención, cuyos nombres químicos y métodos de preparación se pueden encontrar en los ejemplos de preparación.

- 5 Agente de control: Ceritinib, hecho en laboratorio (preparado por referencia al método en la publicación WO2008/073687A2), cuya fórmula se muestra en los antecedentes.

Los significados de las abreviaturas en los siguientes experimentos se describen a continuación.

rpm: revoluciones por minuto;

DMSO: dimetilsulfóxido;

- 10 MTS: 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazoliobromuro;

RPMI1640: medio 1640 (RPMI: Roswell Park Memorial Institute);

"X" en 500X, 1000X, 10X: veces.

Método experimental

(I) célula NCI-H3122, Karpas-299:

- 15 (1) Preparación celular:

Las células se cultivaron hasta un grado de fusión del 80% en medio RPMI-1640 que contenía suero fetal bovino al 10%, 100 U/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomina, en una incubadora con CO₂ al 5% a 37 °C, para uso posterior

(2) Siembra celular:

- 20 Las células se digirieron con pancreatina. Después de la centrifugación a 1000 rpm durante 4 min, se eliminó el sobrenadante. Las células se resuspendieron en medio RPMI-1640 que contenía suero fetal bovino al 2.5%, y se ajustó la densidad celular. La suspensión celular (90 µL) se sembró en una placa de 96 pocillos para obtener una densidad celular final de 3000 células/pocillo; y luego se cultivó en una incubadora con 5% de CO₂ a 37 °C, durante 24 h.

- 25 (3) Adición del compuesto de prueba:

(3.1) Preparación de soluciones de los compuestos de prueba:

Preparación de soluciones del compuesto de prueba: se pesó una cantidad apropiada del compuesto de prueba (véase por favor la siguiente tabla el peso de la muestra) y se diluyó en gradiente con DMSO para preparar una serie de soluciones madre de diferentes concentraciones (solución 1000X del compuesto de prueba). Cada una de dichas soluciones de reserva se diluyó adicionalmente en 100 veces con medio para obtener una solución 10X del compuesto de prueba. Las soluciones resultantes (10 µL) cada una se agregaron a los pocillos correspondientes en una placa de 96 pocillos para obtener las soluciones del compuesto de prueba a una concentración final de: 10 µM, 2.5 µM, 625 nM, 156 nM, 39 nM, 9.8 nM, y 2.5 nM, respectivamente.

- 30

Compuesto	Ceritinib	1	2	3	4	5	6	8
Peso de la muestra (mg)	3.02	1.91	2.06	1.72	2.11	2.00	2.07	2.16

- 35 (3.2) Pocillos de control:

Control de solvente: DMSO al 0.1 %.

Control celular: siembra celular solamente, sin adición del compuesto.

Control de blanco: medio, para ajuste a cero en un instrumento.

(3.3) La placa de 96 pocillos se cultivó en una incubadora de CO₂ al 5% a 37 °C, durante 72 h.

- 40 (4) Detección:

Detección de MTS:

ES 2 796 349 T3

¹Los reactivos en CellTiter 96®Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS) se colocaron a temperatura ambiente durante 90 minutos.

²Para cada pocillo de prueba en la placa de 96 pocillos, se agregaron 20 µL de reactivo Cell Titer 96® A Queous One Solution.

5 ³La placa de 96 pocillos se cultivó en una incubadora de CO₂ al 5% a 37 °C, durante 40 min.

⁴Los resultados fueron leídos por Microplate Reader a 490 nm.

(5) Resultados

Cálculo de IC₅₀: tasa de supervivencia celular (%) = $(OD_{\text{valor de muestra}} - OD_{\text{valor de blanco}}) / (OD_{\text{valor máximo}} - OD_{\text{valor de blanco}}) \times 100$, donde el software Graph prism se usa en el ajuste de curvas para obtener

10 OD_{valor máximo}: control celular con la adición de disolvente y ningún compuesto, OD_{valor de blanco}: valor de control de blanco.

(II) célula NCI-H2228:

(1) Preparación celular:

15 Las células se cultivaron hasta un grado de fusión del 80% en medio RPMI-1640 que contenía suero fetal bovino al 10%, en una incubadora con CO₂ al 5% y 37 °C, para su uso posterior.

(2) Siembra celular:

20 Las células se digirieron con pancreatina. Después de centrifugar a 1000 rpm durante 4 minutos, se eliminó el sobrenadante. Las células se resuspendieron en medio RPMI-1640 que contenía suero fetal bovino al 2.5%, y la densidad celular se ajustó a 2X10⁴ células/mL. La suspensión celular (100 µL) se sembró en una placa de 96 pocillos para obtener una densidad celular final de 2000 células/pocillo.

(3) Adición del compuesto de prueba:

25 (3.1) Preparación de soluciones del compuesto de prueba: se pesó una cantidad apropiada del compuesto de prueba (véase por favor la siguiente tabla el peso de la muestra) y se disolvió agregando una cantidad apropiada de DMSO. La mezcla resultante se mezcló homogéneamente y se diluyó en gradiente con DMSO para preparar una serie de soluciones de diferentes concentraciones, para su uso posterior.

Compuesto	Ceritinib	1	2	3	4	5	6	8
Peso de la muestra (mg)	2.97	2.52	1.93	1.95	2.15	2.01	/	/

30 Se agregaron 99 µL de medio a cada pocillo en la placa de 96 pocillos, y luego se agregó dicha solución del compuesto de prueba de una concentración diferente al pocillo correspondiente, de modo que los compuestos y el agente de control estaban en una concentración final de: 10000 nM, 2500 nM, 625 nM, 156.25 nM, 39.06 nM, 9.77 nM, 2.44 nM, y 0.61 nM, respectivamente.

(3.2) Pocillos de control:

Control de solvente: DMSO al 0.5%.

Control celular: siembra celular solamente, sin adición del compuesto.

Control de blanco: medio, para ajuste a cero en un instrumento.

35 (3.3) La placa de 96 pocillos se cultivó en una incubadora con CO₂ al 5% a 37 °C, durante 96 h.

(4) Detección:

Detección de CTG:

¹Se retiraron 80 µL de medio de cada pocillo en la placa de 96 pocillos, y la placa se colocó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

²Se agregaron 60 µL de reactivo CellTiter-Glo® a cada pocillo de prueba en la placa de 96 pocillos.

³La placa de 96 pocillos se agitó durante 2 minutos en oscuridad para mezclar la mezcla homogéneamente en un agitador de microplacas, para lisar las células.

5 ⁴La placa de 96 pocillos se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 10 minutos, para mantener estable el valor de la señal de luz.

⁵Los resultados fueron leídos por Microplate Reader en modo de luminiscencia.

5. Resultados

Cálculo de IC₅₀: tasa de inhibición celular (%) = $(OD_{\text{valor máximo}} - OD_{\text{compuesto}}) / (OD_{\text{valor máximo}} - OD_{\text{valor de blanco}}) \times 100$, en la que el software Graph prism se usa en el ajuste de curvas para obtener

10 OD_{valor máximo}: control celular con la adición de disolvente y ningún compuesto, OD_{valor de blanco}: control de blanco del medio.

Resultados experimentales

Tabla 3 La actividad inhibidora celular de los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (nM)		
	NCI-H3122	Karpas-299	NCI-H2228
Ceritinib	138.1	29.98	48.06
Compuesto 1	10.94	0.7	3.206
Compuesto 2	4.18	7.656	5.469
Compuesto 3	43.23	0.164	1.715
Compuesto 4	130.4	0.71	15.11
Compuesto 5	25.15	5.36	7.406
Compuesto 6	61.72	9.916	/
Compuesto 8	16.05	5.182	/

Nota: "/" representa ningún valor detectado.

15 Como se ve en la tabla 3, los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención tienen buena actividad inhibidora contra las células NCI-H3122, Karpas-299 y NCI-H2228, se pueden usar en el tratamiento de síntomas o afecciones mediadas por quinasa ALK, y tener importante significación clínica.

Ejemplo experimental 5: ensayo sobre la actividad celular *in vitro* de los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención

20 Los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención tienen buena actividad inhibidora contra BaF3(ALK-F1174L), BaF3(ALK-C1156Y), BaF3(ALK-L1196M) y son superiores a ceritinib, lo que indica que los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención tienen un fuerte efecto inhibidor sobre las células resistentes a los fármacos ALK y tienen una significación clínica en el tratamiento de enfermedades causadas por la mutación de ALK.

25 Ejemplo experimental 6: ensayo sobre farmacocinética de los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención en ratas

Compuestos de prueba: El compuesto 4, hecho en laboratorio, cuyo nombre químico y método de preparación se pueden encontrar en el ejemplo de preparación.

Estándar interno: Alectinib, hecho en laboratorio (preparado por referencia al método de la Patente CN102459172A).

30 I. Preparación de soluciones del compuesto de prueba.

1. Administración oral (po)

Tween 80 al 0.1% + HPC al 2%: se pesó HPC (hidroxipropilcelulosa) (20 g) y se agregó lentamente a agua purificada (1000 mL) con agitación; Luego se agregó Tween 80 (1 mL), y la mezcla resultante se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente, esto es, un disolvente de blanco de Tween 80 al 0.1% + HPC al 2%.

- 5 Se pesó una cantidad apropiada del compuesto de prueba (véase por favor la siguiente tabla para el peso de la muestra) y se agregó dicho disolvente preparado. La mezcla resultante se colocó en un triturador de tejidos y se dispersó homogéneamente a una velocidad de rotación de 1000 r/min para obtener una solución para administración intragástrica.

Compuesto	Compuesto 4
Peso de la muestra (mg)	6.10

10 2. Administración intravenosa (iv)

Preparación de HP-β-CD al 40%: se pesaron 4.0 g de HP-β-CD (hidroxipropil-β-ciclodextrina), y se disolvió por ultrasonido mediante la adición de 5 mL de agua purificada. Se agregó agua purificada a un volumen final de 10 mL, para obtener una solución de HP-β-CD al 40%. Se pesó una cantidad apropiada del compuesto de prueba (véase por favor la siguiente tabla para el peso de la muestra) y se disolvió por ultrasonido mediante la adición de DMSO (volumen de DMSO = volumen total del 5%). Se agregó una solución de HP-β-CD al 40% (volumen de HP-β-CD al 40% = 20% del volumen total). La mezcla resultante se mezcló homogéneamente bajo agitación con vórtex y se colocó en un tanque de baño de agua termostático a 50 °C, durante 20 minutos. Luego se agregó agua estéril para inyección (volumen de agua estéril para inyección = 75% del volumen total). Después de agitar con vórtex, mezclar homogéneamente y pasar a través de una membrana de filtro de 0.22 μm, se obtuvo una solución clara y transparente para inyección intravenosa.

- 15
- 20

Compuesto No.	Compuesto 4
Peso de la muestra (mg)	3.05

Las soluciones del compuesto de prueba se administraron mediante los métodos enumerados en la siguiente tabla:

Compuestos de prueba	Casos de experimentación en animales	Ruta de administración	Dosis de administración (mg/kg)	Concentración de administración (mg/mL)	Volumen de administración (mL/kg)
Compuesto	3	iv	2	1.0	2
4	3	po	5	1.0	5

II. Método experimental

- 25 1. Punto de tiempo de recolección de sangre:

iv: 0.083h, 0.25h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 24h después de la administración.

po: 0.167h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 24h después de la administración.

- 30 Se recogieron aproximadamente 100 μL de sangre completa de la vena caudal en cada punto de tiempo, se agregaron a un tubo de anticoagulación que contenía K₂EDTA y se centrifugaron a 8000 r/min durante 6 minutos a baja temperatura para separar el plasma; el plasma se almacenó en el refrigerador a -80 °C.

2. Análisis de muestras de plasma:

- 35 Método de precipitación de proteínas: a 30 μL de plasma, se agregaron 200 μL de patrón interno (solución de acetonitrilo que contiene 50 ng/mL de Alectinib); la mezcla resultante se sometió a vórtex a 1000 r/min durante 10 min, y luego se centrifugó a 4000 r/min durante 20 min; a 100 μL de sobrenadante, se le agregaron 100 μL de agua; la mezcla resultante se mezcló homogéneamente bajo agitación con vórtex y se analizó por LC-MS/MS.

III. Resultados experimentales

El compuesto 4 tiene una biodisponibilidad del 30% al 50%, lo que indica que los compuestos proporcionados en los ejemplos de la invención tienen una buena propiedad farmacocinética en ratas, tienen buena capacidad para convertirse en un fármaco y son prometedores en el desarrollo clínico.

- 5 Los contenidos de la invención se describen adicionalmente en detalle mediante las siguientes realizaciones en forma de ejemplos. Sin embargo, no se debe entender que los temas de la invención se limitan simplemente a los siguientes ejemplos. Todas las soluciones técnicas que se llevan a cabo en función de los contenidos de la invención pertenecen al alcance de la invención.

Los significados de las siguientes abreviaturas se describen a continuación:

- 10 DMF: N, N-dimetilformamida

NBS: N-bromosuccinimida

NIS: N-yodosuccinimida

X-phos: 2-diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-triisopropilbifenilo

Boc: t-butiloxi carbonilo

- 15 TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

Tf: trifluorometanosulfonilo

DCM: diclorometano

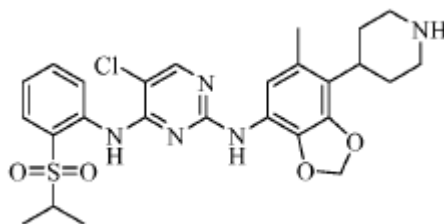
DMSO: dimetilsulfóxido

- 20 EA: acetato de etilo

PE: éter de petróleo

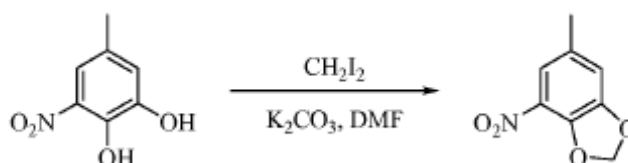
DEAD: azodicarboxilato de dietilo

Ejemplo 1 Preparación de 5-cloro-N⁴-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N²-(6-metil-7-(piperidin-4-il)benzo[d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4-diamina (Compuesto 1)



25

(1) Preparación de 6-metil-4-nitrobenzo[d][1,3]dioxol



30

Se disolvió 5-metil-3-nitrobenzeno-1,2-diol (10 g, 59.1 mmol) en DMF (200 mL), y se agregaron diyodometano (31.6 g, 118 mmol) y carbonato de potasio (24.4 g, 177 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55 °C y se hizo reaccionar durante 16 h con agitación. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 300 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (200 mL X3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1) para obtener el producto (5.1 g, rendimiento: 48%).

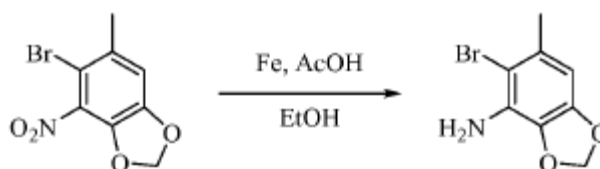
(2) Preparación del 5-bromo-6-metil-4-nitrobenzo[d][1,3]dioxol



Se disolvió 6-metil-4-nitrobenzo[d][1,3]dioxol (5.1 g, 28.2 mmol) en DMF (100 mL) y se agregó NBS (10 g, 56.2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55 °C y se hizo reaccionar durante 16 h con agitación. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 200 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (200 mL X3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1) para obtener el producto (5.0 g, rendimiento: 68%).

5

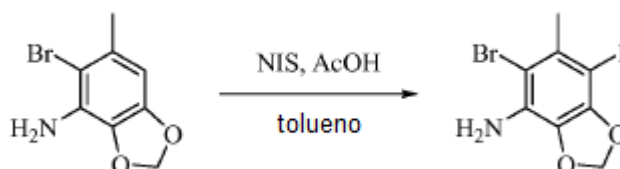
10 (3) Preparación de 5-bromo-6-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-amina



Se disolvió 5-bromo-6-metil-4-nitrobenzo[d][1,3]dioxol (5.0 g, 19.2 mmol) en etanol (100 mL), y se agregaron ácido acético (20 mL) y polvo de hierro (5.4 g, 96.7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C y se hizo reaccionar bajo agitación, durante 16 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se agregaron 200 mL de agua al filtrado. Después de la extracción con acetato de etilo (200 mL X3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1) para obtener el producto (2.9 g, rendimiento: 66%).

15

(4) Preparación de 5-bromo-7-yodo-6-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-amina

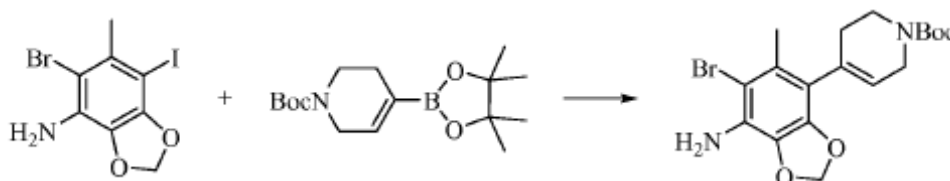


20

Se disolvió 5-bromo-6-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-amina (2.9 g, 12.6 mmol) en tolueno (40 mL), y se agregaron NIS (4.26 g, 18.9 mmol) y ácido acético (1.0 mL). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación, durante 2 h. Después de la reacción, se agregaron 50 mL de agua helada. Después de la extracción con acetato de etilo (100 mL X3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1) para obtener el producto (2.4 g, rendimiento: 53%).

25

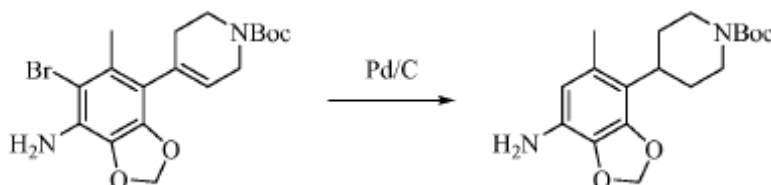
(5) Preparación de 4-(7-amino-6-bromo-5-metilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo



30

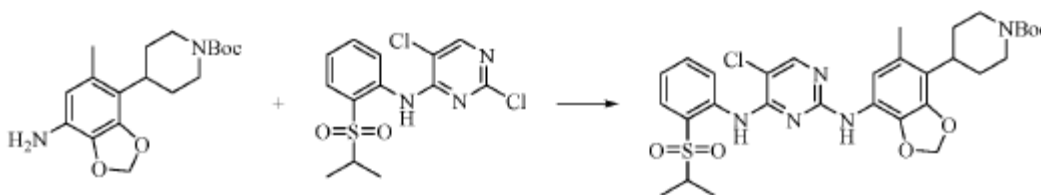
Se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de tert-butilo (2.5 g, 8.1 mmol) y 5-bromo-7-yodo-6-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-4-amina (2.4 g, 6.7 mmol) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (50 mL) y agua (20 mL). Al sistema, se le agregaron carbonato de potasio (2.77 g, 20.0 mmol) y 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno-paladio (II) dicloruro de diclorometano (493 mg, 0.6 mmol). Bajo la protección de gas nitrógeno, la mezcla resultante se hizo reaccionar a 80 °C bajo agitación, durante 2 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 100 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (100 mLx2), las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto en bruto. Después de la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1), se obtuvo el producto (1.3 g, rendimiento: 47%).

10 (6) Preparación de 4-(7-amino-5-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo



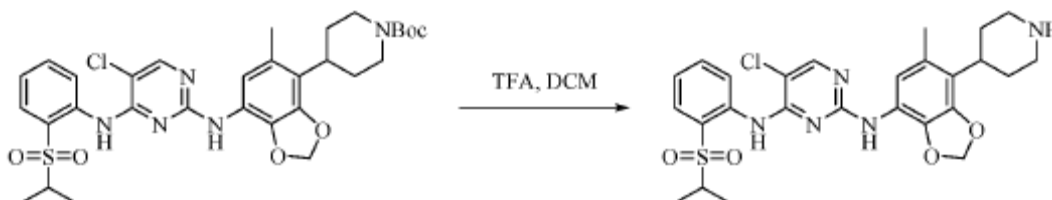
15 Se disolvió 4-(7-amino-6-bromo-5-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de tert-butilo (1.3 g, 3.16 mmol) en metanol (50 mL). Bajo la protección de gas nitrógeno, se agregó Pd/C (1.3 g) al sistema. En la atmósfera de gas hidrógeno, la mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación, durante 16 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se filtró y se concentró para obtener el producto (800 mg, rendimiento: 76%).

(7) Preparación del 4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo



20 Se disolvieron 4-(7-amino-5-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)piperidin-1-carboxilato (200 mg, 0.6 mmol) y 2,5- dicloro-*N*-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-4-amina (preparado por el método descrito en la etapa (11) del ejemplo 5, 168 mg, 0.49 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). Se agregaron X-phos (48 mg, 0.1 mmol), carbonato de cesio (473 mg, 1.5 mmol) y tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (46 mg, 0.05 mmol). Bajo la protección de gas nitrógeno, la mezcla resultante se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 16 h. Después de la filtración por succión, el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para obtener el producto (160 mg, rendimiento: 51%).

(8) Preparación de 5-cloro-*N*⁴-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-*N*²-(6-metil-7-(piperidin-4-il)benzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)pirimidina-2,4-diamina



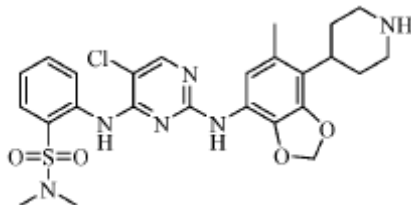
30 Se disolvió 4-(7-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonil)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-metilbenzo[*d*][1,3] dioxol-4-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (160 mg, 0.25 mmol) en diclorometano (20 mL), y se agregaron 10 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se lavó con bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto. Después de la cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1), se obtuvo el producto final (70 mg, rendimiento: 52%).

35

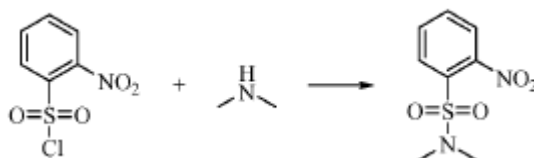
Fórmula molecular: C₂₆H₃₀ClN₅O₄S Peso molecular: 544.07 LC-MS (m/z): 544.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (400MHz, MeOD) δ: 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 3.09-3.15 (m, 3H), 2.33-2.43 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90-1.94 (m, 2H), 1.22-1.28 (m, 6H).

5 **Ejemplo 2 Preparación de la 2-((5-cloro-2-((6-metil-7-(piperidin-4-il)benzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (Compuesto 2)**

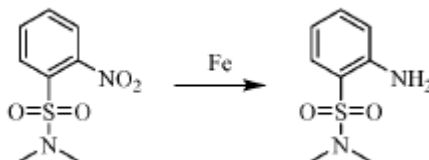


(1) Preparación de *N,N*-dimetil-2-nitrobencenosulfonamida



- 10 Se disolvió cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (3 g, 13.5 mmol) en 50 mL de DMF, y luego se agregaron dimetilamina (730 mg, 16.2 mmol) y K₂CO₃ (3.7 g, 26.8 mmol). La mezcla resultante se hizo reaccionar a 80 °C, durante 6 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 100 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (200 mL x 2), las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para obtener el producto (2.8 g, rendimiento: 90%).

15 (2) Preparación de 2-amino-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida



- 20 Se disolvió *N,N*-dimetil-2-nitrobencenosulfonamida (2.8 g, 12.2 mmol) en 50 mL de EtOH/H₂O = 4:1, y polvo de hierro (3.4 g, 60.7 mmol) y NH₄Cl (64 mg, 1.2 mmol) luego fueron agregados. La mezcla resultante se agitó a 80 °C, durante 2h. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y las sustancias insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y luego con una solución acuosa de NaCl, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El residuo se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para obtener el producto (2.0 g, rendimiento: 82%).

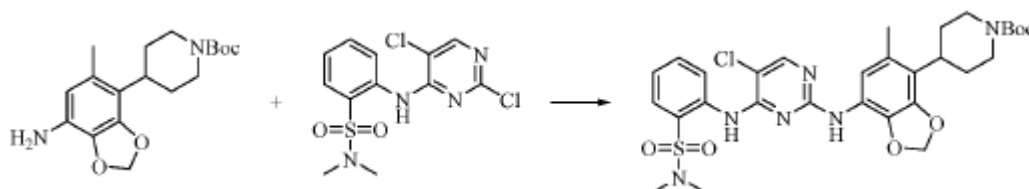
(3) Preparación de 2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida



- 25 Se disolvió 2-amino-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (2 g, 10 mmol) en un disolvente mixto de DMF (10 mL) y DMSO (1 mL). En un lote de hielo, se agregó lentamente gota a gota NaH (600 mg, 15 mmol, 60%) en un disolvente mixto

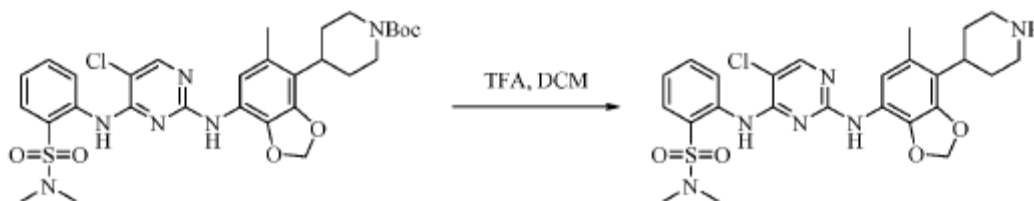
de DMF/DMSO (20/2 mL), y luego se agregó lentamente gota a gota 2,4,5-tricloropirimidina (3.66 g, 20 mmol) en un disolvente mixto de DMF/DMSO (10/1 mL). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación, durante 16 h. Después de la reacción, se agregaron 100 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (100 mL X2), las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. Después de la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20: 1), se obtuvo el producto (1.6 g, rendimiento: 46%).

(4) Preparación del 4-(7-((5-cloro-4-((2-(*N,N*-dimetilaminosulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo



10 Se disolvieron 4-(7-amino-5-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (preparado por el método descrito en las etapas (1)-(6) del ejemplo 1, 200 mg, 0.6 mmol) y 2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (173 mg, 0.5 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). Se agregaron X-phos (48 mg, 0.1 mmol), carbonato de cesio (585 mg, 1.8 mmol) y tris (dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (46 mg, 0.05 mmol). Bajo la protección de gas nitrógeno, la mezcla resultante se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 16 h. Después de la filtración por succión, el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para obtener el producto (90 mg, rendimiento: 23%).

(5) Preparación de 2-((5-cloro-2-((6-metil-7-(piperidin-4-il)benzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida

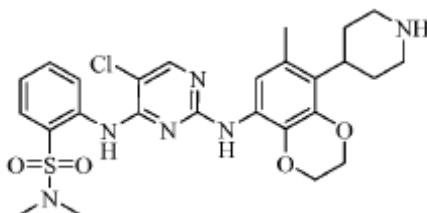


20 Se disolvió el éster tert-butilo del ácido 4-(7-((5-cloro-4-((2-(*N,N*-dimetilaminosulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-metilbenzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)piperidin-1-carboxílico (90 mg, 0.14 mmol) en diclorometano (10 mL) y se agregaron 5 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. Después de purificar por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 10:1), se obtuvo el producto final (45 mg, rendimiento: 59%).

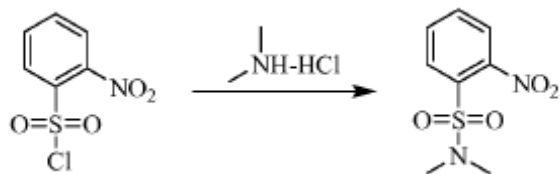
Fórmula molecular: C₂₅H₂₉ClN₆O₄S. Peso molecular: 545.06 LC-MS (m/z): 545.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 9.44 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.58-3.61 (m, 2H), 2.88-3.01 (m, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.81-1.88 (m, 2H).

30 **Ejemplo 3 Preparación de 2-((5-cloro-2-((7-metil-8-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (Compuesto 3)**

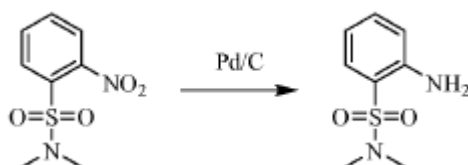


(1) Preparación de *N,N*-dimetil-2-nitrobencenosulfonamida



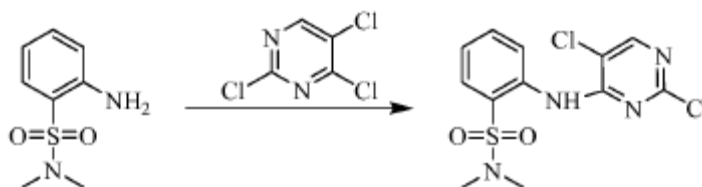
- 5 Se disolvió cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (4.43 g, 20 mmol) en diclorometano (50 mL), y se agregaron trietilamina (8.08 g, 80 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (1.63 g, 20 mmol). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente, durante 12 h. Se agregó agua (100 mL). Después de la extracción con acetato de etilo (150 ml X2), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el producto (2.53 g, rendimiento: 55%).

(2) Preparación de la 2-amino-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida



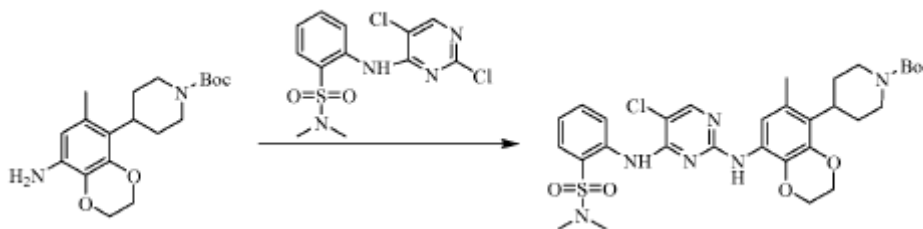
- 10 Se disolvió *N,N*-dimetil-2-nitrobenzenosulfonamida (2.5 g, 10.9 mmol) en metanol (100 mL) y se agregó Pd/C (250 mg). Se introdujo gas hidrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de la reacción, se eliminó Pd/C por filtración. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria para obtener el producto (2 g, rendimiento: 92%).

- 15 (3) Preparación de 2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida



- 20 Se disolvió 2-amino-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida (2 g, 9.99 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) y se agregaron hidruro de sodio (una fracción en masa del 60%, 800 mg, 20 mmol) y 2,4,5-tricloropirimidina (2.2 g, 12 mmol). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregó agua (100 mL). Después de la extracción con acetato de etilo (150 mL X2), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el producto (500 mg, rendimiento: 14.4%).

- 25 (4) Preparación del 4-(8-((5-cloro-4-((2-(*N,N*-dimetilaminosulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

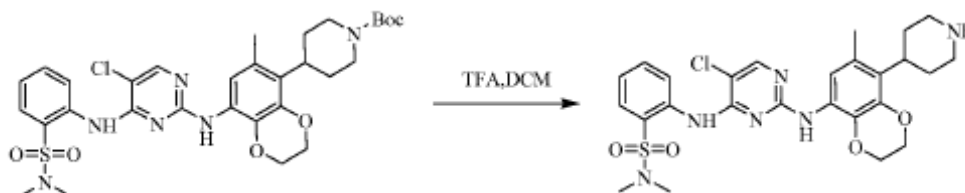


Se agregaron 4-(8-amino-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (preparado por el método descrito en las etapas (1)-(8) del ejemplo 4, 348 mg, 1 mmol), 2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida (347 mg, 1 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (35 mg), 2-diciclohexilfosfino-

2',4',6'-trisisopropilbifenilo (70 mg) y carbonato de cesio (977 mg, 3 mmol) a dioxano (10 mL). Bajo la protección de gas nitrógeno, la mezcla resultante se calentó con microondas a 120 °C y se hizo reaccionar durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sustancias insolubles se eliminaron por filtración. Después de la concentración al vacío, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo=1:2) para obtener el producto (75 mg, rendimiento: 11.4%).

5

(5) Preparación de 2-((5-cloro-2-((7-metil-8-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida



Se disolvió 4-(8-((5-cloro-4-((2-(*N,N*-dimetilaminosulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-6-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (75 mg, 0.114 mmol) en diclorometano (10 mL), y se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la detección por TLC mostró que las materias primas desaparecieron. Se agregó agua (20 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL X2) dos veces. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol: diclorometano = 1:50) para obtener el producto final (30 mg, rendimiento: 47.2%).

10

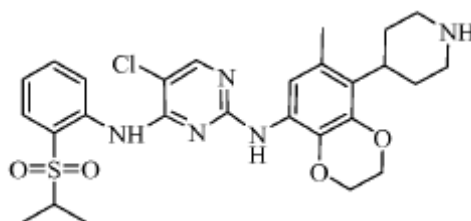
15

Fórmula molecular: C₂₆H₃₁ClN₆O₄S Peso molecular: 559.08 LC-MS (m/z): 280.2[M/2+H]⁺

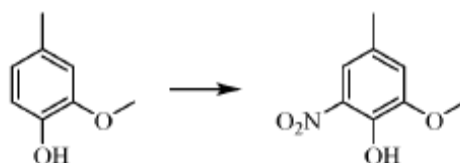
¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8.44 (d, 1H, J=1.2), 8.11 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J=1.2), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 3H), 2.56-2.74 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.76-1.80 (m, 2H).

20

Ejemplo 4 Preparación de 5-cloro-*N*⁴-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-*N*2-(7-metil-8-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto 4)



(1) Preparación de 2-metoxi-4-metil-6-nitrofenol

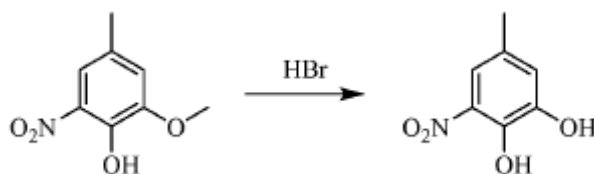


25

Se disolvió 2-metoxi-4-metilfenol (55 g, 398.1 mmol) en triclorometano (1000 mL). Después de enfriar a -10 °C, se disolvió ácido nítrico fumante (25.1 g, 398.4 mmol) en ácido acético glacial (100 mL) y se agregó gota a gota a la botella de reacción. Después de la adición, la detección por TLC mostró que las materias primas desaparecieron. Se agregó agua para inactivar la reacción, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío y se recristalizó en metanol para obtener el producto (35 g, rendimiento: 48%).

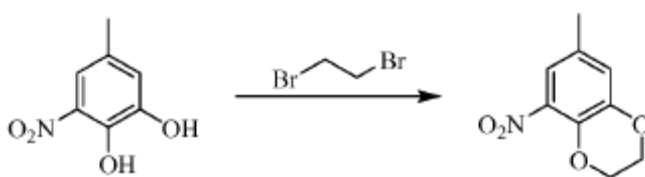
30

(2) Preparación de 5-metil-3-nitrobenzo-1,2-diol



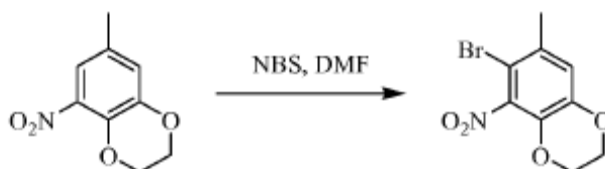
- 5 Se disolvió 2-metoxi-4-metil-6-nitrofenol (35 g, 191.1 mmol) en ácido bromhídrico (500 mL) y se agregó trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (3.5 g, 11.1 mmol). Después de reaccionar a 110 °C, durante 12 h, la detección por TLC mostró que las materias primas reaccionaron por completo. Las sustancias insolubles se eliminaron por filtración y se agregó agua (1 L). Después de la extracción con acetato de etilo (500 mL X2), las fases orgánicas se combinaron, y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria para obtener el producto (23.3 g, rendimiento: 72%).

(3) Preparación de 7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina



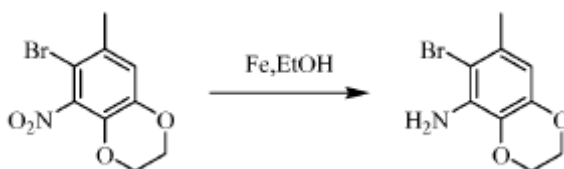
- 10 Se disolvió 5-metil-3-nitrobenzeno-1,2-diol (23.3 g, 137.8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 mL) y se agregaron carbonato de potasio (57.07 g, 413.6 mmol) y 1,2-dibromoetano (51.8 g, 275.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 55 °C, durante 12 h. Después de la reacción, las sustancias insolubles se eliminaron por filtración y se agregó agua (500 mL). Después de la extracción con acetato de etilo (500 mL X2), las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para obtener el producto (20.7 g, rendimiento: 77%).

(4) Preparación de 6-bromo-7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina



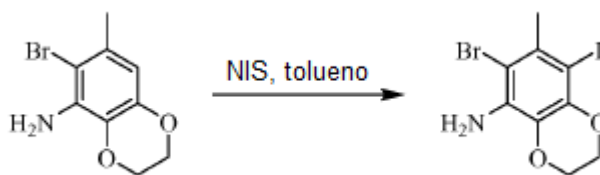
- 20 Se disolvió 7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (20 g, 102.5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (250 mL), y se agregó *N*-bromosuccinimida (36.5 g, 205.1 mmol). Después de reaccionar a 55 °C, durante 12 h, las sustancias insolubles se eliminaron por filtración y se agregó agua (500 mL). Después de la extracción con acetato de etilo (250 mL X2), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para obtener el producto (17.5 g, rendimiento: 62%).

25 (5) Preparación de 6-bromo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina



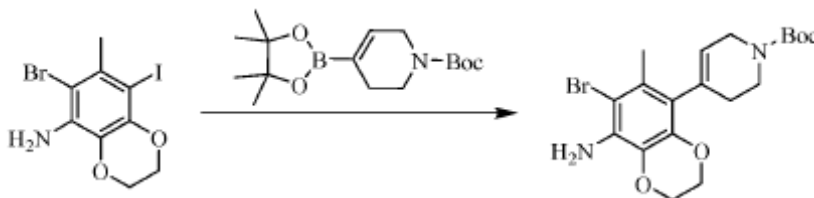
- 30 Se disolvió 6-bromo-7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (17.5 g, 63.85 mmol) en etanol (500 mL) y se agregaron polvo de hierro (54 g, 964.3 mmol) y ácido acético glacial (100 mL). Después de reaccionar a 80 °C, durante 2 h, las sustancias insolubles se eliminaron por filtración y se agregó agua (500 mL). Después de la extracción con acetato de etilo (250 mL X2), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el producto (10 g, rendimiento: 64%).

Preparación de 6-bromo-8-yodo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina



5 Se agregó 6-bromo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina (10 g, 40.97 mmol) a tolueno (100 mL) y se agregaron N-yodosuccinimida (14 g, 62.22 mmol) y ácido acético glacial (2.5 mL). Después de reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h, las sustancias insolubles se eliminaron por filtración y se agregó agua (200 mL). Después de la extracción con acetato de etilo (150 mL X2), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el producto (8 g, rendimiento: 53%).

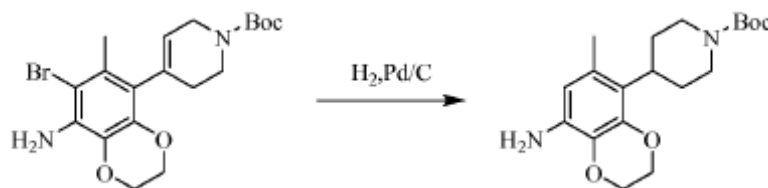
10 (7) Preparación de 4-(8-amino-7-bromo-6-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo



15 Se disolvió 6-bromo-8-yodo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina (8 g, 21.62 mmol) en dioxano (100 mL), y se agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (6 g, 19.4 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) dicloruro diclorometano (800 mg) y carbonato de potasio (8.03 g, 58.2 mmol). Bajo la protección de gas nitrógeno, la mezcla resultante se hizo reaccionar a 90 °C, durante 16 h. La detección por TLC mostró que las materias primas reaccionaron por completo, las sustancias insolubles se eliminaron por filtración y se agregó agua (200 mL). Después de la extracción con acetato de etilo (200 mL X2), las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1) para obtener el producto (4.5 g, rendimiento: 55%).

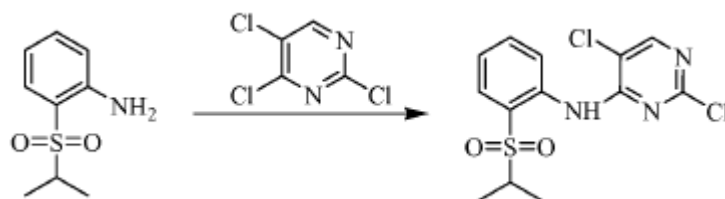
20

(8) Preparación del 4-(8-amino-6-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)piperidin-1-carboxilato del tert-butilo



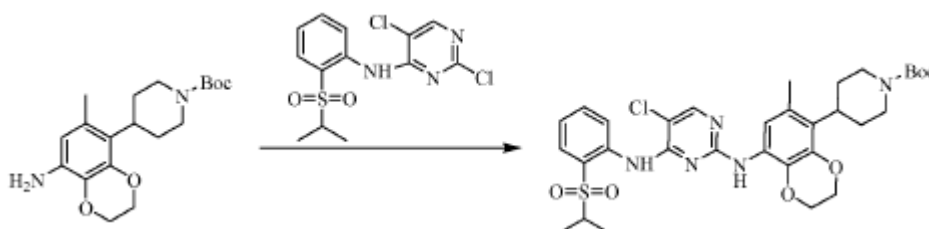
25 Se disolvió 4-(8-amino-7-bromo-6-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (4.5 g, 10.58 mmol) en metanol (200 mL) y se agregó Pd/C (4.5 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de la reacción, el Pd/C se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria para obtener el producto (1.5 g, rendimiento: 41%).

(9) Preparación de 2,5-dicloro-N-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-amina



5 Se disolvieron 2-(isopropilsulfonyl)anilina (1.99 g, 10 mmol) y 2,4,5-tricloropirimidina (2.2 g, 11.99 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL), y se agregó hidruro de sodio (a una fracción de masa del 60%, 0.8 g, 20 mmol). Después de reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h, se agregó agua (100 mL). Después de la extracción con acetato de etilo (150 mL X2), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 25:1) para obtener el producto (1.59 g, rendimiento: 46%).

10 (10) Preparación de 4-(8-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo



15 Se 4-(8-amino-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (348 mg, 1 mmol), 2,5-dicloro-*N*-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-amina (346 mg, 1 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (35 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (70 mg) y carbonato de cesio (977 mg, 3 mmol) a dioxano (10 mL). Bajo la protección de gas nitrógeno, la mezcla resultante se calentó a 90 °C y se hizo reaccionar durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sustancias insolubles se eliminaron por filtración. Después de la concentración al vacío, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo=1:2) para obtener el producto (90 mg, rendimiento: 13.7 %).

20 (11) Preparación de 5-cloro-*N*⁴-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-*N*²-(7-metil-8-(piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)pirimidina-2,4-diamina

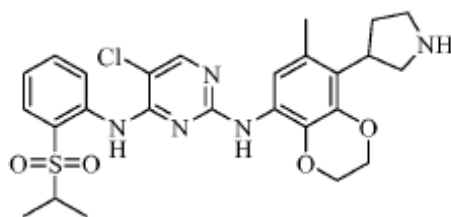


25 Se disolvió 4-(8-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (90 mg, 0.137 mmol) en diclorometano (10 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la detección por TLC mostró que las materias primas desaparecieron. Se agregó agua (10 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 mL X2). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol: diclorometano = 1: 50) para obtener el producto final (50 mg, rendimiento: 65.5%).

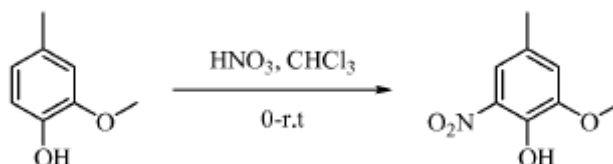
Fórmula molecular: C₂₇H₃₂ClN₅O₄S Peso molecular: 558.09 LC-MS (*m/z*): 279.7[M/2+H]⁺

30 ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8.49 (d, 1H, *J*=1.2), 8.14 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H, *J*₁=1.2, *J*₂=8.0), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 3H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 2H), 1.25-1.29(m, 6H).

Ejemplo 5 Preparación de 5-cloro-*N*⁴-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-*N*²-(7-metil-8-(piperidin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto 5)



(1) Preparación de 2-metoxi-4-metil-6-nitrofenol



5 Se disolvió 2-metoxi-4-metilfenol (60 g, 434 mmol) en cloroformo (500 mL). A 0 °C, al sistema, se le agregó ácido acético (150 mL), y luego se agregó gota a gota ácido nítrico fumante (27.4 g, 435 mmol). Después de la reacción, el disolvente se evaporó hasta sequedad, y el residuo se recrystalizó en metanol para obtener el producto (29 g, rendimiento: 36%).

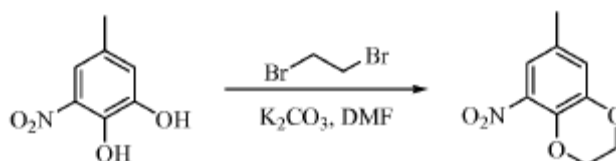
(2) Preparación de 5-metil-3-nitrobenzeno-1,2-diol



10 Se disolvió 2-metoxi-4-metil-6-nitrofenol (29 g, 158 mmol) en HBr (40%, 500 mL) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (41 g, 157 mmol). La mezcla resultante se hizo reaccionar a 110 °C bajo agitación, durante 4 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 500 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (200 mL X3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (300 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener el producto (19.5 g, rendimiento: 73%).

15

(3) Preparación de 7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina



20 Se disolvió 5-metil-3-nitrobenzeno-1,2-diol (9.5 g, 56.2 mmol) en DMF (200 mL) y se agregaron 1,2-dibromoetano (21 g, 112 mmol) y carbonato de potasio (23 g, 167 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55 °C y se hizo reaccionar bajo agitación, durante 16 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 300 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (200 mL X3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1) para obtener el producto (8.5 g, rendimiento: 78%).

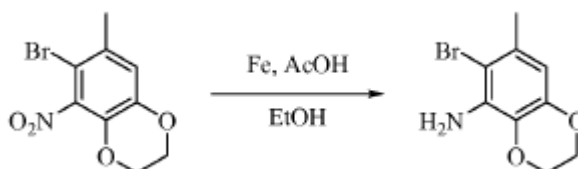
25 (4) Preparación de 6-bromo-7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina



Se disolvió 7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (8.5 g, 43.6 mmol) en DMF (150 mL) y se agregó NBS (15.5 g, 87.1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55 °C y se hizo reaccionar bajo agitación, durante 16 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 300 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (200 mL X3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1) para obtener el producto (7.3 g, rendimiento: 61%).

5

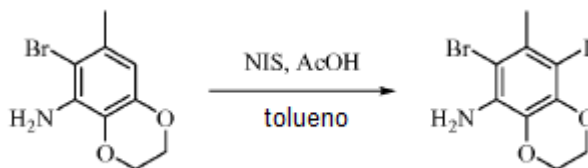
(5) Preparación de 6-bromo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina



10 Se disolvió 6-bromo-7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (7.3 g, 26.6 mmol) en etanol (150 mL) y se agregaron ácido acético (30 mL) y polvo de hierro (7.4 g, 132 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar bajo agitación, durante 16 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Al filtrado se le agregaron 200 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (200 mL X3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1) para obtener el producto (4.5 g, rendimiento: 69%).

15

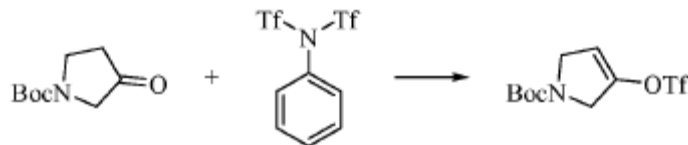
(6) Preparación de 6-bromo-8-yodo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina



20 Se disolvió 6-bromo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina (4.5 g, 18.4 mmol) en tolueno (40 mL) y se agregaron NIS (6.2 g, 27.6 mmol) y ácido acético (1.5 mL). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación, durante 2 h. Después de la reacción, se agregaron 50 mL de agua helada, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL X3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1) para obtener el producto (4.0 g, rendimiento: 59%).

25

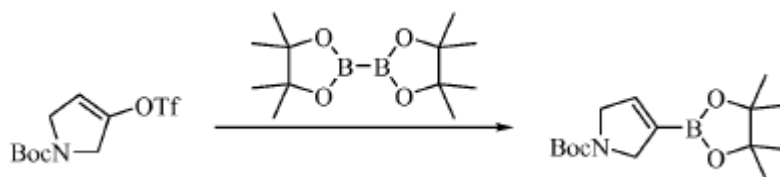
(7) Preparación de 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo



30 Se disolvió 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (5.0 g, 27 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). A -78 °C, se le agregó lentamente gota a gota al sistema, diisopropilamida de litio (20 mL, 40 mmol, 2 M), y después de agitar durante 10 minutos, se agregó una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metilsulfonamida (11.6 g, 32.5 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla resultante se colocó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se concentró para obtener un producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

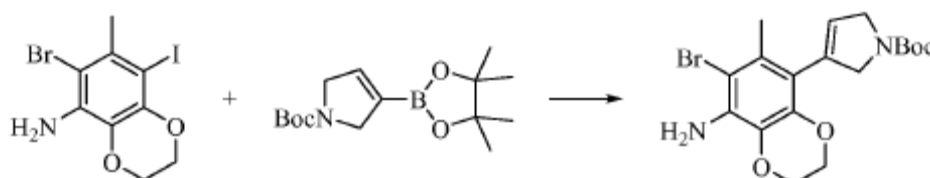
35

(8) Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo



Se disolvieron el producto en bruto de 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo, bis(pinacolato) diboro (3.8 g, 15.0 mmol), acetato de potasio (3.7 g, 37.7 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) dicloruro diclorometano (308 mg, 0.4 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (210 mg, 0.4 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL). Bajo la protección de gas nitrógeno, la mezcla resultante se hizo reaccionar a 80 °C bajo agitación, durante 16 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 100 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (100 mL X2), las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

- 5
- 10 (9) Preparación de 3-(8-amino-7-bromo-6-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-5-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo



Se disolvieron el producto en bruto de tert-butilo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato, y 6-bromo-8-yodo-7-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-5-amina (4.0 g, 10.8 mmol) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (50 mL) y agua (20 mL). Al sistema, se le agregaron carbonato de potasio (4.46 g, 32.3mmol) y complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) dicloruro diclorometano (444 mg, 0.54 mmol). Bajo la protección de gas nitrógeno, la mezcla resultante se hizo reaccionar a 80 °C bajo agitación, durante 2 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 100 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (100 mL X2), las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. Después de la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1), se obtuvo el producto (200 mg).

- 15
- 20 (10) Preparación de 3-(8-amino-6-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo



Se disolvió 3-(8-amino-7-bromo-6-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-5-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.49 mmol) en metanol (20 mL). Bajo la protección de gas nitrógeno, al sistema, se agregó Pd/C (200 mg), y luego el sistema se hizo reaccionar a la atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente bajo agitación, durante 16 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se filtró para preparar el producto (100 mg, rendimiento: 61%).

- 25

(11) Preparación de 2,5-dicloro-*N*-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-amina



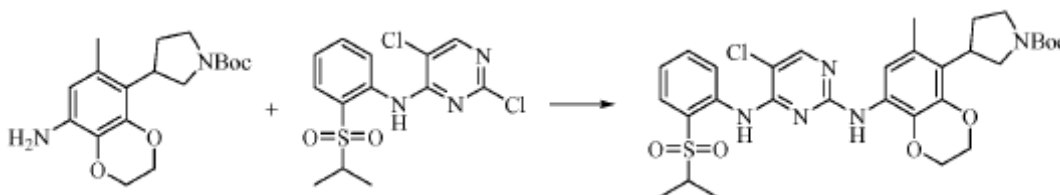
- 30

Se disolvió 2-(isopropilsulfonyl)anilina (2 g, 10 mmol) en un disolvente mixto de DMF (10 mL) y DMSO (1 mL). En baño de hielo, se agregó lentamente gota a gota NaH (600 mg, 15 mmol, 60%) en un disolvente mixto de DMF/DMSO (20/2 mL), y luego se agregó lentamente gota a gota 2,4,5-tricloropirimidina (3.66 g, 20 mmol) en un disolvente mixto de DMF/DMSO (10/1 mL). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación, durante 16 h. Después de la reacción, se agregaron 100 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (100 mL X2), las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. Después de la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20: 1), se obtuvo el producto (1.8 g, rendimiento: 52%).

5

(12) Preparación de 3-(8-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-6-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

10

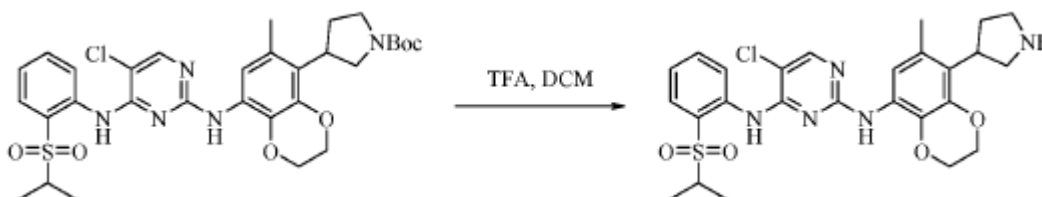


Se disolvieron 3-(8-amino-6-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.3 mmol) y 2,5-dicloro-*N*-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-amina (124 mg, 0.36 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). Se agregaron X-phos (29 mg, 0.06 mmol), carbonato de cesio (293 mg, 0.9 mmol) y tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (28 mg, 0.03 mmol). Bajo la protección de gas nitrógeno, la mezcla resultante se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 16 h. Después de la filtración por succión, el filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para obtener el producto (50 mg, rendimiento: 26%).

15

(13) Preparación de 5-cloro-*N*⁴-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-*N*²-(7-metil-8-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxin-5-il)pirimidina-2,4-diamina

20



Se disolvió 3-(8-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-6-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0.08 mmol) en diclorometano (10 mL) y se agregaron 5 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. Después de la cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 10:1), se obtuvo el producto final (16 mg, rendimiento: 38%).

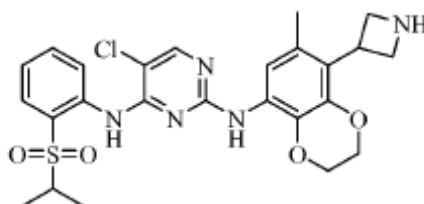
25

Fórmula molecular: C₂₆H₃₀ClN₅O₄S Peso molecular: 544.07 LC-MS (m/z): 544.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 9.55 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 4.42-4.53 (m, 2H), 4.31 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.65-3.78 (m, 3H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 1H), 2.32-2.35 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.22-1.32 (m, 6H).

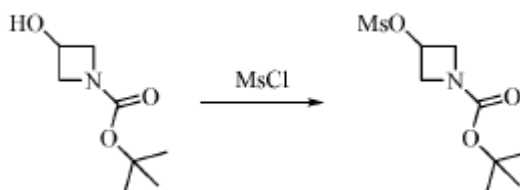
30

Ejemplo 6 Preparación de *N*²-(8-(azetidín-3-il)-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-5-cloro-*N*⁴-(2-(isopropilsulfonyl) fenil)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto 6)



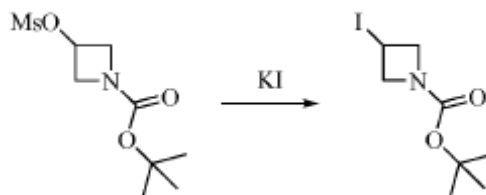
35

(1) Preparación de 3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-carboxilato de tert-butilo



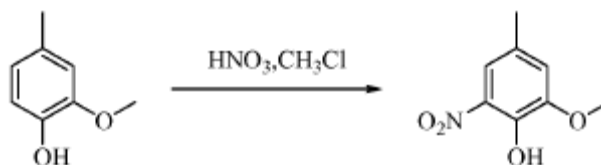
Se disolvió 3-hidroxi azetidín-1-carboxilato de tert-butilo (2.0 g, 11.5 mmol) en 50 mL de tetrahidrofurano, y se agregó trietilamina (2.34 g, 23.1 mmol). Bajo la condición de baño de agua con hielo, se agregó lentamente cloruro de metanosulfonilo (1.58 g, 13.8 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar adicionalmente durante 4 h. Después de la reacción, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, y al residuo, se agregaron 50 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (3X50 mL), las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria para obtener el producto (2.67 g, rendimiento: 92%).

10 (3) Preparación de 3-yodoazetidín-1-carboxilato de tert-butilo



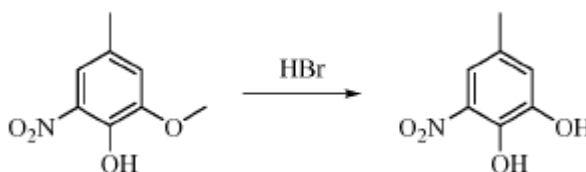
Se disolvió 3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-carboxilato de tert-butilo (2.67 g, 10.62 mmol) en 20 mL de *N,N*-dimetilformamida y se agregó yoduro de potasio (5.3 g, 31.93 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 16 h. Después de la reacción, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y se agregaron 50 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (3X30mL), las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se filtraron. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 4:1) para obtener el producto (2.5 g, rendimiento: 83%).

(4) Preparación de 2-metoxi-4-metil-6-nitrofenol



Se disolvió 2-metoxi-4-metilfenol (30.0 g, 0.217 mol) en cloroformo de 0.8 L. Después de enfriar a 0 °C, se disolvió ácido nítrico fumante (13.7 g, 0.217 mol) en 70 mL de ácido acético, y se agregó lentamente gota a gota a la solución, durante el cual la temperatura interna se controló por debajo de 0 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar adicionalmente durante 0.5 h. Después de completar la reacción, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, se agregaron 150 mL de metanol al residuo. Después de la filtración y el secado al vacío, se obtuvo el producto (20 g, rendimiento: 50%).

(5) Preparación de 5-metil-3-nitrobenzeno-1,2-diol

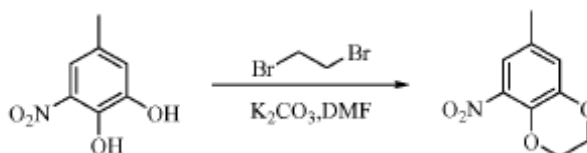


Se agregó 2-metoxi-4-metil-6-nitrofenol (20.0 g, 0.109 mol) a 150 mL de ácido bromhídrico (80%) y se agregaron 15 g de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla resultante se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 18 h.

Después de la reacción, se agregaron 800 mL de agua. Después de la extracción con acetato de etilo (5X400 mL), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (250 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5: 1) para obtener el producto (15 g, rendimiento: 81%).

5

(6) Preparación de 7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina



Se disolvió 5-metil-3-nitrobenzeno-1,2-diol (15 g, 88.7 mmol) en 80 mL de *N,N*-dimetilformamida y se agregaron 1,2-dibromoetano (33.4 g, 177.8 mmol) y carbonato de potasio. (36.7 g, 265.6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C, y la reacción se llevó a cabo durante la noche. Después de la reacción, se agregaron 200 mL de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3X100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para obtener el producto (13 g, rendimiento: 75%).

10

(6) Preparación de 6-bromo-7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina

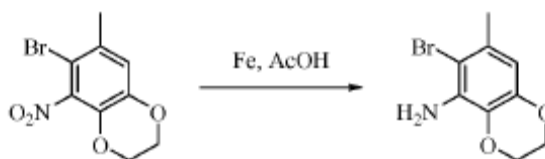
15



Se disolvió 7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (13 g, 66.61 mmol) en 200 mL de *N,N*-dimetilformamida y se agregó N-bromosuccinimida (23.7g, 133.2 mmol) en lote. La mezcla resultante se calentó a 60 °C, y la reacción se llevó a cabo durante la noche. Después de la reacción, se agregaron 200 mL de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3X200 mL). Las fases orgánicas se combinaron, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5: 1) para obtener el producto (12 g, rendimiento: 66%).

20

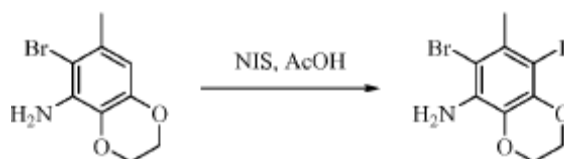
(7) Preparación de 6-bromo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina



Se disolvió 6-bromo-7-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (12 g, 43.78 mmol) en 160 mL de etanol y se agregaron 20 mL de ácido acético. Después de calentar a 70 °C, se agregó polvo de hierro (24.5 g, 437.5 mmol) en lote. Después de calentar a 80 °C, la reacción se llevó a cabo durante 3 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Al filtrado se le agregaron 300 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3X300 mL). Las fases orgánicas se combinaron, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el producto (8 g, rendimiento: 75%).

30

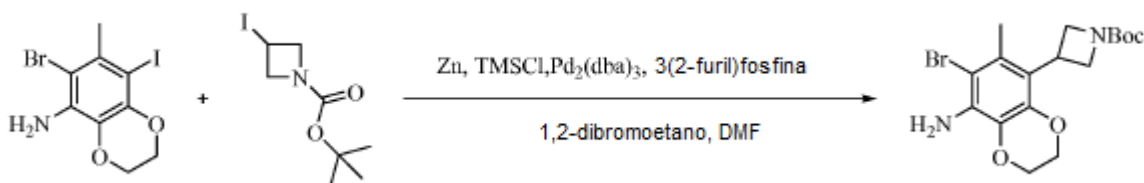
(8) Preparación de 6-bromo-8-yodo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina



Se disolvió 6-bromo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-amina (8 g, 32.77 mmol) en 100 mL de tolueno y se agregaron 5 mL de ácido acético y *N*-yodosuccinimida (11.1 g, 49.34 mmol). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la reacción, se agregaron 100 mL de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3X200 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con 200 mL de solución de bisulfito de sodio. Las fases orgánicas se sometieron a evaporación rotatoria para eliminar el disolvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el producto (5 g, rendimiento: 41%).

5

(9) Preparación de 3-(8-amino-7-bromo-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se agregó polvo de zinc (351.0 mg, 5.40 mmol) a 5 mL de *N,N*-dimetilformamida y se agregó 1,2-dibromoetano (76.1 mg, 0.405 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se hizo reaccionar durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó trimetilclorosilano (43.7 mg, 0.402 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se hizo reaccionar durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.15 g, 4.06 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se disolvieron 6-bromo-8-yodo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-amina (1.0 g, 2.70 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (124 mg, 0.135 mmol) y tri(2-furil)fosfina (63 mg, 0.271 mmol) en 5 mL de *N,N*-dimetilformamida y se agregaron a la solución de reacción. La mezcla resultante se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante 16 h. Después de la reacción, la mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con 20 mL de acetato de etilo. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el producto (300mg, rendimiento: 27.8%).

15

20

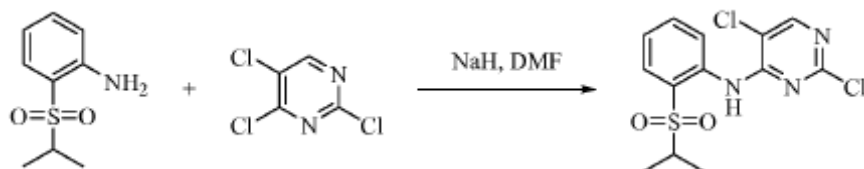
(10) Preparación de 3-(8-amino-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se disolvió 3-(8-amino-7-bromo-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0.751 mmol) en 20 mL de metanol y se agregaron 250 mg de Pd/C. Con la introducción de gas hidrógeno, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Después de la reacción, la mezcla resultante se filtró. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el producto (120 mg, rendimiento: 50%).

25

(11) Preparación de 2,5-dicloro-*N*-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-amina

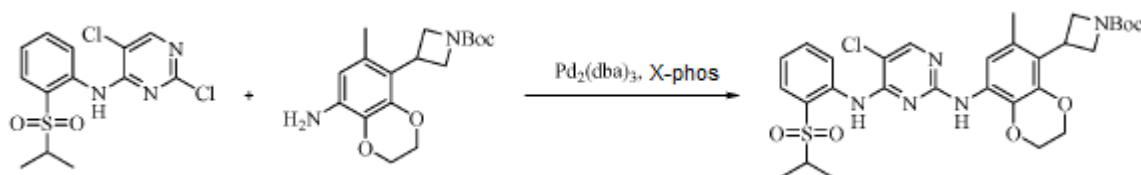


30

Se disolvió 2,4,5-tricloropirimidina (4.42 g, 24.1 mmol) en 25 mL de *N,N*-dimetilformamida. En baño de agua con hielo, se agregó hidruro de sodio (60%) (1.61 g, 40.2 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó lentamente 2-(isopropilsulfonyl)anilina (4.0 g, 20.1 mmol). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la reacción, se agregaron 100 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3X60 mL). Las fases orgánicas se combinaron. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener el producto (2.0 g, rendimiento: 28.7%).

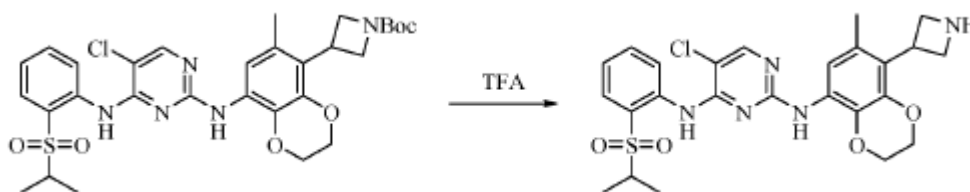
35

(12) Preparación de 3-(8-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Se disolvieron 2,5-dicloro-*N*-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-amina (156 mg, 0.451 mmol), y 3-(8-amino-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0.375 mmol) en 10 mL de 1,4-dioxano. Se agregaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (34 mg, 0.037 mmol), 2-(díciclohexilfosfina)-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (36 mg, 0.0755 mmol) y carbonato de cesio (365 mg, 1.12 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante la noche. Después de la reacción, la mezcla resultante se filtró. El filtrado se sometió a evaporación rotatoria para eliminar el disolvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el producto (50 mg, rendimiento: 21%).

(13) Preparación de *N*²-(8-(azetidín-3-il)-7-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)-5-cloro-*N*⁴-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina

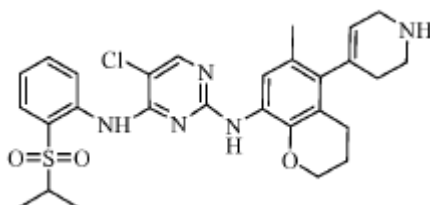


15 Se disolvió 3-(8-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0.079 mmol) en 10 mL de diclorometano y se agregaron 2 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la reacción, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y se agregaron 50 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se sometió a evaporación rotatoria para eliminar el disolvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 15: 1) para obtener el producto final (25 mg, rendimiento: 59.7%).

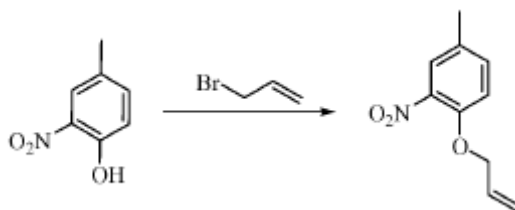
Fórmula molecular: C₂₅H₂₈ClN₅O₄S Peso molecular: 530.04 LC-MS (M/e): 530.0 [M+H⁺]

¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8.48 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 6.0Hz, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 4.52-4.58 (m, 2H), 4.41 - 4.48 (m, 2H), 4.33-4.39 (m, 5H), 3.44-3.46 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.8Hz, 6H).

25 **Ejemplo comparativo 7 Preparación de 5-cloro-*N*⁴-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-*N*²-(6-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)croman-8-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto comparativo 8)**

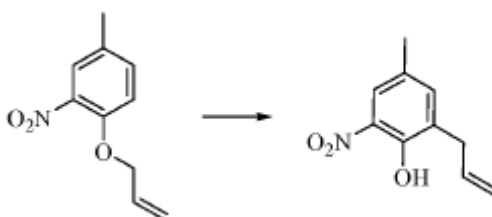


(1) Preparación de 1-(aliloxi)-4-metil-2-nitrobenzeno



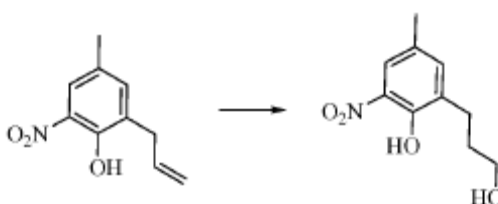
5 En una botella de tres cuellos de 1 L, bajo la protección de gas nitrógeno, se agregó 4-metil-2-nitrofenol (50 g, 0.327 mol) a 500 mL de acetona; se agregó carbonato de potasio (45.1 g, 0.327 mol); y se agregó bromuro de alilo (39.2 g, 0.342 mol) en lote. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la TLC mostró que todavía había materias primas. Se agregaron 0.5 equivalentes de carbonato de potasio (22.6 g, 0.164 mol). Después de reaccionar durante 8 h, la TLC mostró una reacción incompleta, y se agregó adicionalmente 0.5 equivalentes de bromuro de alilo (19.6 g, 0.162 mol). Después de reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h, la detección por GC-MS mostró una reacción completa. El sistema se sometió a evaporación rotatoria para eliminar el disolvente, y se agregaron 300 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL por cada vez) durante tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (100 mL) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria para obtener el producto (50 g, rendimiento: 79%).

(2) Preparación de 2-alil-4-metil-6-nitrofenol



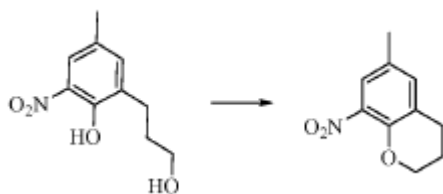
15 Bajo la protección de gas nitrógeno, en una botella de tres cuellos de 100 mL, se agregó 1-(aliloxi)-4-metil-2-nitrobenceno (23 g, 0.119 mol). Después de reaccionar a 190-200 °C, durante 30 minutos, la detección por GC-MS mostró una reacción completa. La mezcla resultante se diluyó añadiendo acetato de etilo (100 mL). Después de la cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:50), se obtuvo el producto (11.2 g, rendimiento: 48.7%).

20 (3) Preparación de 2-(3-hidroxipropil)-4-metil-6-nitrofenol



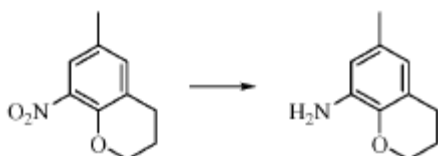
25 En una botella de tres cuellos de 2000 mL, se agregaron 2-alil-4-metil-6-nitrofenol (22.1 g, 0.115 mol) y tetrahidrofurano (500 mL). Bajo la protección de gas nitrógeno, la mezcla se enfrió a 0 °C en baño de hielo. Se agregó gota a gota solución de borano tetrahidrofurano (1 mol/L, 240 mL). Después de la adición, se retiró el baño de hielo. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente de forma natural y se hizo reaccionar durante 4 h. Después de enfriar a 0 °C en baño de hielo, se disolvió hidróxido de sodio (4.6 g, 0.115 mol) en 12 mL de agua y se agregó al sistema gota a gota. Después de la adición, se agregó gota a gota H₂O₂ al 30% (260 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente de forma natural y se hizo reaccionar durante 24 h. La detección por GC-MS mostró una reacción completa. Se agregaron por separado 300 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL X3), se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (100 mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Después de la cromatografía en columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 1: 20), se obtuvo el producto (16.7 g, rendimiento: 69%).

(4) Preparación de 6-metil-8-nitrocromano



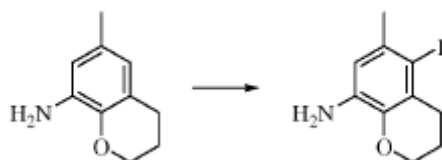
5 Bajo la protección de N_2 , en una botella de tres cuellos de 500 mL, se agregaron THF (500 mL) y 2-(3-hidroxiopropil)-4-metil- 6-nitrofenol (16.7g, 0.079 mol) por separado. Después de enfriar a 0 °C, se agregó trifenilfosfina (29.3g, 0.111mol) en lote. Después de la adición, se agregó gota a gota DEAD (19.3 g, 0.111 mol). Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente de forma natural y se hizo reaccionar durante 24 h. La detección por GC-MC mostró una reacción completa. Se agregaron 100 mL de agua y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL X3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (100 mL X1) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Después de la cromatografía en columna (EA:PE = 1:50), se obtuvo el producto (8.3 g, rendimiento: 54%).

(5) Preparación de 6-metilcroman-8-amina



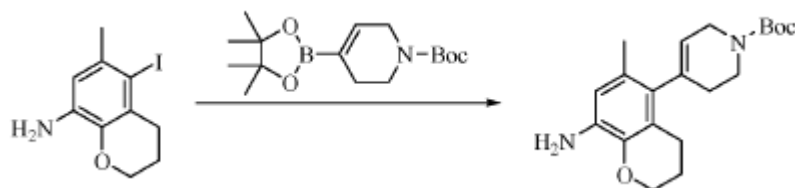
15 En una botella de un solo cuello de 100 mL, se agregaron 6-metil-8-nitrocroman (4 g, 20.7 mmol), etanol (50 mL), Pd/C (0.5 g, 10%). Después de reemplazar el aire cuatro veces, se introdujo gas hidrógeno y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 h. La detección de LC-MS mostró una reacción completa. Después de la filtración por succión, la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (50 mL X3). El filtrado se recogió y se sometió a evaporación rotatoria para eliminar el disolvente. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

(6) Preparación de 5-yodo-6-metilcroman-8-amina



20 En una botella de tres bocas de 250 mL, se agregaron 6-metilcroman-8-amina (500mg, 3.04mmol) y HOAc (100mL). Después de enfriar a 15 °C, se agregó NIS (0.88g, 3.96mmol) en lote, y la reacción se llevó a cabo a la temperatura durante 40 min. Se eliminó HOAc por evaporación rotatoria. La mezcla resultante se diluyó agregando 300 mL de LEA, se lavó con una solución de $Na_2S_2O_3$ (100 mL X3), se lavó con agua (100 mL X3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. Después de la cromatografía en columna (PE:EA=100:1-50:1), se obtuvo el producto (1.3 g).

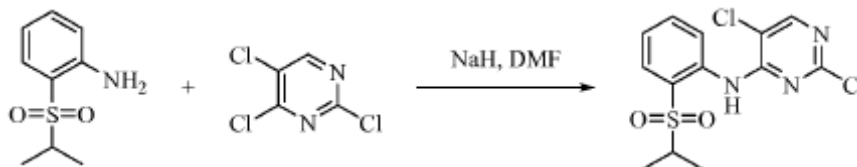
(7) Preparación de 4-(8-amino-6-metilcroman-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo



30 Se disolvieron 5-yodo-6-metilcroman-8-amina (289 mg, 1.0 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (310 mg, 1.0 mmol), $pd(dppf)Cl_2$ (29 mg) y carbonato de cesio (390 mg, 1.2 mmol) en 10 mL de 1,4-dioxano. Después de reaccionar a 70 °C, durante 5 h, se agregaron 50 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con

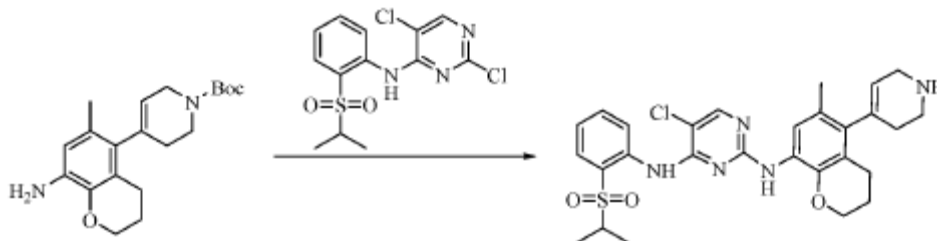
sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Después de la cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1), se obtuvo el producto (171 mg, rendimiento: 49.6%).

(8) Preparación de 2,5-dicloro-*N*-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-amina



- 5 Se disolvió 2-(isopropilsulfonyl)anilina (597mg, 3.0 mmol) en 10 mL de THF. En un baño de agua con hielo, se agregó hidruro de sodio (86.4mg, 3.6 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó lentamente 2,4,5-tricloropirimidina (549mg, 3.0 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregaron 20 mL de solución acuosa saturada de NaCl. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1) para obtener el producto (306 mg, rendimiento: 29.5%).

(9) Preparación de 5-cloro-*N*¹-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-*N*²-(6-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)croman-8-il)pirimidina-2,4-diamina



- 15 Se disolvieron 4-(8-amino-6-metilcroman-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de tert-butilo (78mg, 0.23 mmol), 2,5- dicloro-*N*-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-amina (78 mg, 0.23 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (39 mg, 0.23 mmol) en 5 mL de alcohol amílico terciario. Después de reaccionar a 120 °C, durante 12 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 20 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 10 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio, y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Después de la cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1), se obtuvo el producto final (70 mg, rendimiento: 56%).

Fórmula molecular: C₂₈H₃₂ClN₅O₃S Peso molecular: 554.11 LC-MS (M/e): 554.0[M+H]⁺

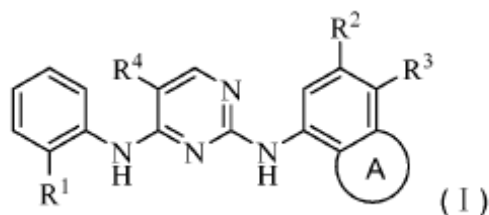
- 25 ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8.47 (d, 1H, *J* = 8.0Hz), 8.09 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H, *J*₁ = 8.0Hz, *J*₂ = 1.6 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.2Hz), 6.07-6.09 (m, 1H), 5.53-5.56 (m, 1H), 4.17 (t, 2H, *J* = 4.8Hz), 3.79(d, 2H, *J* = 2.4Hz), 3.41 (t, 1H, *J* = 6.0Hz), 3.27-3.29 (m, 2H), 2.73-2.77 (m, 1H), 2.57-2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.04(s, 3H), 1.92-1.98(m, 2H), 1.25(d, 6H, *J* = 10.4Hz).

Los ejemplos anteriores son solo las realizaciones de ejemplo de la invención, y no se usan para limitar el alcance de protección de la invención. El alcance de protección de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo:



en la que,

5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂R⁵ y -SO₂NRR⁵;

R² se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, ciano, amino, hidroxilo, carboxilo y alquilo C₁₋₆;

10 R³ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de N que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyente (s) W, y heterociclilo de 4-6 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de N que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyente (s) W,

W se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, halo-alquilo C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆ y alquilsulfonilo C₁₋₆;

15 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆ y alquilcarboniloxi C₁₋₆;

R y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

20 A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5 miembros que contiene dos átomos de O que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyente (s) Q, y heterociclilo de 6 miembros que contiene dos átomos de O que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyente (s) Q; el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno y alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,

en el que,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂R⁵ y -SO₂NRR⁵;

25 R² se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, ciano, amino, hidroxilo, carboxilo y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona de heterociclilo de 4-6 miembros que contiene 1-2 átomo (s) de N que están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyente (s) W; W se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, (alquilo C₁₋₄)₂amino, halo-alquilo C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄ y alquilsulfonilo C₁₋₄;

30 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de bromo y un átomo de cloro;

R y R⁵ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄;

A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5 miembros que contiene dos átomos de O y heterociclilo de 6 miembros que contiene dos átomos de O, opcionalmente sustituido con un sustituyente Q; el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno y alquilo C₁₋₄.

35 3. El compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,

en el que,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂R⁵ y -SO₂NRR⁵;

R² se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, ciano, amino, hidroxilo, carboxilo y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, azetidino, pirrolilo, dihidropirrolilo, tetrahidropirrolilo, pirazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, imidazolilo, dihidroimidazolilo, tetrahidroimidazolilo, pirimidinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, piperidilo, piperazinilo y morfolinilo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de bromo y un átomo de cloro;

5 R y R⁵ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄;

A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5 miembros que contiene dos átomos de oxígeno y heterociclilo de 6 miembros que contiene dos átomos de oxígeno, opcionalmente sustituido con un sustituyente Q; el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno y alquilo C₁₋₄.

10 4. El compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂R⁵ y -SO₂NRR⁵;

R² se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, ciano, amino, hidroxilo, carboxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y tert-butilo;

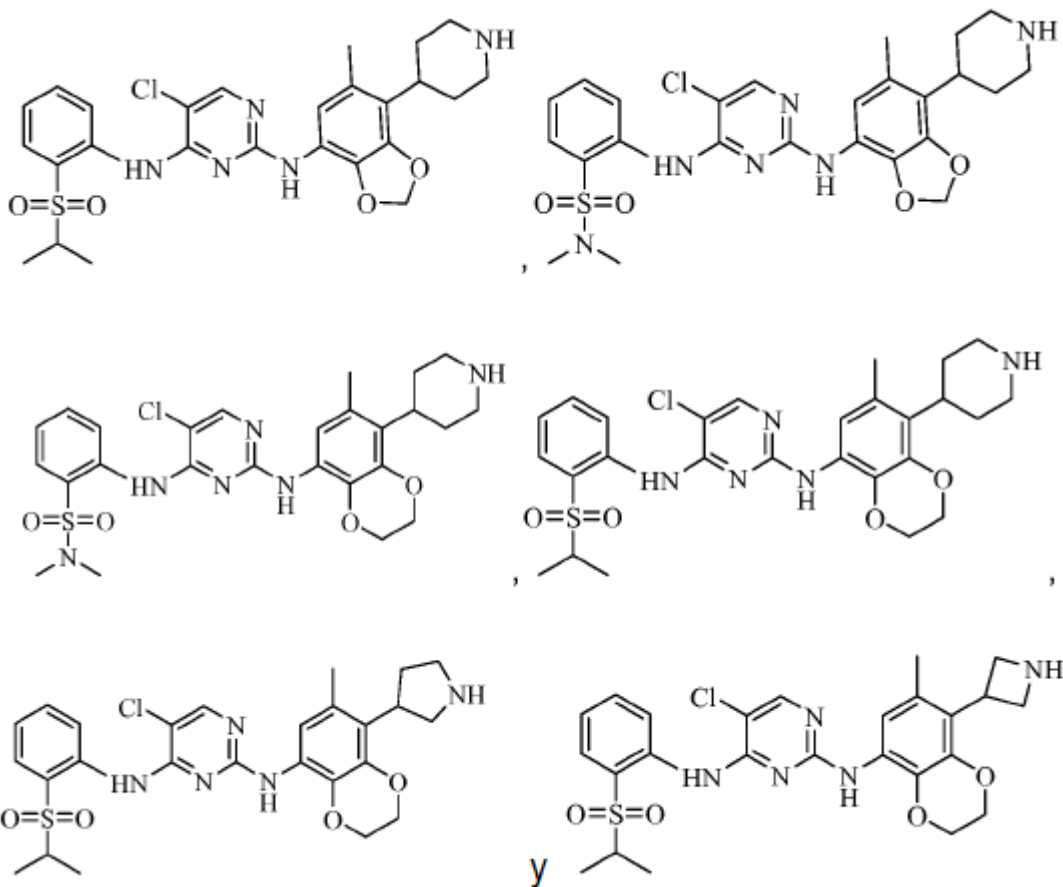
15 R³ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, tetrahidropirrolilo, azetidino, piperidilo, piperazinilo y morfolinilo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de bromo y un átomo de cloro;

R y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y tert-butilo;

20 A es un heterociclilo de 6 miembros que contiene dos átomos de oxígeno, opcionalmente sustituido con un sustituyente Q, el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, átomo de halógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y tert-butilo.

5. El compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



6. Una preparación farmacéutica, preparada a partir del compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además uno o más agentes antitumorales y/o inmunosupresores.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un antimetabolito, seleccionado del grupo que consiste en capecitabina, gemcitabina y pemetrexed disódico; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor del factor de crecimiento, seleccionado del grupo que consiste en pazopanib, imatinib, erlotinib, lapatinib, gefitinib y vandetanib; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un anticuerpo, seleccionado del grupo que consiste en herceptina y bevacizumab; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor amitótico, seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel, vinorelbina, docetaxel y doxorubicina; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es una hormona antitumoral, seleccionada del grupo que consiste en letrozol, tamoxifeno, fulvestrant, flutamida y triptorelina; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un agente alquilante, seleccionado del grupo que consiste en ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalan, clorambucilo, carmustina y temozolomida; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un platino metálico, seleccionado del grupo que consiste en carboplatino, cisplatino y oxaliplatino; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inmunosupresor, seleccionado del grupo que consiste en everolimus, sirolimus y temsirolimus; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un análogo de purina, seleccionado del grupo que consiste en 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y azatioprina; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un antibiótico, seleccionado del grupo que consiste en actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, mitoxantrona, bleomicina y plicamicina; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un complejo de platino, seleccionado del grupo que consiste en cisplatino y carboplatino; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor adrenocortical, seleccionado de aminoglutetimida; o el agente antitumoral y/o inmunosupresor es un inhibidor de enzima, seleccionado del grupo que consiste en citarabina, metotrexato, hidroxiurea, hidroxycamptotecina, camptotecina, topotecán e irinotecán.
9. El compuesto, o la sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, la preparación farmacéutica según la reivindicación 6, o la composición farmacéutica según una

5 cualquiera de las reivindicaciones 7-8, para su uso en el tratamiento y/o prevención de carcinoma cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de células escamosas, carcinoma de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de ovario, carcinoma peritoneal, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, carcinoma renal, adenocarcinoma esofágico, cáncer escamoso esofágico, linfoma no Hodgkin, tumor del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer del conducto reproductor femenino, cáncer in situ, linfoma, neurofibromatosis, osteocarcinoma, cáncer de piel, colon cáncer, cáncer de testículo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor del estroma gastrointestinal, tumor de mastocitos, mieloma múltiple, melanoma, glioma, astrocitoma, neuroblastoma, sarcoma e hiperplasia benigna de piel o próstata.

10