



21

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-16492

54. TÍTULO

2,4-PIRIMIDINADIAMINAS UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

NEOPLASTICAS, DESORDENES DEL SISTEMA INMUNE E INFLAMATORIOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C03D 239/48, 405/12, 403/12, 401/12, 401/14,
A61K 31/506, 35/00, A61P 33/00, 29/00, C03D 401/14, 405/14.

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG Y IRM LLC.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA Y HAMILTON, BERMUDA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

FEB 20-2006

(FORMA P-10)

OK

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

15-03 2006

SOLICITUD DE

☒ Patente de invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre **NOVARTIS AG y**
IRM LLC
Dirección **Lichtstrasse 35, CH-4002 Basilea**
Suiza y
Sofia House 46 Church Street
Hamilton HM XI Bermuda
Nacionalidad o Domicilio **Basilea, Suiza y**
Hamilton Bermuda
Lugar de Constitución **Suiza y Bermuda**
Teléfono Fax
E mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección **Cra 11A No 94-76 (Of 305)**
Teléfono **6 162051/61 Fax 6 161889**
E mail **tm.patent@escobarunbe.com**

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Número **39 779 452T P 68228**

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **VER. ANEXO**
Dirección
Nacionalidad o domicilio

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No **PCT/EP2004/009099** Fecha **13 de agosto de 2004**

Publicación Internacional No **WO 2005/016894 A1** Fecha **24 de febrero de 2005**

6 TÍTULO (54) **2.4 PYRIMIDINADIAMINAS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE**
ENFERMEDADES NEOPLÁSTICAS, DESÓRDENES DEL SISTEMA
INMUNE E INFLAMATORIOS.

7 Clasificación Internacional (51) **C07D 239/48 4:05/12 4:03/12, 4:01/12 A 1/14**
A6:43/596, 35/09, A6:P33/00, 29/00, C07D 4:04/14, 4:05/14

8 Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Reino Unido de la Gran
Bretaña
Reino Unido de la Gran
Bretaña

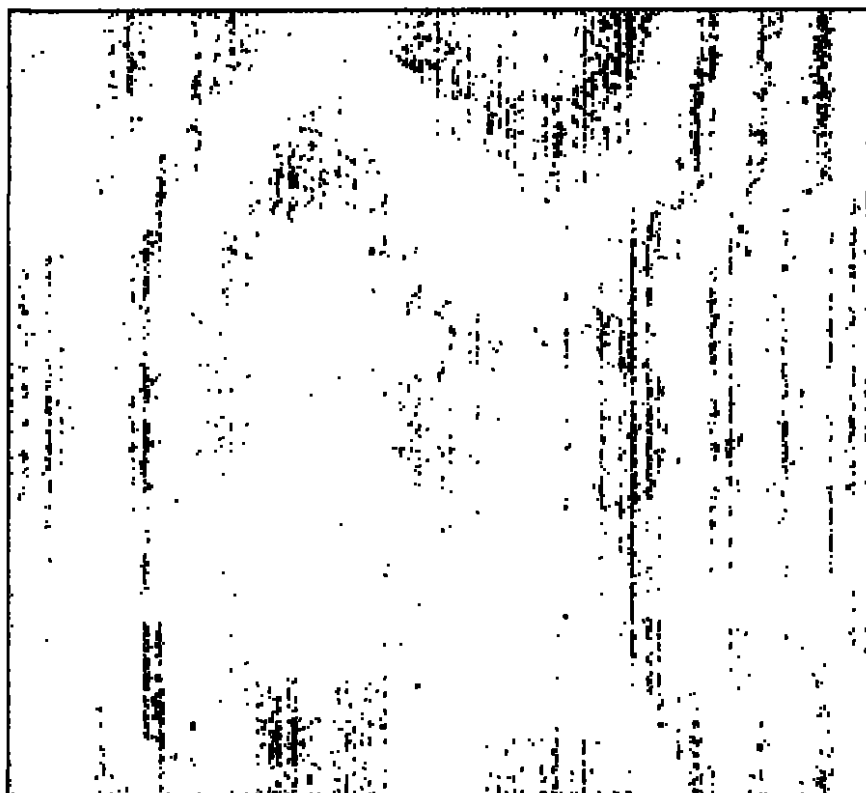
(32) Fecha
15 de agosto de 2003
24 de septiembre de 2003

(31) Número de Solicitud
0319227.5
0322370.8

9 Comprobante de pago No **06 9.686** **Fecha** **06 de febrero de 2006**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso Novartis AG. Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2931/PCT

2931

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06016432 00000000 Folios: 376
Fecha (AMD): 2006-02-28 14:51:47
Tramite : 011 PCT-PATENT 376 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2320 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 9,686
FECHA : FEBRERO 6 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	42211427	03/02/2006	8,122,800.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOL: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

POWER OF ATTORNEY

The undersigned IRM LLC
acting on behalf of and representing

domiciled at Delaware, USA with offices in the
Bermudas, of P.O. Box HM 2899, Hamilton HM XL,
Bermuda

hereby appoints

JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domiciled at Bogotá, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary
powers: 1. to apply to the administrative, judicial and
police authorities of the Republic of Colombia, in any
instance or appeal, for obtaining registration of
patents, utility models, industrial designs, commercial
signs and names, trademarks, domain names,
copyrights and neighbouring rights, plant varieties,
health licenses as well as their assignments,
extensions, renewals, changes of name and
domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and
register contracts, licenses, authorizations and
registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs
or defendants, in any instance or appeal, before any
judge, court, tribunal, corporation, public officer or
authority in any judicial, administrative or police
action, such as: actions dealing with commercial
signs and names; oppositions against trademark
registrations; caducity and nullity actions; recovery
actions, actions arising from obtainment and working
of license agreements; actions dealing with unfair
competition; criminal actions; actions claiming
indemnity for damages, complaints or remarks on all
sort of industrial property matters; the performance of
precautionary measures, and in any other similar
action, measure or appeal related to industrial
property matters, copyrights and neighbouring rights
and obtainer of plant varieties rights. To this effect,
we hereby authorize them to file applications, make
descriptions, amendments, protests, declarations,
oppositions, cancellations, appeals and claims; to
pay taxes, quotas and fines as provided by law; to
waive or abandon granted rights or rights in process
of being granted, to receive all kind of documents
and securities; to issue the respective releases and,
in general to take, before said authorities, pertinent
steps to the above-mentioned purposes and take all
measures they may deem advisable to protect our
interests, with all other necessary legal faculties, and
we hereby declare as good and valid whatever the
attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or
confirm on our behalf any action, as well as the
faculty of receiving, desisting, transacting,
compromising, conciliating, substituting and revoking
substitutions, taking notifications and appointing
judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at I, on

IRM LLC

MOSTOSI, Heinz (CH) MORRIS, Clive (GB))

Head of CIP

Administration

Head of Glob. IP Global
Litigation & Transactions

W. Mostosi

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito IRM LLC
obrando en nombre y representación de con

con domicilio en *Delaware, USA* con oficinas en
nombra a *Bermudas, P.O. Box HM 2899, Hamilton HM XL, Bermuda*
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domiciliados en Bogotá, Colombia

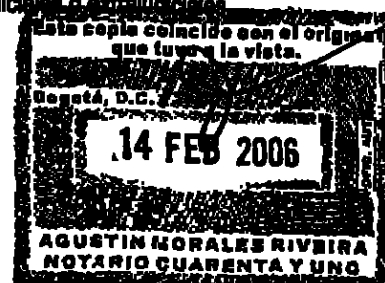
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder
especial, amplio y suficientes: 1. para recibir de las
oficinas y autoridades colombianas administrativas,
judiciales y de policía en cualquier instancia o
recurso, la obtención de patentes de invención,
modelos de utilidad, diseños industriales, registro de
marcas, nombres de dominio, registro de derechos
de autor y derechos conexos, registro de variedades
vegetales, depósito de nombres comerciales y
enseñas, registros sanitarios, así como sus
traspasos, prórogas, renovaciones, cambios de
nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar,
obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos,
licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera
clase; 3. intervenir como demandante o como
demandado, en cualquier instancia y recurso, y ante
cualquier juez, entidad, corporación, funcionario
público, o autoridad en acciones judiciales,
administrativas y de policía, tales como acciones
derivadas del nombre o enseña comerciales;
observaciones u oposición al registro de marcas;
acciones de caducidad y nulidad; acciones
reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o
explotación de licencias; acciones de competencia
desleal; demandas penales y civiles; acciones de
indemnización de perjuicios, reclamos u
observaciones a cualquier asunto sobre propiedad
industrial; el ejercicio de medidas cautelares y
cualesquiera otras acciones, medidas o recursos
similares relacionados con la propiedad industrial, los
derechos de autor y derechos conexos y los
derechos de obtentor de variedades vegetales. A
este efecto, los facultamos para elevar solicitudes,
formular descripciones, enmiendas, protestas,
declaraciones, oposiciones, cancelaciones,
apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y
gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir
a derechos concedidos o en curso de concesión;
recibir toda clase de documentos y valores dando el
descargo respectivo, y, en general, para dar ante
dichas autoridades todas las pasos necesarios al
efecto indicado y tomar todas las medidas que
creyeran conducentes al resguardo de nuestros
intereses, con todas las demás facultades
necesarias y, por este documento desde ahora
declaramos válido y bueno todo cuanto los
apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o
confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la
facultad de recibir, transigir, comprometer, conciliar,
sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones
y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

8



Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Mr. Heinz Mostosl**, citizen of Basel, Switzerland, residing in Hofstetten/SO, Switzerland; and of **Mr. Clive Morris**, British citizen, residing in Basel, Switzerland, both acting for **IRM LLC**, in Hamilton, Bermuda, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

Basel, this 24th (twenty-fourth) day of May 2005 (twothousandandfive).

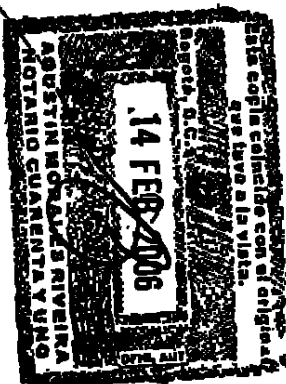
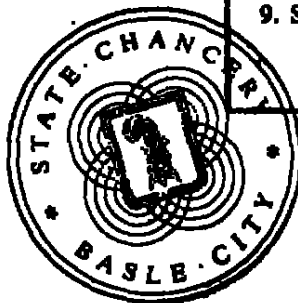


Leg. Prot. Nr. 314 /2005

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	This official document
2. is signed by <i>Heinz Mostosl</i>	
3. in his/her function as <i>Officer</i>	
4. and certified by the seal of the <i>Consulate</i>	
Certified 25 Mai 2005	
5. in Basel (Bâle)	6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. <i>976718061</i>	
9. Seal /stamp:	10. Signature: <i>Fischer</i> Heidi Fischer



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete. oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 4'76718'061 de 25 de mayo de 2005 expedida en Suiza, el cual corresponde a un documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace traducción del mismo texto), otorgado por la sociedad IRM LLC, domiciliada en Delaware, Estados Unidos de América con oficina en Hamilton HM, XL, Bermuda a Jimena Escobar-Urbe y/o Ignacio Escobar-Urbe firmada por Heinz Mostosi Jefe de la Administración de Propiedad Intelectual Corporativa Clive Morris, Jefe de Propiedad Intelectual Global, Litigios y Transacciones.

Atestación

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico que los anteriores firmas son las firmas verdaderas del Sr. Heinz Mostosi, ciudadano de Basilea, Suiza, residente en Hofsteffen/SO, Suiza; y del señor Clive Morris, ciudadano británico, residente en Basilea Suiza, quienes actúan a nombre de IRM LLC, en Hamilton, Bermuda, ambos como apoderados, ambos con firma conjunta.

La autenticidad de las firmas se estableció por medio de la comparación.

Basilea, este 24 (veinticuatro) de mayo de 2005 (dos mil cinco).

(Fdo) Dr. M. Staehelin, Notario.

Sello del Notario de Basilea Dr. Matthias Staehelin.

Leg. Prot. Nr. 314/2005

APOSTILLA

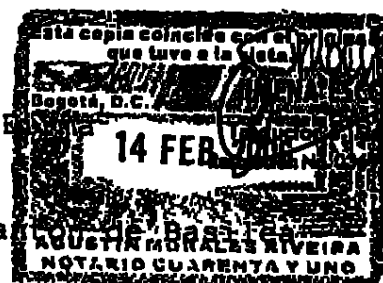
(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

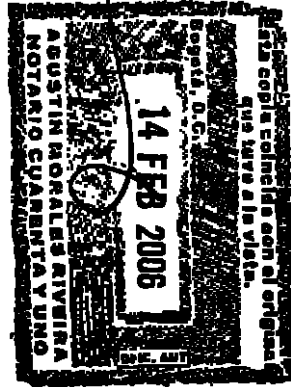
1. País: Suiza

- Este documento oficial
- 2. Esta firmado por M. Staehelin
- 3. En su función de (ilegible)
- 4. Y certificado por el sello de (ilegible)

CERTIFICADO

- 5. En Basilea
- 6. El 25 de mayo de 2005
- 7. Por la Cancillería de Estado del Cantón del Estado de Basilea
- 8. NO. 4'76718'061
- 9. Sello/Timbre
- 10. (fdo) Heidi Fisher
- Sello de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea





RECEIVED DE EL SEÑOR
SANTO
14 FEB 2006

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN -7 A 9 HU

1005

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTO DE BOSTA D.C.

116555

Simón Cordero
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **GARCIA-ECHEVERRIA, Carlos**
(Engelgasse 126, CH-4052, Basilea, Suiza);
- 2.) **KANAZAWA, Takanori**
(27-8-203, Higashi-arai, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0033, Japón);
- 3.) **KAWAHARA, Eiji**
(4-20, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0061, Japón);
- 4.) **MASUYA, Keiichi**
(1-2-1 Tsukuho, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 300-3257, Japón);
- 5.) **MATSUURA, Naoko**
(2-4-1-507, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0005, Japón);
- 6.) **MIYAKE, Takahiro**
(2-4-1-120, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0005, Japón);
- 7.) **OHMORI, Osamu**
(2-4-6-406, Sengen, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0047, Japón);
- 8.) **UMEMURA, Ichiro**
(2-3-7-406, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051, Japón);
- 9.) **STEENSMA, Ruu**
(6509 Avenida Manana, La Jolla, California 92037, Estados Unidos de América);
- 10.) **CHOPIUK, Greg**
(10994 West Ocean Air Drive No. 387, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);
- 11.) **JIANG, Jiqing**
(5225 Fiore Terrace No. D104, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);

12.) **WAN, Yongqin**
(7552 Charmant Drive, No. 1622, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);
13.) **DING, Qiang**
(8465 Regents Road No. 264, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);
14.) **ZHANG, Qiong**
(8148 Genesee Ave., No. 106, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);
15.) **GRAY, Nathanael, Schiander**
(5652 Lamas Street, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);
16.) **KARANEWSKY, Donald**
(1797 Continental Lane, Escondido, California 92029, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de las sociedades **NOVARTIS AG.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4002 Basilea, Suiza y **IRM LLC.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Bermuda, domiciliada en Sofia House, 48 Church Street, Hamilton HM XL, Bermuda el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"2,4-PIRIMIDINADIAMINAS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSTICAS, DESÓRDENES DEL SISTEMA INMUNE E INFLAMATORIOS"**.
Clase: C07D 239/48


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de Inventor (es) de "2,4 -Pyrimidinadiazaminas
útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásticas,
desórdenes del sistema inmune e inflamatorias".
declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el
invento atrás mencionado a NOVARTIS AG and IRM LLC, una compañía suiza constituida y
existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la
República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

**2, 4-PYRIMIDINEDIAMINES USEFUL IN THE TREATMENT OF NEOPLASTIC DISEASES,
INFLAMMATORY AND IMMUNE SYSTEM DISORDERS**

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to
NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of
Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, and IRM LLC, a Delaware Limited Liability
Company, domiciled at Hurst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, Bermuda, HM 11 as far as the
Republic of Colombia is concerned.

Carlos GARCIA-ECHEVERRIA
domiciled at
Engelgasse 126, 4052 Basel, Switzerland

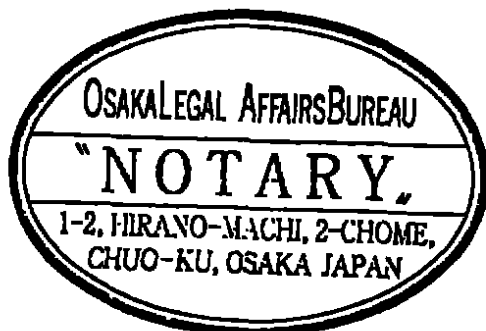
FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Takanori KANAZAWA
Takanori KANAZAWA
domiciled at
27-8-203, Higashi-arai, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0033, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Eiji KAWAHARA
Eiji KAWAHARA
domiciled at
4-20, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref.
305-0061, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Kelichi MASUYA
domiciled at
1-2-1 Tsukuho, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref.
300-3257, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Naoko Matsuura

Naoko MATSUURA
domiciled at
2-4-1-507, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0005, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Takahiro Miyake

Takahiro MIYAKE
domiciled at
2-4-1-102, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0005, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Osamu Ohmori

Osamu OHMORI
domiciled at
2-4-8-408, Sengen, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref.
305-0047, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Ichiro Umemura

Ichiro UMEMURA
domiciled at
2-3-7-408, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0051, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Ruo STEENSMA
domiciled at
6509 Avenida Manana, La Jolla, CA 92037,
USA

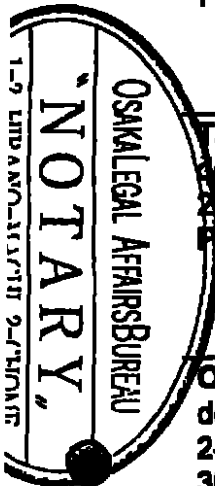
FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

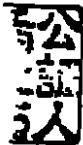
Greg CHOPIUK
domiciled at
10994 West Ocean Air Drive, Apt.387, San
Diego, CA 92130, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Jiqing JIANG
domiciled at
5225 Fiore Terrace No. D104, San Diego, CA
92122, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en





Yongqin WAN
domiciled at
17 Bear Paw #19C, Irvine, CA 92604, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Qiang DING
domiciled at
11686 Carmel Creek Road #204, San Diego,
CA 92130, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Qiong ZHANG
domiciled at
8148 Genesee Ave., No. 106, San Diego, CA
92122, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Nathanael Schlander GRAY
domiciled at
5652 Lamas Street, San Diego, CA 92122,
USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Donald KARANEWSKY
domiciled at
1797 Continental Lane, Escondido, CA 92029,
USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



4

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Koichiro SHIGEYOSHI**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Koichiro SHIGEYOSHI, Notary Public**

Certified

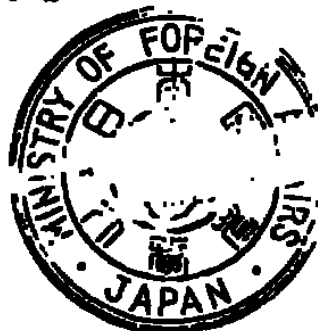
5. at **Osaka**

6. **JAN. 25. 2006**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **0274**

9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

登簿平成18年第 65 号
嘱託人 金澤孝記、河原英治、松浦尚子、
三宅隆弘、大森 修及び梅村一郎は、代理人
稲本暢子を通じ当公証人の面前で、別紙編綴
の証書にある上記嘱託人の署名は同嘱託人が
したものであることを自認する旨陳述した。
よってこれを認証する。_____
平成18年1月25日 _____
公証人重吉孝一郎役場において。_____
大阪市中央区平野町2丁目1番2号（沢の鶴ビル内）
大阪法務局所属
公証人 重吉孝一郎

重吉孝一郎 公証人



13

NOTARIAL ATTESTATION

REGISTER NUMBER:

65/2006

This is to certify that Nobuko INAMOTO, an agent of Takanori KANAZAWA, Eiji KAWAHARA, Naoko MATSUURA, Takahiro MIYAKE, Osamu OHMORI and Ichiro UEMURA, has stated in my very presence that said Takanori KANAZAWA, Eiji KAWAHARA, Naoko MATSUURA, Takahiro MIYAKE, Osamu OHMORI and Ichiro UEMURA acknowledged themselves to have signed the attached document.

At the Office of Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japan
on the 25th day of January, 2006

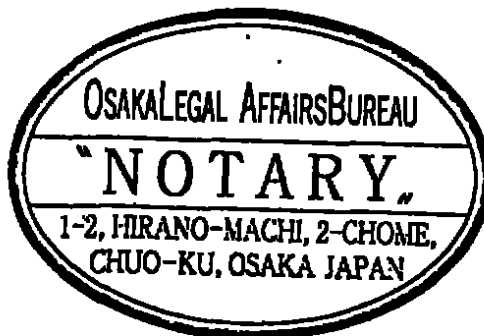
Koichiro Shigeyoshi

Koichiro SHIGEYOSHI

Notary attached to

The Osaka Legal Affairs Bureau

c/o Sawanotsuru Building
1-2, Hiranomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka, Japan





12
14

総 第 220 号



証 明

大阪法務局所属公証人

重吉 幸一郎

平成 18 年 1 月 25 日付

平成 18 年 登録 第 65 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 18 年 1 月 25 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 梅 津 和



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 06. 1. 25

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

2931
15

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **NOVARTIS AG and IRM LLC**, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

**2, 4-PYRIMIDINEDIAMINES USEFUL IN THE TREATMENT OF NEOPLASTIC DISEASES,
INFLAMMATORY AND IMMUNE SYSTEM DISORDERS**

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **NOVARTIS AG**, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, and **IRM LLC**, a Delaware Limited Liability Company, domiciled at Hurst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, Bermuda, HM 11 as far as the Republic of Colombia is concerned.

Carlos GARCIA-ECHEVERRIA
domiciled at
Engelgasse 126, 4052 Basel, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Takanori KANAZAWA
domiciled at
27-8-203, Higashi-arai, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0033, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Eiji KAWAHARA
domiciled at
4-20, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref.
305-0081, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Kelichi MASUYA
domiciled at
1-2-1 Tsukuho, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref.
300-3257, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Naoko MATSUURA
domiciled at
2-4-1-507, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0005, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Takahiro MIYAKE
domiciled at
2-4-1-102, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0005, Japan

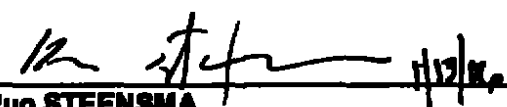
FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Osamu OHMORI
domiciled at
2-4-6-406, Sengen, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref.
305-0047, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Ichiro UMEMURA
domiciled at
2-3-7-406, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0051, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en


Ruu STEENSMA
domiciled at
6509 Avenida Manana, La Jolla, CA 92037,
USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en


Greg CHOPIUK
domiciled at
10994 West Ocean Air Drive, Apt.387, San
Diego, CA 92130, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en


Jiqing JIANG
domiciled at
5225 Flore Terrace No. D104, San Diego, CA
92122, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

16
17

Yongqin Wan
Yongqin WAN
domiciled at
17 Bear Paw #19C, Irvine, CA 92604, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

ant *01/13/06*

Qiang DING
domiciled at
11686 Carmel Creek Road #204, San Diego,
CA 92130, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Qiang Zhang *01/13/06*

Qiong ZHANG
domiciled at
8148 Genesee Ave., No. 108, San Diego, CA
92122, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Nathanael Schlander *1/13/06*
Nathanael Schlander GRAY
domiciled at
5652 Lamas Street, San Diego, CA 92122,
USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Donald Karanewsky *1-13-06*
Donald KARANEWSKY
domiciled at
1797 Continental Lane, Escondido, CA 92029,
USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by JILL R. CLARKE*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of JILL R. CLARKE, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 19th day of January 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 271384*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Ernest M. Thompson

Secretary of State



18
19

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Diego } ss.

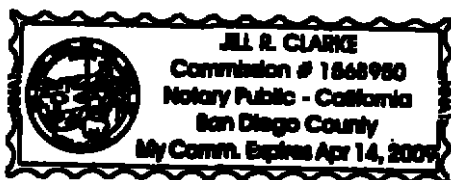
On January 13, 2006, before me, Jill Z. Clarke Notary Public

Name and Title of Officer (e.g., John Doe, Notary Public)

personally appeared Ruo Steensma, Greg Chodur, Jeping Jiang, Yongjun Han, Giang Ding, Giang Zhang, Nathaniel Schindler Gray, and Donald Karanewsky

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Jill Z. Clarke

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

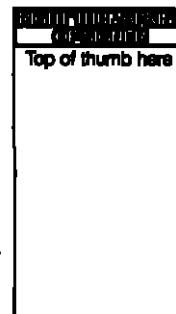
Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney In Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer is Representing: _____



DATE 3/1

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

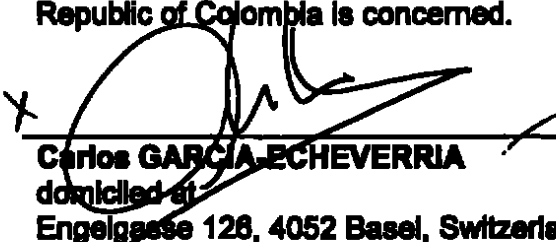
El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de "2,4-Pirimidinodiaminas útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, desórdenes del sistema inmune e inflamatorias".

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG and IRM LLC, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

**2, 4-PYRIMIDINEDIAMINES USEFUL IN THE TREATMENT OF NEOPLASTIC DISEASES,
INFLAMMATORY AND IMMUNE SYSTEM DISORDERS**

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, and IRM LLC, a Delaware Limited Liability Company, domiciled at Hurst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, Bermuda, HM 11 as far as the Republic of Colombia is concerned.


Carlos GARCIA ECHEVERRIA
domiciled at
Engelgasse 126, 4052 Basel, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Takanori KANAZAWA
domiciled at
27-8-203, Higashi-arai, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0033, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Eiji KAWAHARA
domiciled at
4-20, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref.
305-0061, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Kelichi MASUYA
domiciled at
1-2-1 Tsukuho, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref.
300-3257, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Naoko MATSUURA
domiciled at
2-4-1-507, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0005, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Takahiro MIYAKE
domiciled at
2-4-1-102, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0005, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Osamu OHMORI
domiciled at
2-4-6-406, Sengen, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref.
305-0047, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Ichiro UMEMURA
domiciled at
2-3-7-406, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki
Pref. 305-0051, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Ruo STEENSMA
domiciled at
6509 Avenida Manana, La Jolla, CA 92037,
USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Greg CHOPIUK
domiciled at
10994 West Ocean Air Drive, Apt.387, San
Diego, CA 92130, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Jiqing JIANG
domiciled at
5225 Flore Terrace No. D104, San Diego, CA
92122, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

22

Yongqin WAN
domiciled at
17 Bear Paw #19C, Irvine, CA 92604, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Qiang DING
domiciled at
11686 Carmel Creek Road #204, San Diego,
CA 92130, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Qiong ZHANG
domiciled at
8148 Genesee Ave., No. 106, San Diego, CA
92122, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Nathanael Schlander GRAY
domiciled at
5852 Lamas Street, San Diego, CA 92122,
USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Donald KARANEWSKY
domiciled at
1797 Continental Lane, Escondido, CA 92029,
USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

22
23

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Carlos Garcia-Echeverria**, Spanish citizen, residing in Basel, Switzerland, and **Kellchi Masuya**, Japanese citizen, residing in Bottmingen, Switzerland.

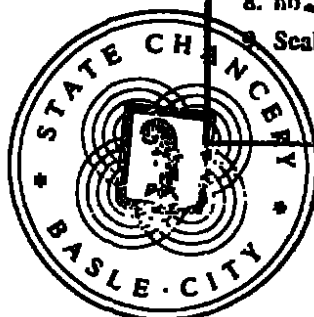
The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 10th (tenth) day of January 2006 (twothousandandsix).

Handwritten signature
Not

Leg.Prot.Nr.: 6 /2006

APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)	
This official document	
2. is signed by <i>[Signature]</i>	
3. in his/her function <i>[Signature]</i>	
4. and certified by the seal of the <i>[Signature]</i>	
Certified 10. Jan. 2006	
5. in Basel (Bâle)	6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. 3601534	
9. Seal/stamp:	10. Signature: <i>[Signature]</i>
	Heidi Fischer



folios 23 - 25 PAKA PUBLICACIÓIN: 2016.06.27.

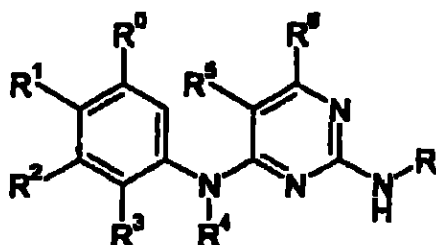
RESUMEN

Nuevos derivados de pirimidina de la fórmula (I) en donde R se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; R^a-R^b como se describe en la presente; y su
5 uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de FAK y/o ALK y/o ZAP-70 y/o IGF-IR.

2,4-PIRIMIDINADIAMINAS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSTICAS, DESÓRDENES DEL SISTEMA INMUNE E INFLAMATORIOS

5 La presente invención se refiere al uso de nuevos derivados de pirimidina, ciertos nuevos derivados de pirimidina, a procesos para su producción, su uso como farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

 Más particularmente, la presente Invención proporciona
10 en un primer aspecto, el uso de un compuesto de la fórmula I



15

(I)

en donde

R se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀;

cada uno de R⁰, R¹, R², y R³ independientemente es hidrógeno,

20 alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₆,

hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino alquilo C₁₋₆,

haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir de 5 o 6 miembros comprendiendo 1, 2 o 3

25 heteroátomos seleccionados de N, O y S, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, hidroxil

- alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halo alcoxi C₁-C₈, aril C₆-C₁₀
 alcoxi C₁-C₈ substituido o sin substituir, heterocicliloxi substituido o
 sin substituir, heterociclilo substituido o sin substituir alcoxi C₁-C₈,
 amino substituido o sin substituir, alquiltio C₁-C₈, alquilsulfinilo C₁-C₈,
 5 alquilsulfonilo C₁-C₈, arilsulfonilo C₆-C₁₀, halógeno, carboxi,
 alcoxycarbonilo C₁-C₈, carbamoilo substituido o sin substituir,
 sulfamoilo substituido o sin substituir, ciano, nitro, -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃, -
 S(O)₀₋₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)R₁₃ y -C(O)OR₁₃; en
 donde R₁₂ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₈; y R₁₃ se
 10 selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y cicloalquilo C₃₋₁₂;
 o R⁰ y R¹, R¹ y R², y/o R² y R³ forman, junto con los átomos de
 carbono a los cuales se unen, un anillo carbocíclico o heterocíclico de
 5 o 6 miembros comprendiendo 0, 1, 2 o 3 heteroátomos
 seleccionados de N, O y S;
 15 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;
 cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente es hidrógeno, alquilo C₁-C₈,
 alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halógeno,
 carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₈, carbamoilo substituido o sin substituir,
 ciano, o nitro;
 20 R no se substituye o se substituye por R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R'₁₀;
 R₇, R₈, R₉, R₁₀, o R'₁₀ es un substituyente independientemente
 seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo
 C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀
 alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, amino
 25 alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀ substituido o sin

substituir, heterociclilo substituido o sin substituir de 5 o 6 miembros
comprendiendo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,
hidroxi, alcoxi C₁-C₈, hidroxi alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ alcoxi C₁-C₈,
halo alcoxi C₁-C₈, amino alcoxi C₁-C₈ substituido o sin substituir, arilo
5 C₅-C₁₀ alcoxi C₁-C₈ substituido o sin substituir, heterociclioxi
substituido o sin substituir, heterociclilo alquilo C₁-C₈ substituido o sin
substituir, heterociclilo alcoxi C₁-C₈ substituido o sin substituir, amino
substituido o sin substituir, alquiltio C₁-C₈, alquilsulfinilo C₁-C₈,
alquilsulfonilo C₁-C₈, arilsulfonilo C₅-C₁₀, heterociclosulfonilo,
10 halógeno, carboxi, alquilcarbonilo C₁-C₈, alcoxycarbonilo C₁-C₈,
carbamoilo substituido o sin substituir, sulfamoilo substituido o sin
substituir, ciano, nitro, -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃, -S(O)₀₋₂R₁₂, -C(O)R₁₁, -OXR₁₁,
-NR₁₂XR₁₁, -NR₁₂XNR₁₂R₁₃, -OXNR₁₂R₁₃, -OXOR₁₂ y -XR₁₁;
o dos substituyentes adyacentes en R pueden formar junto con los
15 átomos de carbono a los cuales se unen, un anillo heterocíclico o
carbocíclico de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir
comprendiendo 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
X es un enlace o alquileo C₁₋₈; y
R₁₁ es independientemente seleccionado de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₆₋₁₀,
20 10, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀;
y cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₁
es opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente
seleccionados de alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ alquilo C₀₋₄
opcionalmente substituido con alquilo C₁₋₆, -C(O)R₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -
25 XNR₁₂R₁₃, -NR₁₂XNR₁₂R₁₃ y -NR₁₂C(O)R₁₃; en donde X es un enlace o

alquileo C_{1-6} ; R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

y sales de los mismos en el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de quinasa tirosina de quinasa de linfoma anaplástico

5 (ALK) o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades, así como también su uso en el tratamiento de dichas enfermedades, a métodos de uso de tales derivados de pirimidina en el tratamiento de dichas enfermedades, y a composiciones farmacéuticas que comprenden
10 tales derivados de pirimidina para el tratamiento de dichas enfermedades.

Los términos generales utilizados en la presente anteriormente y a continuación tienen dentro del contexto de esta descripción los siguientes significados, al menos que se indique de
15 otra manera:

Donde la forma plural se utiliza para compuestos, sales y lo similar, esto se toma como significando también un solo compuesto, sal o lo similar.

Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar
20 presente en la configuración (R), (S) o (R, S), preferentemente en la configuración (R) o (S). Los compuestos pueden de esta manera estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferentemente un diastereómero puro de enantiómero.

La invención se refiere también a posibles tautómeros de
25 los compuestos de la fórmula I.

Alquilo C_1-C_8 denota un radical alquilo teniendo de 1 hasta 8, especialmente hasta 4 átomos de carbono, los radicales en cuestión siendo ya sea lineales o ramificados con ramificación única o múltiple; preferentemente, alquilo C_1-C_8 es butilo, tal como n-butilo, 5 sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o metilo; especialmente metilo, propilo o tert-butilo.

Alquenilo C_2-C_8 denota un radical alquenilo teniendo de 2 hasta 8, especialmente hasta 5 átomos de carbono, los radicales en cuestión siendo ya sea lineales o ramificados con ramificación única o 10 múltiple; preferentemente, alquenilo C_2-C_8 es pentenilo, tal como 3-metil-2-buten-2-ilo, butenilo, tal como 1- o 2-butenilo o 2-buten-2-ilo, propenilo, tal como 1-propenilo o alilo, o vinilo.

Alquinilo C_2-C_8 denota un radical alquinilo teniendo de 2 hasta 8, especialmente hasta 5 átomos de carbono, los radicales en 15 cuestión siendo ya sea lineales o ramificados; preferentemente, alquinilo C_2-C_8 es propinilo, tal como 1-propinilo o propargilo, o acetilenilo.

Cicloalquilo C_3-C_8 denota a radical cicloalquilo teniendo de 3 hasta 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, 20 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, preferentemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Alcoxi C_1-C_8 es especialmente metoxi, etoxi, isopropiloxi, o tert-butoxi.

Hidroxialquilo C_1-C_8 es especialmente hidroximetilo, 2- 25 hidroxietilo o 2-hidroxi-2-propilo.

Hidroxi alcoxi C_1-C_8 es especialmente 2-hidroxietoxi o 3-hidroxipropoxi.

Alcoxi C_1-C_8 alcoxi C_1-C_8 es especialmente 2-metoxietoxi.

Alcoxi C_1-C_8 alquilo C_1-C_8 es especialmente metoximetilo,

5 2-metoxietilo o 2-etoxietilo.

Halógeno es preferentemente flúor, cloro, bromo, o yodo, especialmente flúor, cloro, o bromo.

Haloalquilo C_1-C_8 es preferentemente cloro alquilo C_1-C_8 o fluoro alquilo C_1-C_8 , especialmente trifluorometilo o pentafluoroetilo.

10 Halo alcoxi C_1-C_8 es preferentemente cloro alcoxi C_1-C_8 o fluoro alcoxi C_1-C_8 , especialmente trifluorometoxi.

Alcoxycarbonilo C_1-C_8 es especialmente tert-butoxicarbonilo, iso-propoxycarbonilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo.

15 Carbamollo substituido o sin substituir es carbamoilo substituido por uno o dos substituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 alquilo C_1-C_8 , arilo C_6-C_{10} alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 ,
20 arilo C_6-C_{10} substituido o sin substituir, o amino alquilo C_1-C_8 , o carbamoilo en donde los substituyentes y el átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo representa un heterociclilo de 5 o 6 miembros comprendiendo además 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y es preferentemente carbamollo, metilcarbamoilo,
25 dimetilcarbamoilo, propilcarbamoilo, hidroxietil-metil-carbamollo,

di(hidroxietil)carbamoilo, dimetilaminoetilcarbamoilo, o
pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o
morfolinocarbonilo, especialmente carbamoilo o dimetilcarbamoilo.

Sulfamoilo substituido o sin substituir es sulfamoilo
5 substituido por uno o dos substituyentes seleccionados de hidrógeno,
alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈,
cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo
C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀
substituido o sin substituir, o amino alquilo C₁-C₈, o sulfamoilo en
10 donde los substituyentes y el átomo de nitrógeno del grupo sulfamoilo
representa un heterociclilo de 5 o 6 miembros comprendiendo además
0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y es
preferentemente sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo,
ciclopropilmetil-sulfamoilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfamoilo,
15 dimetilaminoetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, hidroxietil-metil-
sulfamoilo, di(hidroxietil)sulfamoilo, o pirrolidinosulfonilo,
piperidinosulfonilo, N-metilpiperazinosulfonilo o morfolinosulfonilo,
especialmente sulfamoilo o metilsulfamoilo.

Amino substituido o sin substituir es amino substituido por
20 uno o dos substituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-C₈,
alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈,
alquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi
C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ substituido o sin
substituir, amino alquilo C₁-C₈, acilo, por ejemplo, formilo,
25 alquilcarbonilo C₁-C₈, arilcarbonilo C₅-C₁₀, alquilsulfonilo C₁-C₈ o

arilsulfonilo C_6-C_{10} , y es preferentemente amino, metilamino, dimetilamino, propilamino, benzilamino, hidroxietil-metil-amino, di(hidroxietil)amino, dimetilaminoetilamino, acetilamino, acetil-metil-amino, benzoilamino, metilsulfonilamino o fenilsulfonilamino, especialmente amino o dimetilamino.

Amino alquilo C_1-C_8 es especialmente aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo o dimetilaminopropilo.

Arilo C_6-C_{10} sustituido o sin sustituir es, por ejemplo, fenilo, indenilo, indanilo, naftilo, o 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftalenilo, opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , metilenodioxo, amino, amino sustituido, halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C_1-C_8 , carbamilo, sulfamilo, ciano o nitro; preferentemente fenilo, tolilo, trifluorometilfenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, metilenodioxifenilo, clorofenilo o bromofenilo, mediante lo cual los sustituyentes pueden estar en la posición orto, meta o para, preferentemente meta o para.

Ariloxi C_6-C_{10} es especialmente fenoxi o metoxifenoxi, por ejemplo, p-metoxifenoxi.

Arilo C_6-C_{10} alquilo C_1-C_8 es especialmente bencilo o 2-feniletilo.

Arilo C_6-C_{10} alcoxi C_1-C_8 es especialmente benciloxi o 2-feniletoxi.

Heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o sin sustituir comprendiendo 1,2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S puede ser insaturado, parcialmente insaturado o saturado, y se

condensa además a un grupo benzo o un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros, y puede ser unido a través de un heteroátomo o de carbono, y es, por ejemplo, pirrolilo, indolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, 5 piridilo, quinolnilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, piperidilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, purinilo, tetrazinilo, oxazolilo, isoxalilo, morfolinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, oxadiazolilo, y benzoxadiazolilo. Los substituyentes considerados son alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alcoxi C₁-10 C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxil, amino, amino substituido, alcoxi C₁-C₈, halógeno, carboxil, alquilcarbonilo C₁-C₈, alcoxicarbonilo C₁-C₈, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁-C₈, ciano, oxo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir como se define en este párrafo. Heterociclilo de 5 o 6 miembros preferentemente comprende 1 o 2 15 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y es especialmente indolilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, imidazolilo, N-metilimidazolilo, benzimidazolilo, S,S-dioxoisotiazolidinilo, piperidilo, 4-acetilaminopiperidilo, 4-metilcarbamoiloipiperidilo, 4-piperidinopiperidilo, 4-cianopiperidilo, piperazinilo, N-20 metilpiperazinilo, N-(2-hidroxietil)piperazinilo, morfolinilo, 1-aza-2,2-dioxo-2-tiaciclohexilo, o sulfolanilo.

En heterociclilo substituido o sin substituir, heterociclilo tiene el significado como se define arriba, y es especialmente N-metil-4-piperidilo. En heterociclilo alcoxi C₁-C₈ substituido o sin substituir, 25 heterociclilo tiene el significado como se define arriba, y es

36
34

especialmente 2-pirrolidinoetoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 1-metil-piperidin-3-ilmetoxi, 3-(N-metilpiperazino)propoxi o 2-(1-imidazolil) etoxi.

En un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6
5 miembros comprendiendo 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y formado por dos sustituyentes adyacentes junto con el anillo de benceno, el anillo puede substituirse además, por ejemplo, por alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxilo, amino, amino substituido, alcoxi C₁-C₈, halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁-
10 C₈, carbamilo, ciano, o oxo. Los dos sustituyentes adyacentes formando tal anillo son preferentemente propileno butileno, 1-aza-2-propilideno, 3-aza-1-propilideno, 1,2-diaza-2-propilideno, 2,3-diaza-1-propilideno, 1-oxapropileno, 1-oxapropilideno, metilenodioxo, difluorometileno-dioxo, 2-aza-1-oxopropileno 2-aza-2-metil-1-
15 oxopropileno, 1-aza-2-oxopropileno, 2-aza-1,1-dioxo-1-tiapropileno o los derivados de butileno correspondientes formando un anillo de 6 miembros.

Las sales son especialmente las sales aceptables farmacéuticas de compuestos de la fórmula 1.

20 Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, de compuestos de la fórmula 1 como un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales
25 como ácido hidrocórico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos

orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodecanóico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido eftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido benzenesulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tal como ácido ascórbico.

Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres se emplean (donde sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas) y por lo tanto estas se prefieren.

En vista de la relación cercana entre los nuevos compuestos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden utilizarse como compuestos

intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, cualquier referencia a los compuestos libres en la presente anterior y posteriormente debe entenderse como refiriéndose también a las sales correspondientes, como apropiadas y
5 expedientes.

Los compuestos de la fórmula I tienen propiedades farmacológicas valiables, como se describe en la presente anterior y posteriormente.

En la fórmula I los siguientes significados se encuentran
10 independientemente preferidos, colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación. R es arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ o heterocicloalquilo C₃₋₁₀, preferentemente R es



en donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, o R'₁₀ son como se definen arriba;

En cada uno de los siguientes significados A, D o E es C o N pero A,
20 D y E puede no ser todos N, preferentemente A, D o E es C:

(a) cada uno de R⁰ o R² independientemente es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, hidroalquilo C₁₋₆, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₅₋₁₀ sustituido o sin sustituir, por ejemplo,
25 fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o sin

substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, halo alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₆-C₁₀, por ejemplo, fenoxi, 5 heterocicliloxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo C₁-C₈ alcoxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, alquilsulfonilo C₁-C₈, por ejemplo, 10 metilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carbamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonil o morfolinocarbonilo, sulfamolio substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo; 15 preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino o 1-metil-4-piperidiloxi, -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃, -S(O)₀₋₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, y -C(O)OR₁₃ en particular hidrógeno;

(b) R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o 20 hidroxibutilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₆-C₁₀ substituido o sin substituir, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi 25 C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, halo alcoxi C₁-C₈, por

- ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₆-C₁₀ por ejemplo, fenoxi, heterocicliloxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo alcoxi C₁-C₈ substituido o sin substituir, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi,
- 5 amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, alquilsulfonilo C₁-C₈, por ejemplo, metilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carbamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonil o
- 10 morfolinocarbonilo, sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoi o dimetilsulfamoi; preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, 1-metil-4-piperidiniloxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, en particular hidrógeno;
- 15 (c) R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo o etilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, 2-pirrolidonilo
- 20 o S,S-dioxoisotiazolidinilo, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, amino substituido, por ejemplo, acetilamino, acetyl-metil-amino, benzoilamino, metilsulfonilamino o fenilsulfonilamino, alquilsulfonilo C₁-C₈, por ejemplo, metilsulfonilo, propil-sulfonilo, ciclohexil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, arilsulfonilo C₆-C₁₀, por ejemplo, fenilsulfonilo,
- 25 halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carboxi, carbamoilo substituido

41
39

- o sin substituir, por ejemplo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etil-amino-carbonilo o dimetilcarbamoilo, sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo, isopropilsulfamoilo, isobutilsulfamoilo, ciclopropilmetil-sulfamoilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo o morfolinosulfonil dimetil-sulfamoilo, etil-sulfamolio, 1-etil-propil-sulfamoilo, ciclopentil-sulfamoilo, ciclobutil-sulfamoilo; preferentemente sulfamoilo, metilsulfamolio o propilsulfamoilo;
- (d) cada par de substituyentes adyacentes R^0 y R^1 , o R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 son $-CH_2-NH-CO-$, $-CH_2-CH_2-NH-CO-$, $-CH_2-CO-NH-$, $-CH_2-CH_2-CO-NH-$, $-CH_2-NH-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-NH-SO_2-$, $-CH_2-SO_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-O-CH_2-O-$, o $-O-CF_2-O-$, y tales pares en donde hidrógeno en NH se reemplaza por alquilo C_1-C_8 ; preferentemente el par de substituyentes adyacentes R^0 y R^1 , o R^1 y R^2 siendo $-O-CH_2-O-$, y el par de substituyentes adyacentes R^2 y R^3 siendo $-CH_2-NH-CO-$ o $-CH_2-NH-SO_2-$.
- (e) R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo; preferentemente hidrógeno;
- (f) R^5 es hidrógeno; alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo o etilo, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, ciano o nitro; preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, cloro, bromo, trifluorometil o nitro; en particular cloro o bromo;
- (g) R^6 es hidrógeno;
- (h) cada uno de R^7 y R^8 independientemente es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, hidroxialquilo C_1-C_8 , por

42
40

ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, alquilcarbonilo C₁-C₈, por
ejemplo metilcarbonilo, aminoalcoxi, por ejemplo dietilaminoetoxi,
haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₆-C₁₀ substituido
o sin substituir, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 o
5 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2
heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino,
piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo,
metoxi, etoxi o isopropoxi, halo alcoxi C₁-C₈, por ejemplo,
trifluorometoxi, ariloxi C₆-C₁₀, por ejemplo, fenoxi, heterocicilloxi
10 substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi,
heterociclilo alcoxi C₁-C₈ substituido o sin substituir, por ejemplo, 2-
(1-imidazolil) etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino
substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o
acetilamino, alquilsulfonilo C₁-C₈, por ejemplo, metilsulfonilo,
15 heterociclosulfonilo, por ejemplo piperazinilsulfonilo,
heterociclocarbonilo, por ejemplo, metilpiperazinilcarbonilo, ciano,
halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carbamoilo substituido o sin
substituir, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo,
piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo,
20 sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo,
metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo; preferentemente hidrógeno,
metilo, isopropilo, trifluorometilo, fenilo, metoxifenilo, piperidino,
piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, isopropoxi,
fenoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi,
25 dimetilamino, fluoro, morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo,

piperazinocarbonilo o ciclohexilcarbamoilo;

- (i) R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₆-C₁₀, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o sin sustituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, heterocicliloalquilo, por ejemplo, metilpiperazinoetilo, heterociclilocarbonilo, por ejemplo, piperazinocarbonilo, heterociclilo alquiloamino C₁-C₈, por ejemplo, piridiletíl(metil)amino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, haloalcoxi C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₆-C₁₀, por ejemplo, fenoxi, heterocicliloxi sustituido o sin sustituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo alcoxi C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino sustituido o sin sustituir, por ejemplo, metilamino o dimetilamino, alquilamino C₁-C₈-alquilamino C₁-C₈, por ejemplo, dimetilamino-propilamino, alquilsulfonilo C₁-C₈, por ejemplo, metilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carbamoilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, sulfamoilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo, ciano, o nitro; preferentemente hidrógeno, metilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, 1-

metil-4-piperidiloxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-(N-metilpiperazino)-propoxi, metilamino, fluoro, cloro, sulfamoilo o nitro;

(j) R^{10} es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o butilo, hidroxil, ciano, hidroxialquilo C_1-C_8 , por ejemplo, hidroxietilo o

5 hidroxibutilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi o etoxi, cicloalquiloalcoxi, ariloxi, haloalcoxi C_1-C_8 , heterocicloalcoxi substituido o sin substituir C_1-C_8 , por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino o dimetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o

10 cloro; carboxi, carbamoilo, o sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo; preferentemente metilo, butilo, metoxi, etoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, metilamino, dimetilamino o fluoro; y

(k) cada par de substituyentes adyacentes R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 o R^9 y R^{10} , son -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂C(CH₃)₂O-, -CH=C(CH₃)O-, -OCH₂CH₂O-, -(Morfolinopropil) N-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH₂-O-, o -O-CF₂-O-; preferentemente el par de substituyentes adyacentes R^7 y R^8 o R^8 y R^9 siendo -O-CH₂-O- o el par de

20 substituyentes adyacentes R^9 y R^{10} siendo -NH-CH=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -O-CF₂-O-.

(l) o R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son etoxi, etilo, propilo, metilo, t-butilo, trifluorometilo, nitrilo, ciclobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metoxi, isobutiloxi, t-butiloxi, isopropiloxi, metil-amino-carbonilo, ciclopropil-

25 metoxi, dimetilamino-propil-amino, metoxi-etoxi, -XR₁₁, -C(O)R₁₁ y -

OXR₁₁; en donde X es un enlace, metileno o etileno; R₁₁ se selecciona de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, azepanil y 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilo; en donde R₁₁ es opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, isopropilo, acetilo, acetil-metil-amino, 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino, etil-metil-amino-etoxi, dietil-amino-etoxi, amino-carbonilo, etilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, piperidinilo opcionalmente substituido con metilo o etilo, morfolino, dimetilamino, dimetilamino-propil-amino, metil-amino y etil-amino.

10 Más preferidos son los siguientes significados, independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación:

(a') cada uno de R⁰ o R² independientemente es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, heterocicliloxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo alcoxi C₁-C₈ substituido o sin substituir, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro; preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino o 1-metil-4-piperidiloxi, en particular hidrógeno;

(b') R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, heterociclioxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, substituido o sin substituir heterociclilo alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro; preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, 1-metil-4-piperidiniloxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, en particular hidrógeno;

(c') R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo o etilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, 2-pirrolidonilo o S,S-dioxoisotiazolidinilo, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi, amino substituido, por ejemplo, acetilamino, acetyl-metil-amino, benzoilamino, metilsulfonilamino o fenilsulfonilamino, alquilsulfonilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilsulfonilo, arilsulfonilo C_6-C_{10} , por ejemplo, fenilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carboxi, carbamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, carbamoilo, metilcarbamoilo o dimetilcarbamoilo, sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo,

- isopropilsulfamoilo, isobutilsulfamoilo, ciclopropilmetil-sulfamoilo, 2,2, 2-trifluoroetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo o morfolinosulfonilo; preferentemente sulfamoilo, metilsulfamoilo o propilsulfamoilo;
- (d') cada par de substituyentes adyacentes R^0 y R^1 , o R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 son $-CH_2-NH-CO-$, $-CH_2-NH-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-O-CH_2-O-$, o $-O-CF_2-O-$, y tales pares en donde hidrógeno en NH se reemplaza por alquilo C_1-C_8 ; preferentemente el par de substituyentes adyacentes R^0 y R^1 , o R^1 y R^2 siendo $-O-CH_2-O-$, y el par de substituyentes adyacentes R^2 y R^3 siendo $-CH_2-NH-CO-$ o $-CH_2-NH-SO_2-$.
- 10 (e') R^4 es hidrógeno;
- (f') R^5 es hidrógeno, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, o nitro; preferentemente hidrógeno, cloro, bromo, trifluorometilo o nitro; en particular cloro o bromo;
- (g') R^6 es hidrógeno;
- 15 (h') cada uno de R^7 y R^8 independientemente es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, arilo C_6-C_{10} substituido o sin substituir, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos
- 20 seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, heterocicliloxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo alcoxi C_1-C_8 substituido o sin substituir, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o
- 25 2-morfolinoetoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo,

metilamino, dimetilamino o acetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carbamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamollo; preferentemente hidrógeno, metilo, isopropilo, trifluorometilo, fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, isopropoxi, fenoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, dimetilamino, fluoro, morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo o ciclohexilcarbamoilo;

(i') R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₅-C₁₀, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, halo alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₅-C₁₀, por ejemplo, fenoxi, heterocicliloxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo alcoxi C₁-C₈, substituido o sin substituir, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino o dimetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamollo, o nitro;

preferentemente hidrógeno, metilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, 1-metil-4-piperidiloxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-(N-metilpiperazino)-propoxi, metilamino, fluoro, cloro, sulfamoilo o nitro;

5 (j') R¹⁰ es alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o butilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi o etoxi, substituido o sin substituir heterociclilo alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino o dimetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o

10 cloro; preferentemente metilo, butilo, metoxi, etoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, metilamino, dimetilamino o fluoro; y

(k') cada par de substituyentes adyacentes R⁷ y R⁸, o R⁸ y R⁹ o R⁹ y R¹⁰, son -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-, o -O-CF₂-O-;

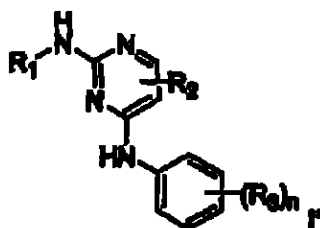
15 preferentemente el par de substituyentes adyacentes R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹ siendo -O-CH₂-O- o el par de substituyentes adyacentes R⁹ y R¹⁰ siendo -NH-CH=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -O-CF₂-O-.

Más preferidos como compuestos de la fórmula I son

20 aquéllos en donde los substituyentes tienen el significado dado en los Ejemplos.

En otra modalidad de la invención, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I' con la condición de que esto no incluye ninguno de los compuestos de los ejemplos 1 a 52

25 inclusive.



5

en los cuales:

n' se selecciona de 1, 2 y 3;

R'1, se selecciona de arilo C6-10, heteroarilo C5-10, cicloalquilo C3-12 y heterocicloalquilo C3-C10; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R'1, es opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxi-alquilo C1-6-substituido, halo-alquilo C1-6-substituido, halo- alcoxi C1-6 -substituido, -C(O)NR'5R'6, -S(O)0-2NR'5R'6, -S(O)0-2R'6, -C(O)R'4, -OXR'4, -NR'5XNR'6R', -OXNR'6R'6, -
15 OXOR'6 y -XR'4;

en donde X' es un enlace o alquileno C1-6; R'5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C1-6; R'6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C1-6 y cicloalquilo C3-2 alquilo C1-4; y R'4 es independientemente seleccionados de arilo C6-10, heteroarilo C6-10, cicloalquilo C3-12 y
20 heterocicloalquilo C3-10;

y cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R'4 es opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C1-6, heterocicloalquilo C3-10-alquilo C0-4 opcionalmente substituido con alquilo C1-6, -C(O)NR'5R'6, -XNR'6R'6, -
25 NR'5XNR'6R'6 y -NR'6C(O)R'6; en donde X es un enlace o alquileno C1-

81
49

R'_6 y R'_8 son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R'_2 se selecciona de hidrógeno y halo, ciano, alquilo C_{1-6} , halo- alquilo C_{1-6} -substituido;

5 R'_3 se selecciona de halo, $-S(O)_{0-2}NR'_6R'_8$, $-S(O)_{0-2}R'_8$, $-NR'_6S(O)_{0-2}R'_8$, $-C(O)NR'_6R'_8$, $-C(O)R'_8$ y $-C(O)OR'_8$; en donde R'_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R'_8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-12} ;

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos,
10 isómeros y profármacos de los mismos.

Preferentemente un compuesto de la fórmula I' en la cual:

n' se selecciona de 1 y 2;

R'_1 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{6-10} ; en donde cualquier arilo o heteroarilo de R'_1 es opcionalmente substituido por 1 a 3
15 radicales independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-C(O)NR'_5R'_8$, $-OX'R'_4$, $-C(O)R'_4$, $-NR'_6X'NR'_6R'_8$, $-OX'NR'_6R'_8$, $-OX'OR'_6$ y $-X'R'_4$; en donde X' es un enlace o alquileno C_{1-6} ; R'_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; R'_8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-12} -alquilo C_{1-4} ; y R'_4 es
20 heterocicloalquilo C_{3-10} opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} -substituido, heterocicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{0-4} opcionalmente substituido con alquilo C_{1-6} , $-C(O)NR'_6R'_8$, $-X'NR'_6R'_8$, $-NR'_6X'NR'_6R'_8$ y $-NR'_6C(O)R'_8$; en donde X' es un enlace o alquileno C_{1-6} ; R'_5 y R'_8 son
25 independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

820

R'_2 se selecciona de hidrógeno y halo;

R'_3 se selecciona de halo, $-S(O)_{0-2}NR'_5R'_6$, $-S(O)_{0-2}R'_6$, $-NR'_5S(O)_{0-2}R'_6$, $-C(O)NR'_5R'_6$ y $-C(O)OR'_6$; en donde R'_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R'_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}

5 y cicloalquilo C_{3-12} .

Más preferentemente un compuesto de la fórmula I' en la cual R'_1 , se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazolilo y pirimidinilo; en donde cualquier arilo o heteroarilo de R'_1 , es opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de
10 etoxi, etilo, propilo, metilo, t-butilo, trifluorometilo, nitrilo, ciclobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metoxi, isobutiloxi, t-butiloxi, isopropiloxi, metil-amino-carbonilo, ciclopropil-metoxi, dimetilamino-propil-amino, metoxi-etoxi, $-X'R'_4$, $-C(O)R'_4$ y $-OX'R'_4$; en donde X' es un enlace, metileno o etileno; R'_4 se selecciona de piperazinilo,
15 piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, azepanilo y 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilo; en donde R'_4 es opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, isopropilo, acetilo, acetil-metil-amino, 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino, etil-metil-amino-etoxi, dietil-amino-etoxi, amino-carbonilo, etilo, 2-oxo-
20 pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, piperidinilo opcionalmente substituido con metilo o etilo, morfolino, dimetilamino, dimetilamino-propil-amino, metil-amino y etil-amino.

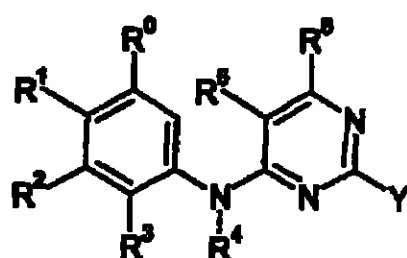
Aún más preferentemente un compuesto de la fórmula I' en la cual R'_2 se selecciona de hidrógeno y halo; y R'_3 se selecciona
25 de halo, dimetil-sulfamoilo, isobutil-sulfamoilo, metil-sulfamoilo, etil-

sulfamoilo, propil-sulfonilo, etil-amino-carbonilo, 1-etil-propil-sulfamoilo, ciclopentil-sulfamoilo, isopropil-sulfamoilo, ciclohexil-sulfonilo, ciclopropil-metil-sulfamoilo, ciclobutil-sulfamoilo, isopropil-sulfonilo.

5 Más preferentemente un compuesto del ejemplo 53

En aún una modalidad adicional de la invención, la presente invención también proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula 1, comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula II

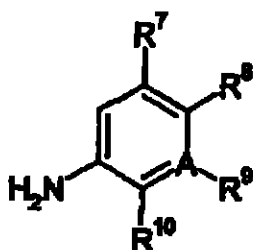
10



(II)

15 en donde R⁰, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son como se definen arriba, y Y es un grupo de salida, preferentemente halógeno tal como bromuro, yodo, o en particular cloruro;
con un compuesto de la fórmula III

20



(III)

en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen arriba;

25 y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I, en donde los

SVSA

substituyentes tienen el significado como se define arriba, en otro compuesto de la fórmula I como se define; y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o como una sal, y, cuando se requiere, convertir el compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre en la sal deseada, o una sal obtenida en la forma libre.

La reacción puede llevarse a cabo en una manera conocida per se, las condiciones de reacción siendo dependientes especialmente de la reactividad del grupo saliente Y y la reactividad del grupo amino en la anilina de la fórmula III, usualmente en la presencia de un solvente adecuado o diluyente o de una mezcla de los mismos y, si es necesario, en la presencia de un ácido o una base, con enfriamiento o, preferentemente, con calentamiento, por ejemplo, en un rango de temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente +150°C, especialmente aproximadamente de 0°C a +100°C, preferentemente de temperatura ambiente (aprox.. +20°C) a +80°C, en un envase de reacción abierto o cerrado y/o en la atmósfera de un gas inerte, por ejemplo nitrógeno. Alternativamente, la reacción puede proceder en la presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, paladio di-bencil-acetona), en la presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio) y en la presencia de un facilitador de reacción adecuado (por ejemplo, xantfos).

Si uno o más de otros grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxí o amino, son o necesitan protegerse en un compuesto de la fórmula II o III, debido a que no deben tomar parte en la reacción, estos son tales grupos como se utilizan usualmente en la

síntesis de compuestos de péptido, cefalosporinas y penicilinas, así como también derivados de ácido nucleico y azúcares.

Los grupos protectores pueden ya estar presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales referidos contra reacciones secundarias indeseadas, tal como reacción de sustitución o solvolisis. Es una característica de grupos protectores aquella de que ellos permiten fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, al retiro, típicamente por solvolisis, reducción, fotólisis o también por actividad de enzima, por ejemplo, bajo condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista conoce, o puede establecer fácilmente, que grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas en la presente anteriormente.

La sales de un compuesto de la fórmula I con un grupo formador de sal pueden prepararse en una manera conocida per se. Las sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula I de esta manera pueden obtenerse por el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio de anión adecuado.

Las sales pueden convertirse usualmente en compuestos en forma libre, por ejemplo, al tratar con agentes básicos adecuados, por ejemplo, con carbonatos de metal alcali, hidrogencarbonatos de metal alcali, o hidróxidos de metal alcali, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de diastereómeros, pueden separarse en sus isómeros correspondientes

56
54

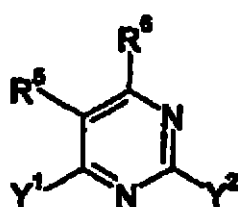
en una manera conocida por se por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas por ejemplo pueden separarse en diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de solvente, y procedimientos
5 similares. Esta separación puede tener lugar ya sea al nivel de un compuesto inicial o en un compuesto de la fórmula I por sí mismo. Los enantiómeros pueden separarse a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo, por formación de sal con un ácido quiral puro de enantiómero, o por medio de cromatografía, por
10 ejemplo por HPLC, utilizando substratos cromatográficos con ligandos quirales.

Debe enfatizarse que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tener lugar al nivel de compuestos intermediarios apropiados.

15 Los compuestos de la fórmula I, incluyendo sus sales, también se obtienen en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo, el solvente utilizado para cristalización (presente como solvatos).

El compuesto de la fórmula II utilizado como materiales
20 iniciales puede obtenerse al reaccionar un compuesto de la fórmula IV

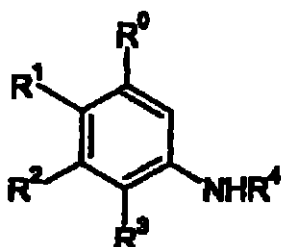
54
50



(IV)

5

con un compuesto de la fórmula V



(V)

10

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen arriba, y Y¹ y Y² son grupos salientes idénticos o diferentes como se define arriba para Y. Las condiciones de reacción son aquellas mencionadas arriba para la reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

15

Los compuestos de la fórmula IV y V son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables muestran propiedades farmacológicas valiables cuando se prueban *in vitro* en análisis de quinasa libre de célula y en análisis celulares, y por lo tanto son útiles como farmacéuticos. En particular los compuestos de la Invención son inhibidores de la Quinasa de Adhesión Focal, y son útiles como farmacéuticos para tratar las condiciones causadas por el mal funcionamiento de cascadas de señal relacionadas con Quinasa de

20

25

Adhesión Focal, en particular tumores como se describe en la presente a continuación.

Para Quinasa de Adhesión Focal (FAK) es una enzima clave en la cascada de señal exterior mediada por integrina (D. Schlaepfer et al., Prog Biophys Mol Biol 1999,71, 435-478).

La inhibición de señalización FAK endógena resulta en motilidad reducida y en algunos casos induce la muerte celular. Por el otro lado, el aumentar la señalización FAK por expresión endógena incrementa la motilidad celular y transmite una señal de supervivencia celular de ECM. Además FAK se sobreexpresa en cánceres invasivos y epitelial metastático, mesenquima, tiroidal y prostático. Consecuentemente, un inhibidor de FAK es probablemente un fármaco para crecimiento anti-tumor y metástasis. Los compuestos de la invención de esta manera se indican, por ejemplo, para prevenir y/o tratar un vertebrado y más particularmente un mamífero, afectado por una enfermedad neoplásica, en particular tumor de mama, cáncer del Intestino (colón o recto), cáncer estomacal y cáncer del ovario y próstata, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de hígado, melanoma, tumor de vejiga y cáncer de cabeza y cuello.

La relación entre la Inhibición FAK e inmunosistema se describe por ejemplo, en por ejemplo, en G. A. van Seventer et al., Eur. J. Immunol. 2001,31, 1417-1427. Por lo tanto, los compuestos de la invención son, por ejemplo, útiles para prevenir y/o tratar un vertebrado y más particularmente un mamífero, afectado por

57

desórdenes del sistema inmune, enfermedades o desórdenes mediados por linfocitos T, linfocitos B, células germinales y/o eosinófilos, por ejemplo, rechazo agudo o crónico de órgano o tejido allo- o xenoinjertos, aterosclerosis, oclusión vascular debido a lesión vascular tales como angioplastia, restenosis, hipertensión, falla 5 cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad CNS, tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA, ataque séptico o síndrome de distensión respiratorio adulto, isquemia/lesión de 10 perfusión, por ejemplo, infarto al miocardio, ataque, isquemia de gota, falla renal o ataque hemorrágico, o ataque traumático. El agente de la invención también es útil en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o desórdenes inflamatorios crónicos o agudos o enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, 15 osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes (tipo I y tipo II) y los desórdenes asociados con los mismos, enfermedades respiratorias tales como asma o lesión inflamatoria del hígado, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de desórdenes 20 inmunológicamente deseados o enfermedades, enfermedades de la piel hiperproliferativas e inflamatorias (tales como soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgico, dermatitis de contacto irritante y además dermatitis de eczema, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias del ojo, por ejemplo, síndrome de 25 Sjogren, queratoconjuntivitis o uveítis, enfermedad del intestino

inflamatorio, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

Los compuestos de la invención son activos en un sistema de análisis FAK como se describe en los Ejemplos, y muestran una inhibición IC_{50} en el rango de 1 nM a 100 nM. Particularmente activos son los compuestos de los Ejemplos No. 3-12 y No. 3-17 descritos en la presente a continuación mostrando valores IC_{50} en el rango de 1 a 5 nM.

Algunos de los compuestos de la invención muestran también la actividad de inhibición de quinasa tirosina de proteína ZAP-70 (proteína asociada con cadena zeta 70 kD). La interacción de quinasa tirosina de proteína ZAP-70 de los agentes de la invención puede demostrarse por su habilidad para prevenir la fosforilación de, por ejemplo, LAT-11 (enlazador para activación de la célula T) por quinasa tirosina de proteína ZAP-70 humana en solución acuosa como se describe en los Ejemplos. Los compuestos de la invención son también, de esta manera, indicados para la prevención o tratamiento de desórdenes o enfermedades donde la inhibición de ZAP-70 juega un papel.

Los compuestos de la invención son activos en un sistema de análisis ZAP-70 como se describe en los Ejemplos, y muestran una inhibición IC_{50} en el rango de 1 μ M a 10 μ M, por ejemplo, los compuestos del Ejemplo No. 2 y No. 3-2 descritos en la presente a continuación.

Los compuestos de la presente invención también son buenos inhibidores de IGF-1R (receptor 1 del factor de crecimiento

84

similar a insulina) y por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por IGF-1R, por ejemplo, tales enfermedades incluyen enfermedades proliferativas, tales como tumores, como por ejemplo, tumores de mama, renal, próstata, colorectal, tiroidal, 5 ovárico, páncreas, neurolal, pulmonar, uterino y gastrointestinal así como también osteosarcomas y melanomas. La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de actividad de quinasa tirosina IGF-1R puede demostrarse utilizando una "ELISA de Captura" celular. En este análisis la actividad de los compuestos de la 10 invención contra el factor I de crecimiento similar a insulina (IGF-I) indujo autofosforilación de IGF-1R se determina.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables muestran propiedades farmacológicas valiables cuando se prueban *in vitro* en análisis de quinasa libre de 15 célula y en análisis celulares, y por lo tanto son útiles como farmacéuticos. En particular, los compuestos de la invención son inhibidores de Quinasa de linfoma anaplástico (ALK) y son útiles como farmacéuticos para tratar condiciones causadas por un mal funcionamiento de cascadas de señal conectadas con Quinasa de 20 linfoma anaplástico, en tumores particulares como se describe en la presente a continuación.

La señalización mediada por ALK podría jugar un papel en el desarrollo y/o progresión de un número de tumores sólidos comunes (Pulford, K. , et al., J. Cell. Physiol. 2004 Jun; 199 (3): 330- 25 58). Los compuestos de la presente invención también muestran

poderosa inhibición de la actividad de quinasa tirosina de quinasa de linfoma anaplástico (ALK) y sus proteínas de fusión, particularmente la proteína de fusión de NPM-ALK. Esta quinasa de tirosina de proteína resulta de una fusión de gen de nucleofosmina (NPM) y la

5 quinasa de linfoma anaplástico (ALK), volviendo independiente la actividad de quinasa de tirosina de proteína de ligando ALK. NPM-ALK juega un papel clave en la transmisión de señal en un número de células hematopoyéticas y otras humanas conduciendo a enfermedades neoplásicas y hematológicas, por ejemplo en linfoma

10 de célula grande anaplástica (ALCL) y linfomas de no Hodgkin's (NHL), específicamente en ALK+ NHL o Alcomas, en tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT) y neuroblastomas. (Duyster J et al. 2001 Oncogene 20,5623-5637). NPM-ALK se ha mostrado que es un oncogén potente *in vitro*, siendo capaz de transformar varias

15 estirpes de célula y células hematopoyéticas primarias. Además, las células de médula ósea transducidas NPM-ALK son capaces de inducir una enfermedad similar al linfoma después del trasplante en ratones receptores irradiados. Las trayectorias de señalización activadas por NPM-ALK incluyen trayectorias ras, PLC y P13K y, en

20 adición, STAT5 se ha mostrado que se fosforila por NPM-ALK. En adición a NPM-ALK, otras fusiones de gen se han identificado en enfermedades neoplásicas y hematológicas; principalmente TPM3-ALK (una fusión de tropomiosina no muscular 3 con ALK). Además, la proteína de fusión ALK CLTC-ALK, se asocia con enfermedades que

25 incluyen célula T clásica o ALCL nulo, ALK+ DLBCL y tumores

miofibroblásticos inflamatorios. CLTCL-ALK también se piensa que juega un papel en la patogénesis de linfomas de célula B grande.

Además, la proteína de fusión ALK CLTC-ALK se asocia con enfermedades que incluyen célula T clásica o ALCL nulo, ALK⁺ DLBCL y tumores miofibroblásticos inflamatorios. CLTCL-ALK también se piensa que juega un papel en la patogénesis de linfomas de célula B grande. Las actividades aberrantes de ALK se incluye en el desarrollo de tumores cerebrales y sobreexpresión de ALK se ha reportado en neuroblastomas y varias estirpes de célula derivadas de tejido neuronal. La señalización mediada por ALK podría jugar un papel en el desarrollo y/o progresión de un número de tumores sólidos comunes (Pulford, K. , et al., J. Cell. Physiol. 2004 Jun; 199 (3): 330-58).

La inhibición de actividad de quinasa de tirosina ALK puede demostrarse utilizando métodos conocidos, por ejemplo, utilizando el dominio de quinasa recombinante de ALK en analogía al análisis de quinasa VEGF-R descrito en J. Wood et al. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). Los análisis de enzima *in vitro* utilizando la quinasa de tirosina de proteína GST-ALK se realizan en placas de 96 cavidades como un análisis de unión de filtro en 20 mM Tris-HCl, pH ≈ 7.5, 3 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.1 µCi/análisis (=30 µl) [γ-³³P]-ATP, 2 µM ATP, 3 µg/ml poly (Glu, Tyr 4:1) Polý-EY (Sigma P-0275), 1 % DMSO, 25 ng enzima ALK. Los análisis se incuban por 10 min a temperatura ambiente. Las reacciones se terminan al agregar 50 µl de 125 mM EDTA, y la mezcla de reacción se transfiere en una

placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA, USA), previamente húmeda con metanol, y rehidratada por 5 min con H₂O. Después del enjuague (0.5 % H₃PO₄), las placas se cuentan en un contador de muestra de líquido. Los valores IC₅₀ se calculan por análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición. En comparación con el control sin inhibidor, los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad de enzima por 50% (IC₅₀), por ejemplo, en una concentración de desde 0.001 a 0.5 µM, especialmente de 0.01 a 0.1 µM.

Los compuestos de la fórmula I inhiben potencialmente el crecimiento de NPM-ALK humano que sobreexpresa las células BaF3 de murino (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania). La expresión de NPM-ALK se logra al transfectar la estirpe de célula BaF3 con un vector de expresión pCIneoTM (Promega Corp., Madison WI, USA) codificando NPM-ALK y selección subsiguiente de células resistentes a G418. las células BaF3 no transfectadas dependen de IL-3 para supervivencia celular. En contraste NPM-ALK expresando células BaF3 (nombradas BaF3-NPM-ALK de aquí en adelante) puede proliferar en la ausencia de IL-3 debido a que obtienen señal proliferativa a través de la quinasa NPM-ALK. Los inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK por lo tanto eliminan la señal de crecimiento y resulta en actividad antiproliferativa. La actividad antiproliferativa de inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK puede, sin embargo, superarse por la adición de IL-3 que proporciona señales de crecimiento a través de

63

un mecanismo independiente de NPM-ALK. [Para un sistema celular análogo utilizando quinasa FLT3 ver E Weisberg et al. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)]. La actividad inhibidora de los compuestos de la fórmula I se determina, brevemente, como sigue: células BaF3-NPM-
5 ALK (15,000/cavidad de placa de microconcentración) se transfieren a placas de microconcentración de 96 cavidades. Los compuestos prueba [disueltos en sulfóxido de dimetilo (DMSO)] se agregan en una serie de concentraciones (series de dilución) en tal manera que la concentración final de DMSO no es mayor a 1 % (v/v). Después de la
10 adición, las placas se incuban por dos días durante los cuales los cultivos de control sin compuesto de prueba son capaces de experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se mide por medio de coloración Yopro™ [T Idziorek et al. J. Immunol. Methods; 185: 249-258 (1995)] : 25 µl de
15 regulador lisis consistiendo de 20 mM de citrato de sodio, pH 4.0, 26.8 mM cloruro de sodio, 0.4 % NP40, 20 mM EDTA y 20 mM se agrega a cada cavidad. La lisis celular se completa dentro de 60 min a temperatura ambiente y cantidad total de Yopro unido a ADN se determina por medición utilizando lector de 96 cavidades Cytofluor II
20 (PerSeptive Biosystems) con los siguientes establecimientos: Excitación (nm) 485/20 y Emisión (nm) 530/25. Los valores IC₅₀ se determinan por un sistema auxiliado por computadora utilizando la fórmula:

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

25

66
64

El valor IC_{50} en aquellos experimentos se da como la concentración del compuesto prueba en cuestión que resulta en un conteo celular que es 50% inferior a aquel obtenido utilizando el control sin inhibidor. Los compuestos de la fórmula I muestran actividad inhibidora con un IC_{50} en el rango de aproximadamente 0.01 a 1 μ M.

La acción antiproliferativa de los compuestos de la fórmula I también puede determinarse en la estirpe de célula de linfoma KARPAS-299 de humano (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germcualquier) [descrito en WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002)] utilizando la misma metodología descrita arriba para la estirpe de célula BaF3-NPM-ALK. Los compuestos de la fórmula I muestran actividad inhibidora con un IC_{50} en el rango de aproximadamente 0.01 a 1 μ M.

La acción de los compuestos de la fórmula I en autofosforilación de ALK puede determinarse en la estirpe de célula de linfoma KARPAS-299 de humano por medio de un inmunoblot como se describe en WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002). En que prueba los compuestos de la fórmula I muestran un IC_{50} de aproximadamente de 0.001 a 1 μ M.

Entre los compuestos de la fórmula I, 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida es un inhibidor ALK especialmente potente, en que este compuesto inhibe el crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK con un

IC₅₀ de 97 nM. Los compuestos específicamente preferidos adicionales que inhiben la actividad de quinasa de tirosina de quinasa de linfoma anaplástico (ALK) son los compuestos descritos en la presente a continuación en los ejemplos 7A y 7B, así como también 7-
5 2, 7-15, 19-5, 21-1, 26-3 y 28-5, respectivamente, todos de los cuales tienen un IC₅₀ dentro del rango de <0.5 a 200 nM.

Para los usos anteriores en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y desórdenes del sistema inmune, la dosificación requerida por supuesto variará dependiendo del modo de
10 administración, la condición particular a tratarse y el efecto deseado. En general, los resultados satisfactorios se indican para obtenerse sistémicamente en dosificaciones diarias de desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, humanos,
15 está en el rango desde aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2000 mg, convenientemente administrada, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces un día o en forma retardada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía convencional, en particular parenteralmente, por
20 ejemplo, en la forma de soluciones inyectables o suspensiones, entéricamente, preferentemente, oralmente, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas, tópicamente, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas comprendiendo un
25 compuesto de la invención en asociación con al menos un vehículo

66

farmacéutico aceptable o diluyen, pueden fabricarse en manera convencional al mezclar con un vehículo farmacéuticamente aceptable o diluyente. Las formas de dosificación unitarias para administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 mg a 5 aproximadamente 500 mg de sustancia activa. La administración tópica es, por ejemplo, a la piel. Una forma adicional de administración tópica es al ojo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en una manera conocida per se, por ejemplo, 10 por medio de procesos convencionales de mezclado, granulación, revestimiento, disolución o liofilización.

Se da preferencia al uso de soluciones del ingrediente activo, y también suspensiones o dispersiones, especialmente soluciones acuosas isotónicas, dispersiones o suspensiones que, por 15 ejemplo, en el caso de composiciones liofilizadas comprendiendo el ingrediente activo solo o junto con un vehículo, por ejemplo, manitol, pueden hacerse antes de uso. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo, conservadores, estabilizadores, agentes humectantes y/o 20 emulsificadores, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores y se preparan en una manera conocida per se, por ejemplo, por medio de procesos de disolución y liofilización convencionales. Dichas soluciones o suspensiones pueden comprender agentes crecientes de viscosidad, típicamente 25 carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextran,

polivinilpirrolidona, o gelatinas, o también solubilizadores, por ejemplo, Tween 80® (polioxietileno (20) sorbitan mono-oleato).

Las suspensiones en aceite comprenden como el componente de aceite, los aceites vegetales, sintéticos o semi-
 5 sintéticos comunes para propósitos de inyección. Con respecto a tales, la mención especial puede hacerse de ésteres de ácido graso líquidos que contienen como el componente ácido un ácido graso de cadena larga teniendo de 8 a 22, especialmente de 12 a 22, átomos de carbono, por ejemplo ácido láurico, ácido tridecílico, ácido
 10 mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo, ácido oleico, ácido eláldico, ácido erúcico, ácido brasídico o ácido linoléico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, β -caroteno o
 15 3,5-di-tert-butil-4-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ésteres de ácido graso tiene un máximo de 6 átomos de carbono y es un monovalente o polivalente, por ejemplo un alcohol mono-, di- o trivalente, por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o los isómeros de los mismos, pero especialmente glicol y glicerol.
 20 Como ésteres de ácido graso, por lo tanto, los siguientes se menciona: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (glicerol de polioxietileno), "Labrafil M 1944 CS" (glicéridos poliglicolizados sin saturar preparados por alcoholisis de aceite de grano apricot y consistiendo de glicéridos y
 25 éster de polietilenglicol), "Labrasol" (glicéridos poliglicolizados

20
60

saturados preparados por alcoholisis de TCM y consistiendo de glicéridos y éster de polietilenglicol, todos disponibles de Gattefossé, Francia), y/o "Migliol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados de longitud de cadena C₈ a C₁₂ de Hüls AG, Alemania), pero
5 especialmente aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendras, aceite de olivo, aceite de ricino, aceite sésamo, aceite de semilla de soya y más específicamente aceite de nuez.

La fabricación de preparaciones inyectables se lleva a
10 cabo usualmente bajo condiciones estériles, como es el llenado, por ejemplo, en ampollitas o frascos, y el sellado de contenedores.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse, por ejemplo, al combinar el ingrediente activo con uno o más vehículos sólidos, si se desea, granular una mezcla
15 resultante, y procesar la mezcla o gránulos, si se desea o sea necesario, por la inclusión de excipientes adicionales, para formar tabletas o núcleos de tabletas.

Los vehículos adecuados son especialmente rellenos, tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o
20 sorbitol, preparaciones de celulosa, y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o fosfato de hidrógeno de calcio, y también aglutinantes, tales como almidones, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o papa, metilcelulosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona,
25 y/o, si se desea, desintegradores, tales como los almidones arriba

21
89

mencionados, también almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona degradada, ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio. Los excipientes adicionales son especialmente acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol, o derivados de los mismos.

Los núcleos de tableta pueden proporcionarse con revestimientos adecuados, opcionalmente entéricos, a través del uso de, *inter alia*, soluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilen glicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de revestimientos en solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes, o, para la preparación de revestimiento entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como eftalato de acetilcelulosa o eftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Los tintes y pigmentos pueden agregarse a las tabletas o revestimientos de tableta, por ejemplo, para propósitos de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral también incluyen cápsulas duras consistiendo de gelatina, y también cápsulas selladas suaves consistiendo de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo, en la forma de gránulos, por ejemplo, en mezcla con rellenos, tales como almidón de maíz, aglutinantes, y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizadores. En cápsulas suaves, el ingrediente

activo se disuelve o suspende preferentemente en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o glicoles de polietileno líquido o ésteres de ácido graso de etileno o propilenglicol, al cual los estabilizadores y detergentes, por ejemplo, 5 del tipo éster de ácido graso de sorbitan de polietileno también pueden agregarse.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que consisten de una combinación del ingrediente activo y una base de supositorio. 10 Las bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcoholes más altos.

Para administración parenteral, las soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo, de una 15 sal soluble en agua, o suspensiones de inyección acuosa que contienen sustancias que incrementan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextran, y, si se desea, estabilizadores, son especialmente adecuados. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en la forma 20 de un liofilizato y puede hacerse en una solución antes de la administración parenteral por la adición de solventes adecuados.

Las soluciones tan como se utilizan, por ejemplo, para administración parenteral también pueden emplearse como soluciones de infusión. Los conservadores preferidos son, por ejemplo, 25 antioxidantes, tales como ácido ascórbico, o microbicidas, tales como

ácido ascórbico o ácido benzóico.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como el único ingrediente activo o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas o útiles en los regímenes de

5 inmunomodulación. Por ejemplo, los agentes de la invención pueden utilizarse de acuerdo con la invención en combinación con composiciones farmacéuticas efectivas en varias enfermedades como se describe arriba, por ejemplo, con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatina, vincristina,

10 vinblastina, etopósido, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib, o imatinib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimo o everolimo, corticoesteroides, por ejemplo, prednisona, ciclofosfamida,

15 azatiopreno, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, antimalarios, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetil, 15-deoxispergualina, anticuerpos monoclonales

Inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales a receptores de leucocito, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7,

20 CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, CTLA41g.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona:

25 (1) Un compuesto de la invención para su uso como un farmacéutico:

24
12

- (2) un compuesto de la invención para su uso como una 5-Cloro-N²-(2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil)-N⁴-(2-(propano-2-sulfonyl)-fenil)-pirimidina-2, 4-diamina, por ejemplo para usarse en cualquiera de las indicaciones particulares establecidas en la presente a continuación;
- (3) una composición farmacéutica, por ejemplo, para usarse en cualquiera de las indicaciones establecidas anteriormente, comprendiendo un compuesto de la invención como ingrediente activo junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables;
- (4) un método para el tratamiento de cualquier indicación particular establecida en la presente a continuación en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el mismo;
- (5) el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la cual la activación de FAK y/o ALK y/o ZAP-70 y/o IGF-I juega un papel o se implica, preferentemente ALK;
- (6) el método como se define arriba bajo (4) comprendiendo la co-administración, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y una o más sustancias de fármaco adicionales, dicha sustancia de fármaco adicional siendo útil en cualquiera de las indicaciones particulares como se establece anteriormente en la

presente.

(7) una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y una o más sustancias de fármaco adicionales, dicha sustancia de fármaco adicional siendo útil
5 en cualquiera de las indicaciones particulares establecidas anteriormente en la presente;

(8) uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de la quinasa de linfoma anaplástico;

10 (9) el uso de acuerdo a (8), en donde la enfermedad a tratarse se selecciona de linfoma, linfoma de célula grande anaplástico, linfomas no Hodgkin, tumores miofibroblásticos inflamatorios y neuroblastomas;

(10) el uso de acuerdo a (8) o (9), en donde el compuesto es 2-[5-
15 cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida o 5-Cloro-N²-(2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil)-N⁴-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, o cualquiera de los compuestos descritos en la presente anteriormente
20 en los ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos;

(11) un método para el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de la quinasa de linfoma anaplástico, especialmente una enfermedad seleccionada de linfoma de célula grande
25 anaplástica, linfomas de no Hodgkin, tumores miofibroblásticos

inflamatorios y neuroblastomas, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, especialmente 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida o 5-Cloro-N²-(2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil)-N⁴-(2-(propano-2-sulfonil)-fenil)-pirimidina-2,4-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Adicionalmente, un compuesto preferido de acuerdo a la presente invención que es útil como se utiliza en la presente descrito, es un compuesto mencionado específicamente en los ejemplos.

10 Los compuestos específicamente preferidos adicionales de acuerdo a la presente invención que son útiles ya sea como inhibidor FAK, como inhibidor ALK o para inhibición de ambos y los cuales pueden prepararse esencialmente de acuerdo a los métodos descritos en la presente anteriormente son los siguientes:

15 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida,

N²-(4-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-metoxi-fenil)-5-cloro-N⁴-(2-(propano-1-sulfonil)-fenil)-pirimidina-2,4-diamina,

2-[5-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-

20 4-ilamino)-N-isopropil-bencenosulfonamida,

2-[5-Bromo-2-(2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

2-[2-[5-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-2-metoxi-fenilamino]-5-bromo-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida,

25 N-[5-Bromo-2-(2,5-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-N-(4-morfolin-4-

- il-fenil)-metanosulfonamida,
 5-Bromo-N-4-(4-fluoro-fenil)-N²-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-
 pirimidina-2,4-diamina,
 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-
 5 ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 2-[5-Bromo-2-(5-fluoro-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-
 metil-bencenosulfonamida,
 2-[5-Cloro-2-(5-fluoro-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-
 isobutil-bencenosulfonamida, y.
 10 2-[5-Cloro-2-[2-metoxi-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)fenilamino]-
 pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 5-Cloro-N²-(2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-
 fenil)-N⁴-(2-(propano-2-sulfonil)-fenil)-pirimidina-2, 4-diamina.

La invención también proporciona un compuesto de la
 15 fórmula 2-[5-Cloro-2-[4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-
 pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-bencenosulfonamida.

La invención también proporciona un compuesto de la
 fórmula 5-Cloro-N²-(2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-
 1-il]-fenil)-N⁴-(2-(propano-2-sulfonil)-fenil)-pirimidina-2,4-diamina.

20 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención
 sin limitar la invención en su alcance.

Ejemplos

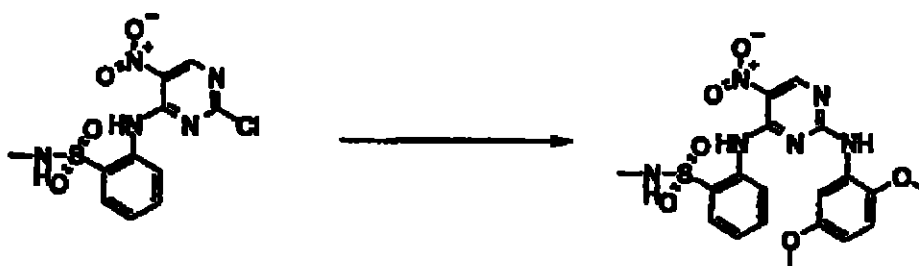
Abreviaciones

AcOH = ácido acético, ALK = quinasa de linfoma
 25 anaplástico, ATP = adenosina 5'-trifosfato, salmuera = solución de

cloruro de sodio saturada, BSA = albúmina de suero bovino, DIAD =
 azodicarboxilato de diisopropilo, DIPCDI = N,N'-
 diisopropilcarbodiimida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-
 dimetilformamida, DTT = 1,4-ditio-D,L-treitol, EDTA = ácido
 5 tetraacético de etileno diamina, Et = etilo, EtOAc = acetato de etilo,
 EtOH = etanol, Eu-PT66 = anticuerpo anti-fosfotirosina marcado
 W1024 de europio LANCE™ (Perkin Elmer), FAK = Quinasa de
 Adhesión Focal, FRET = transferencia de energía de resonancia de
 fluorescencia, HEPES = ácido N-2-hidroxietil-piperazina-N'-2-
 10 etanosulfónico, HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazola, Me = metilo, RT-
 PCR = reacción de cadena de polimerasa de transcripción inversa,
 SA-(SL) APC = Streptavidina conjugada con aloficocianina
 SuperLight™ (Perkin Elmer), subst. = sustituido, TBTU =
 tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilamonio,
 15 THF = tetrahidrofuran.

Ejemplo 1: 2-[2-(2,5-Dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-
 N-metil-bencenosulfonamida

20



A una solución de 2-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-
 N-metil-bencenosulfonamida (100 mg, 0.29 mmol) en EtOH (3 mL),
 25 2,5-dimetoxianilina (49 mg, 0.32 mmol) se agrega a temperatura

29

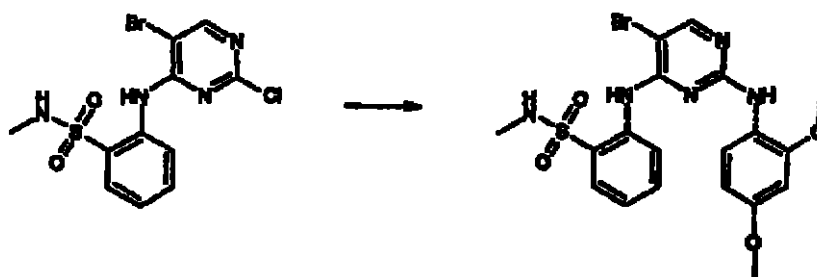
ambiente. La mezcla se calienta a 78°C por 5 h. El solvente se evapora, y la mezcla se purifica por HPLC de fase inversa para dar el producto del título en.

R_f = 0.47 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.36 (d, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.6 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.41 (br. s, 1H), 11.0 (s, 1H).

Preparación de 2-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida:

2,4-Dicloro-5-nitro-pirimidina (1.94 g, 10 mmol) y 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (1.86 g, 10 mmol) se disuelven en CHCl₃ (30 mL). La mezcla de reacción se calienta a 61°C por 2 h. El solvente se evapora y el residuo se enjuaga con éter para dar el producto del título. R_f = 0.5 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.67 (d, 3H), 4.6-4.7 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 11.2 (s, 1H).

Ejemplo 2: 2-[5-Bromo-2-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida



A una solución de 2-(5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-

N-metil-bencenosulfonamida (300 mg, 0.79 mmol), 2,4-dimetoxianilina (181.5 mg, 1.18 mmol) en etanol (3 mL), 1N ácido hidroclicrico (0.03 mL) se agrega y se agita bajo condici3n de reflujo por 5 horas. La mezcla de reacci3n se enfría a temperatura ambiente, vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se enjuaga sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica con cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título.

10 ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.95 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 7.22-7.32 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (d, 3H). Rf (n-hexano: acetato de etilo = 1:1): 0.31.

15 Preparaci3n de 2-(5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida

Una soluci3n de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (684 mg, 3.0 mmol) y 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (559 mg, 3.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) conteniendo carbonato de potasio (830 mg, 6.0 mmol) se agita a temperatura ambiente por 23 horas.

20 Cloruro de amonio acuoso saturado se agrega y la mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica con cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano-gradiente de acetato de etilo) para proporcionar el

25 compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo.

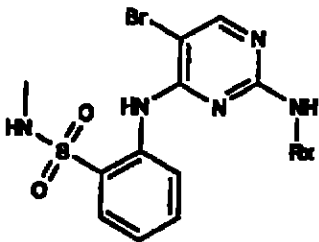
97
99

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.67 (d, 3H), 4.79 (q, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.52 (s, 1H). R_f (n-hexano: acetato de etilo = 10:3): 0.33.

Ejemplo 3:

5 Las siguientes sulfonamidas de 2-[5-bromo-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benceno-sulfonamidas se preparan de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:

10



15

20

25

Ejemplo No.	Rx	R _f (solvente) or MS	¹ H-NMR (400MHz), δ (ppm)
3-1		0.48 (n-hexano: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 2.64(d, 3H), 4.48-4.40(m, 1H), 6.78(d, 1H), 6.67(bs, 1H), 6.98(dd, 1H), 6.82(s, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.78(d, 1H), 7.87(dd, 1H), 8.28(s, 1H), 8.32(dd, 1H), 9.07(s, 1H)
3-2		0.56 (n-hexano: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 2.28(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.63(d, 3H), 4.53-4.48(m, 1H), 6.61(bs, 1H), 6.98(dd, 1H), 7.04(s, 1H), 7.18(ddd, 1H), 7.43(ddd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.19(s, 1H), 8.41(dd, 1H), 9.08(s, 1H)
3-3		0.38 (n-hexano: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 2.23(s, 3H), 2.62(d, 3H), 3.69(s, 3H), 4.53-4.44(m, 1H), 6.82(dd, 1H), 6.89(bs, 1H), 7.10(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.93(dd, 1H), 8.22(s, 1H), 8.44(dd, 1H), 9.09(s, 1H)
3-4		0.41 (n-hexano: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 2.32(s, 3H), 2.63(d, 3H), 4.46-4.44(m, 1H), 6.65(d, 1H), 6.91(d, 1H), 7.00(bs, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.99(dd, 1H), 8.25(s, 1H), 8.38(d, 1H), 9.00(bs, 1H)

28

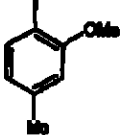
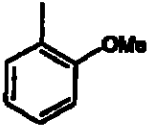
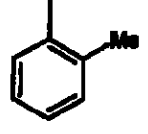
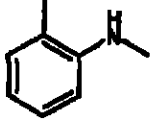
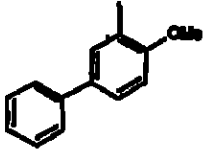
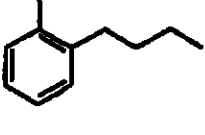
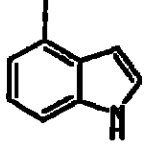
5

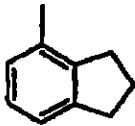
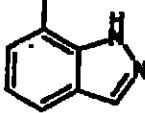
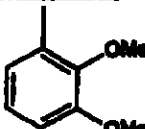
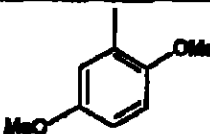
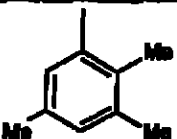
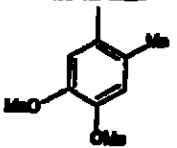
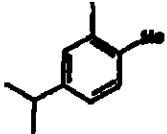
10

15

20

25

3-5		0.39 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 2.33(s, 3H), 2.63(d, 3H), 3.87(s, 3H), 4.46-4.44(m, 1H), 6.66(d, 1H), 6.71(s, 1H), 7.48(bs, 1H), 7.53-7.59(m, 1H), 7.87(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.44(d, 1H), 8.82(bs, 1H)
3-6		0.27 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 2.63(d, 3H), 3.90(s, 3H), 4.45-4.40(m, 1H), 6.80-6.88(m, 2H), 7.00-6.98(m, 1H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.45(dd, 1H), 7.50-7.50(m, 2H), 7.87(dd, 1H), 8.22(d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.43(d, 1H), 8.94(bs, 1H)
3-7		0.34 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 2.30(s, 3H), 2.63(d, 3H), 4.44-4.43(m, 1H), 6.68 (bs, 1H), 7.00-6.98(m, 1H), 7.23-7.17(m, 2H), 7.46-7.43(m, 1H), 7.76(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.40(d, 1H), 8.91(bs, 1H)
3-8		0.12 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 2.62(d, 3H), 2.81(s, 3H), 4.07-3.89(m, 1H), 4.82-4.48(m, 1H), 6.37(bs, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 7.12(dd, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 7.30-7.27(m, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.41(d, 1H), 9.18(bs, 1H)
3-9		0.28 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 2.62(d, 3H), 3.94(s, 3H), 4.46-4.43(m, 1H), 6.96-6.90 (m, 3H), 7.16-7.23(m, 1H), 7.31-7.24(m, 3H), 7.63(bs, 1H), 7.83-7.89(m, 1H), 8.26-8.23(m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.45(bs, 1H), 8.89(bs, 1H)
3-10		0.23 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 0.81(t, 3H), 1.37 (dd, 2H), 1.84-1.65 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 6.89 (bs, 1H), 7.23-7.10(m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.73 (d 1H), 7.92 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.36-8.46 (m, 1H), 9.09 (bs, 1H)
3-11		0.12 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 2.63 (d, 3H), 4.15-4.10 (m, 1H), 6.88 (bs, 1H), 7.31-7.10(m, 4H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.71(d 1H), 7.98 (d, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.03 (bs, 1H)

3-12		0.4 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 2.09 (dd, 2H), 2.83 (d, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 4.48-4.43 (m, 2H), 6.73 (bs, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.02 (bs, 1H)
3-13		0.33 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2.83 (d, 3H), 4.63-4.64 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 11.8-11.4 (m, 1H)
3-14		0.28 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 2.83 (d, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.47-4.41 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.95 (s, 1H)
3-15		0.30 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 2.83 (d, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.45-4.44 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.97 (dd, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.98 (s, 1H)
3-16		0.22 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 2.17 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.68 (d, 3H), 4.48-4.44 (m, 1H), 6.57 (bs, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.08 (s, 1H)
3-17		0.48 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2.22 (s, 3H), 2.63 (d, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.62-4.47 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.12 (s, 1H)
3-18		0.35 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 1.18 (d, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.82 (d, 3H), 2.77 (t, 1H), 4.48-4.48 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.02 (s, 1H)

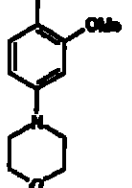
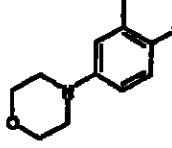
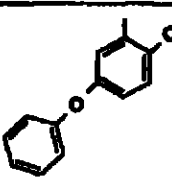
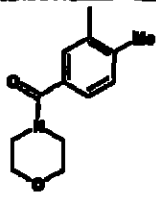
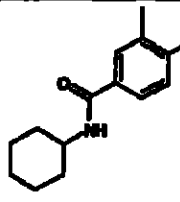
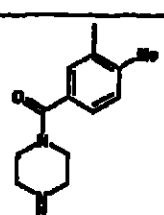
5

10

15

20

25

3-19		0.23 (n-hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 2.63(d, 3H), 3.13-3.10 (m, 4H), 3.87(s, 3H), 3.89-3.88(m, 4H), 4.97-4.93(m, 1H), 6.41(dd, 1H), 6.52(d, 1H), 7.24-7.22(m, 1H), 7.32(s, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.96(dd, 1H), 8.01(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.44(d, 1H), 8.98 (s, 1H)
3-20		0.36 (n-hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 2.22(s, 3H), 2.84(d, 3H), 3.00-3.297 (m, 4H), 3.78-3.74(m, 4H), 4.64-4.60(m, 1H), 6.94(d, 1H), 6.98(dd, 1H), 7.11(d, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.93(dd, 1H), 8.22(s, 1H), 8.42(d, 1H), 8.08 (s, 1H)
3-21			
3-22		0.27 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2.33(s, 3H), 2.88(d, 3H), 3.60-3.48(m, 6H), 4.53-4.49(m, 1H), 6.74(s, 1H), 7.11(d, 1H), 7.22- 7.18(m, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.00(d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.37(d, 1H), 9.13(s, 1H)
3-23		0.36 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1.24-1.08(m, 2H), 1.46-1.32(m, 2H), 1.76- 1.67(m, 2H), 1.98-1.90(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.84(d, 3H), 3.95-3.90(m, 1H), 4.46-4.47(m, 1H), 5.89- 5.80(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.15(dd, 1H), 7.48-7.31(m, 2H), 7.91(dd, 1H), 8.12(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.41(d, 1H), 8.18(s, 1H)
3-24		0.11 (AcOEt)	CDCl ₃ : 2.36(s, 3H), 2.71(s, 3H), 3.07-2.73(m, 2H), 3.86-3.31(m, 6H), 5.85(s, 1H), 7.10(d, 1H), 7.24- 7.19(m, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 7.69-7.59(m, 2H), 7.93(d, 1H), 8.08(s, 1H), 8.27-8.21(m, 1H), 8.29(s, 1H), 9.11(s, 1H)

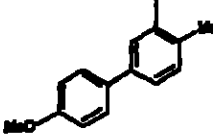
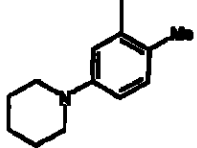
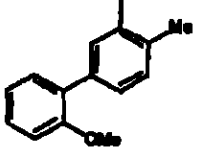
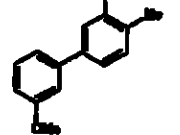
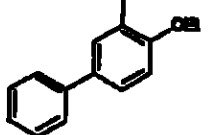
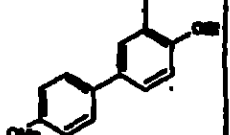
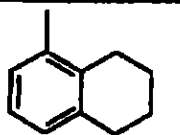
5

10

15

20

25

3-25		0.5 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 2.62(d, 3H), 2.62(s, 3H), 4.36-4.32(m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.87(d, 2H), 7.00-6.91(m, 2H), 7.00- 6.97(m, 2H), 7.35(dd, 2H), 7.86(dd, 1H), 7.98(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.04(s, 1H)
3-26		0.45 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 1.82-1.84(m, 6H), 2.13(s, 3H), 2.58(d, 3H), 3.01-2.87(m, 4H), 4.54-4.38(m, 1H), 6.59(s, 1H), 6.69-6.59(m, 1H), 7.02(d, 1H), 7.10-7.07(m, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.84(dd, 1H), 8.15(s, 1H), 8.34(d, 1H), 8.01(s, 1H)
3-27		0.48 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 2.32(s, 3H), 2.88(d, 3H), 3.75(s, 3H), 4.37- 4.44(m, 1H), 6.77-6.73(m, 1H), 6.89-6.82(m, 1H), 6.97-6.91(m, 2H), 6.98(d, 1H), 7.20(dd, 1H), 7.25- 7.24(m, 1H), 7.33-7.29(m, 1H)
3-28		0.35 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 2.34(s, 3H), 2.64(d, 3H), 3.81(s, 3H), 4.57- 4.50(m, 1H), 6.78(bs, 1H), 6.91-6.84(m, 4H), 7.04(d, 1H), 7.83(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.16(dd, 1H), 8.23(s, 1H), 8.00(s, 1H)
3-29		0.45 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 1.80(t, 3H), 2.62(d, 3H), 4.17(dd, 2H), 4.61- 4.44(m, 1H), 6.85-6.89(m, 2H), 6.94(d, 1H), 7.16(dd, 1H), 7.31-7.23(m, 5H), 7.67(s, 1H), 7.11(dd, 1H), 7.23(d, 2H), 7.85(s, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.28-8.23(m, 1H), 8.28(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.89(s, 1H)
3-30		0.45 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 1.48(t, 3H), 2.63(d, 3H), 3.88(s, 3H), 4.18(dd, 2H), 4.65-4.48(m, 1H), 6.81(dd, 1H), 6.85-6.81(m, 3H), 7.11(dd, 1H), 7.23(d, 2H), 7.85(s, 1H), 7.80- 7.88(m, 1H), 8.28-8.26(m, 1H), 8.27(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.90(s, 1H)
3-31		0.29 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	¹ H-NMR: (CDCl ₃) 1.83-1.72 (4H, m), 2.63 (3H, d), 2.68-2.62 (2H, m), 2.80 (2H, t), 4.41-4.44 (1H, m), 6.84 (1H, br.s), 6.92 (1H, d), 7.09 (1H, dd), 7.18 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.42 (1H, d), 9.08 (1H, br.s).

85

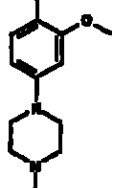
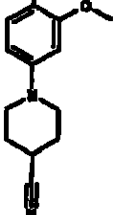
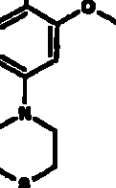
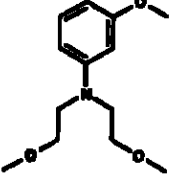
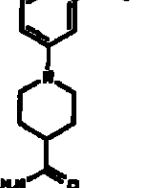
5

10

15

20

25

3-39		582, 584 [M+1] ⁺	CDCB: 2.37(s, 3H), 2.58-2.64(m, 7H), 3.15-3.18(m, 4H), 3.67(s, 3H), 4.60-4.65(m, 1H), 6.43(dd, 1H), 6.44-6.54(m, 1H), 7.22(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.94-7.99(m, 2H), 8.18(s, 1H), 8.45(d, 1H), 8.95(s, 1H)
3-40		572, 574 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 1.76-1.88(m, 2H), 1.98-2.02(m, 2H), 2.43(s, 3H), 3.02-3.08(m, 3H), 3.28-3.38(m, 2H), 3.76(s, 3H), 6.47(dd, 1H), 6.65(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.39(d, 1H), 7.45-7.50(m, 1H), 7.74-7.77(m, 2H), 8.18(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.41-8.44(m, 1H), 9.21(bs, 1H)
3-41		585, 587 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 2.44(d, 3H), 2.69-2.71(m, 4H), 3.46-3.52(m, 4H), 3.76(s, 3H), 6.45(dd, 1H), 6.62(d, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.38(d, 1H), 7.45-7.50(m, 1H), 7.72-7.77(m, 2H), 8.18(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.42-8.45(m, 1H), 9.22(s, 1H)
3-42		585, 587 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 2.44(s, 3H), 3.31(s, 6H), 3.46-3.53(m, 6H), 3.72(s, 3H), 6.24(dd, 1H), 6.37(d, 1H), 7.16-7.21(m, 2H), 7.40-7.55(m, 1H), 7.72-7.76(m, 2H), 8.17-8.18(m, 2H), 8.40-8.50(m, 1H), 9.23(s, 1H)
3-43		590, 592 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 1.64-1.71(m, 2H), 1.75-1.82(m, 2H), 2.21-2.28(m, 1H), 2.43(d, 3H), 2.62-2.67(m, 2H), 3.68-3.74(m, 2H), 3.76(s, 3H), 6.45(dd, 1H), 6.63(d, 1H), 6.75-6.81(m, 1H), 7.20(ddd, 1H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.36(d, 1H), 7.45-7.52(m, 1H), 7.70-7.77(m, 2H), 8.18(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.40-8.47(m, 1H), 9.22(s, 1H)

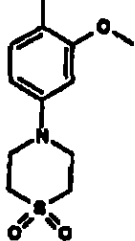
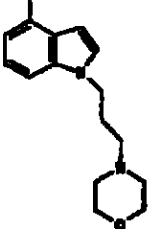
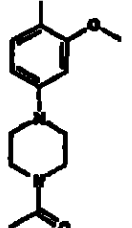
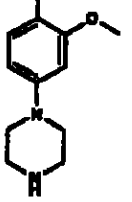
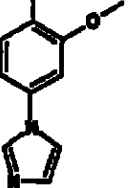
98
86

5

10

15

20

3-44		597, 599 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 2.44(s, 3H), 3.12-3.17(m, 4H), 3.88-3.95(m, 4H), 3.79(s, 3H), 6.55(dd, 1H), 6.71(d, 1H), 7.19-7.25(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.48-7.53(m, 1H), 7.73-7.78(m, 2H), 8.19-8.22(m, 1H), 8.22(s, 1H), 8.38-8.45(m, 1H), 9.20(bs, 1H)
3-45		600, 602 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 1.85-1.95(m, 2H), 2.18(t, 2H), 2.28-2.35(m, 4H), 2.43(s, 3H), 3.52-3.64(m, 4H), 4.19(t, 2H), 6.65(d, 1H), 7.05(dd, 1H), 7.20(d, 1H), 7.23(ddd, 1H), 7.27(d, 1H), 7.40-7.48(m, 1H), 7.42(d, 1H), 7.70-7.75(m, 1H), 7.76(dd, 1H), 8.32(s, 1H), 8.45(d, 1H), 8.22(s, 1H), 9.23(s, 1H)
3-46		590, 592 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 2.05(s, 3H), 2.44(s, 3H), 3.08-3.17(m, 4H), 3.55-3.63(m, 4H), 3.77(s, 3H), 6.48(dd, 1H), 6.67(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.48-7.52(m, 1H), 7.76(dd, 1H), 7.72-7.78(m, 1H), 8.19(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.40-8.47(m, 1H), 9.22(bs, 1H)
3-47		548, 550 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 2.43(s, 3H), 2.82-2.87(m, 4H), 2.89-3.15(m, 4H), 3.78(s, 3H), 6.43(dd, 1H), 6.61(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 7.43-7.51(m, 1H), 7.75(dd, 1H), 8.17(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.38-8.45(m, 1H), 9.12-9.28(m, 1H)
3-48		M8 530, 532	CDCl3: 2.65 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.40-4.48 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H).

25

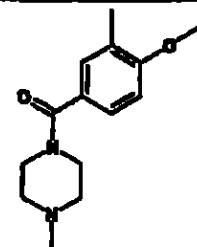
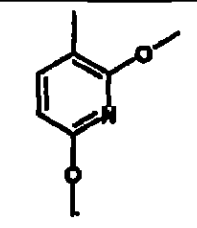
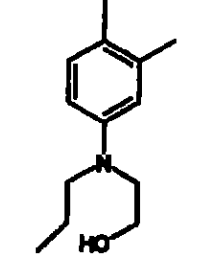
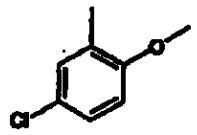
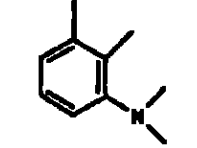
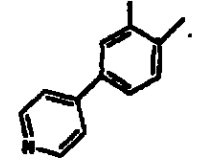
87

5

10

15

20

3-49		RT (AcOEt: MeOH=9:1) 0.20	CDCl ₃ : 2.18-2.80 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.85 (d, 3H), 3.10-3.75 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.50-4.81 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.58-7.87 (m, 2H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.37-8.43 (m, 2H), 9.02 (s, 1H).
3-50		RT 0.4 (Hexane/Et OEt=1/1)	CDCl ₃ : 2.63 (d, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.38-4.47 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.98 (s, 1H)
3-51		MS 535, 537	CDCl ₃ : 1.17 (t, 3H), 1.71-1.79 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.82 (d, 3H), 3.41 (q, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.79 (q, 2H), 4.41-4.48 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.10-6.18 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.07 (s, 1H).
3-52		RT	CDCl ₃ : 2.80 (d, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.41-4.47 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.27-8.32 (m, 2H), 8.38 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H).
3-53		MS 491, 493	CDCl ₃ : 2.28 (s, 3H), 2.62 (d, 3H), 2.88 (s, 6H), 4.72 (q, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 9.11 (s, 1H).
3-54		MS 825, 827	CDCl ₃ : 2.04 (s, 3H), 2.65 (d, 3H), 4.42-4.48 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.23-8.26 (m, 2H), 8.53 (d, 2H), 9.07 (s, 1H).

25

100
88

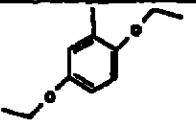
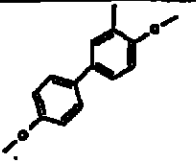
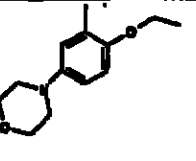
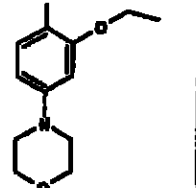
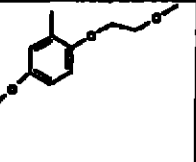
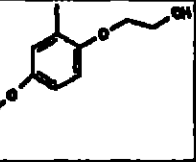
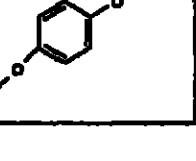
5

10

15

20

25

3-55		IR (neat): AcOEt=3:1) 0.19	CDCl ₃ : 1.34 (t, 3H), 1.44 (t, 3H), 2.63 (d, 3H), 3.81 (q, 2H), 4.08 (q, 2H), 4.48 (q, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.83 (s, 1H).
3-56		MS 570, 572	CDCl ₃ : 2.63 (d, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.62 (q, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.29-8.30 (m, 1H), 8.38-8.41 (m, 1H), 8.92 (s, 1H).
3-57		IR (neat: AcOEt=3:1) 0.18	CDCl ₃ : 1.44 (t, 3H), 2.65 (d, 3H), 2.78-2.85 (m, 4H), 3.85-3.74 (m, 4H), 4.07 (q, 2H), 4.52 (q, 4H), 6.48 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.55-7.67 (m, 2H), 7.82-7.98 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.95 (s, 1H).
3-58		IR 0.17 neat: AcOEt=1/1)	CDCl ₃ : 1.46 (t, 3H), 2.63 (d, 3H), 3.06-3.13 (m, 4H), 3.83-3.90 (m, 4H), 4.09 (q, 2H), 4.48 (q, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.94 (s, 1H).
3-59		MS 638, 640	CDCl ₃ : 2.63 (d, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89-3.73 (m, 2H), 4.10-4.15 (m, 2H), 4.40 (q, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.93-7.97 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).
3-60		IR (AcOEt) 0.84	CDCl ₃ : 2.63 (d, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 4.38-4.48 (m, 3H), 6.48 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.92-7.99 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).
3-61		IR (neat: AcOEt=2:1) 0.48	CDCl ₃ : 1.44 (t, 3H), 2.63 (d, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 4.47 (q, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

101
89

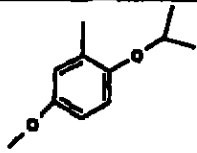
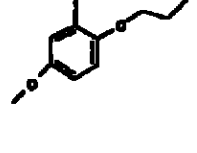
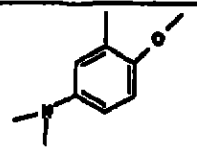
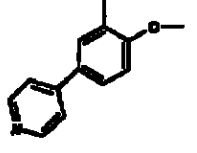
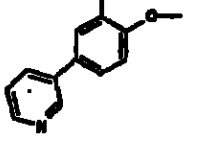
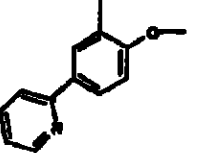
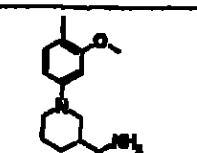
5

10

15

20

25

3-62		R _f (Hexane: Ac OEt=3:1) 0.31	CDCl ₃ : 1.36 (d, 6H), 2.63 (d, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.41-4.52 (m, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.69-7.68 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.96 (s, 1H).
3-63		R _f (Hexane: AcOEt=3:1) 0.40	CDCl ₃ : 1.07 (t, 3H), 1.84 (m, 2H), 3.63 (d, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.96 (t, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.97 (s, 1H).
3-64		R _f (Hexane: Ac OEt=2:1) 0.18	CDCl ₃ : 2.62 (d, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.41-4.48 (m, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.3*8-8.45 (m, 1H), 8.91 (s, 1H).
3-65		R _f (Hexane: Ac OEt=1:1) 0.12	CDCl ₃ : 2.66 (d, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.47-4.55 (m, 1H), 6.86-7.10 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).
3-66		MS 541, 543	CDCl ₃ : 2.66 (d, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.61-4.71 (m, 1H), 6.86-7.06 (m, 3H), 7.16 (dd, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.61 (br. s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.93 (s, 1H).
3-67		MS 541, 543	CDCl ₃ : 2.66 (d, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.61 (q, 1H), 6.90-7.06 (m, 3H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.79 (br. s, 1H), 8.94 (s, 1H).
3-68		LC-MS 590	CDCl ₃ : 1.46-1.58 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.62-2.77 (m, 2H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.46 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.82-6.86 (br, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 8.14-8.20 (br, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.39-8.46

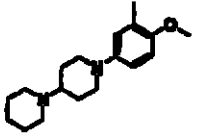
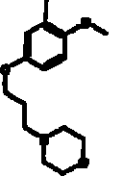
5

10

15

20

25

			(m, 1H), 9.18-9.28 (br, 1H)
3-69		0.34 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=9:1)	CDCl ₃ : 1.55-1.82 (br, 7H), 1.88-2.03 (br, 3H), 2.44-2.45 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.66 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.44 (br, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.35-8.37 (m, 1H), 9.17 (s, 1H)
3-70		Ms: 607, 609	DMSO-d ₆ : 1.84-1.92 (m, 2H), 2.34-2.41 (m, 4H), 2.41-2.45 (m, 3H), 2.44 (t, 2H), 3.58 (t, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.02 (t, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.22 (s, 1H)
3-71		Ms: 591, 593	DMSO-d ₆ : 1.84-1.92 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.35-2.4 (m, 4H), 2.43 (t, 2H), 2.44 (d, 3H), 3.58 (t, 4H), 4.01 (t, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.3-7.39 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.35-8.44 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)
3-72		Ms: 620, 622	DMSO-d ₆ : 1.82-1.9 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 3H), 2.25-2.47 (m, 13H), 3.75 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 6.47 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.43-7.5 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.37-8.44 (m, 1H), 9.22 (s, 1H)
3-73		Ms: 607, 609	DMSO-d ₆ : 1.76 (t, 2H), 2.32-2.38 (m, 4H), 2.38-2.39 (m, 3H), 2.54-2.59 (m, 4H), 3.74 (t, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.38-6.42 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.89-6.95 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.53-7.68 (m, 1H), 7.65-8.15 (m, 3H), 8.64-8.8 (m, 1H).

103
91

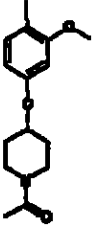
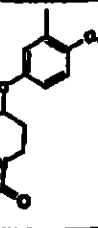
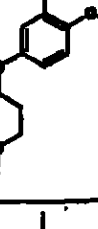
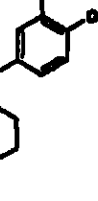
5

10

15

20

25

3-74		Ms:805, 807	DMSO-d6: 1.47-1.67(m, 2H), 1.84-2.01(m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.41-2.46 (m, 3H), 3.23-3.39 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.8-3.86 (m, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.2-7.26(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.7-7.8(m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (bra, 1H), 8.37-8.44(m, 1H), 9.22(bra, 1H)
3-75		Ms:805, 807	DMSO-d6: 1.36-1.8(m, 2H), 1.74-1.9(m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.42-2.47 (m, 3H), 3.12-3.3 (m, 2H), 3.55-3.66 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.27-4.34 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.24-7.3 (m, 1H), 7.53-7.63(m, 2H), 7.74-7.83 (m, 2H), 8.09 (bra, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.36(d, 1H), 9.19(bra, 1H)
3-76		Ms:877, 879	DMSO-d6: 1.51-1.61 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.42-2.47 (m, 3H), 2.52-2.6 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.02-4.08 (m, 1H), 6.6 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.24-7.3 (m, 1H), 7.52-7.6(m, 2H), 7.74-7.82 (m, 2H), 8.08 (bra, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 9.2 (bra, 1H)
3-77		Rf: 0.4 (n-hexane: AcOEt=7:3)	DMSO-d6: 2.41-2.46 (m, 3H), 6.66-6.66 (m, 1H), 6.66(bra, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.63-7.7 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.37(s, 1H), 8.41(d, 1H), 9.21 (bra, 1H), 9.24 (bra, 1H)
3-78		Ms:863, 865	DMSO-d6: 1.33-1.43 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 3H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.07-4.14 (m, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.09 (bra, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.7-8.8 (bra, 1H)

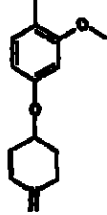
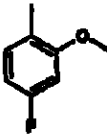
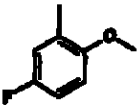
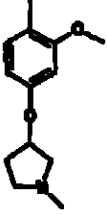
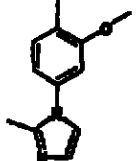
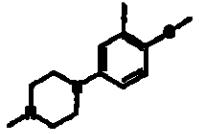
104
92

5

10

15

20

3-79		MS: 583, 585	DMSO-d6: 1.41-1.61 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.41-2.46 (m, 3H), 2.64-2.83 (m, 2H), 2.82-3.0 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.35-4.43 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.9-9.5 (bra, 1H)
3-80		MS: 482, 484	DMSO-d6: 2.4-2.48 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.72 (ddd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.29-8.37 (m, 2H), 8.8-9.6 (m, 1H)
3-81		MS: 482, 484	DMSO-d6: 2.41-2.49 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.80 (ddd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.3-7.35 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 9.18 (bra, 1H)
3-82		MS: 583, 585	DMSO-d6: 1.73-1.82 (m, 1H), 2.23-2.34 (m, 4H), 2.34-2.42 (m, 3H), 2.42-2.46 (m, 3H), 2.69 (dd, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 3.75 (s, 1H), 4.68-4.81 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.68-7.79 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.37-8.43 (m, 1H), 9.21 (bra, 1H)
3-83		MS: 544, 546	2.36 (s, 3H), 2.65 (d, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.48-4.51 (m, 1H), 6.75-6.80 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.38-8.44 (m, 2H), 9.01 (s, 1H)
3-84		MS: 582, 584	CDCl3: 2.32 (s, 3H), 2.39-2.47 (m, 4H), 2.64 (d, 3H), 2.69-2.97 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 4.54-4.62 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.94-7.99 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.83 (s, 1H)

25

105
93

Ejemplo 4: 2-[5-bromo-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino]-N-propil-benceno-sulfonamidas

Estos compuestos se preparan en analogía al Ejemplo 2
5 usando 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-propil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente para dar compuestos No. 4-1 a 4-31 teniendo el sustituyente Rx como se enlista bajo el Ejemplo 3 para compuestos No. 3-1 a 3-31.

Preparación de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-propil-bencenosulfonamida
10

A una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (90 µL, 0.70 mmol) y 2-amino-N-propil-bencenosulfonamida (100 mg, 0.47 mmol), hidruro de sodio (54.2 mg, 0.56 mmol) en DMSO (1.0 mL) se agrega y la solución resultante se agita a 80°C por 3.0 h. La mezcla
15 se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se enjuaga con agua y después salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica con cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido
20 ligeramente amarillo.

¹H-NMR (δ, ppm): 0.89 (t, 3H), 1.41 (q, 2H), 3.56 (t, 2H), 4.92 (br. s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 8.79 (s, 1H) R_f (hexano: acetato de etilo = 1:1): 0.64.

Ejemplo 5: 2-[5-Trifluorometil-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamidas
25

Estos compuestos se preparan en analogía al Ejemplo 2 usando 2-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente para dar compuestos No. 5-1 a 5-31 teniendo el sustituyente Rx como se enlista bajo el

5 Ejemplo 3 para compuestos No. 3-1 a 3-31.

Preparación de 2-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida

A una solución de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (386 mg, 1.79 mmol) en acetonitrilo (10 mL), 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (333 mg, 1.79 mmol) y 1,8-diaza [5.4.0]-biciclo-7-undeceno (280 µL, 1.88 mmol) se agregan sucesivamente a temperatura ambiente. Después de agitar por 15 h a temperatura ambiente, diclorometano (30 mL) se agrega a la mezcla, y la solución se enjuaga con carbonato de hidrógeno de sodio saturado, acuoso y

10

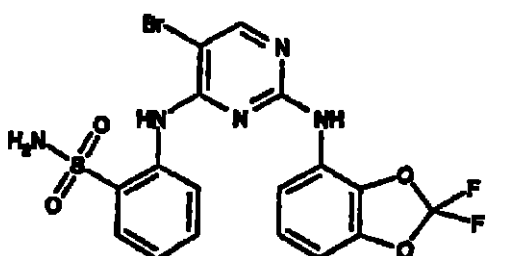
15 cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora *in vacuo*. El sólido resultante se purifica por cromatografía flash.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.73 (s, 3H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.72-6.73 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.60 (s, 1H). Rf (hexano: acetato de etilo = 1:1): 0.28.

20

Ejemplo 6: 2-[5-Bromo-2-(2,3-difluorometilenodioxil)fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida

109
95



5

Este compuesto se obtiene como un producto secundario formado por N-demetilación en reacción de 2-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida con 2,3-(difluorometileno-díoxi)anilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. También puede prepararse por reacción de 2-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)bencenosulfonamida con 2,3-(difluorometilenodíoxi)-anilina.

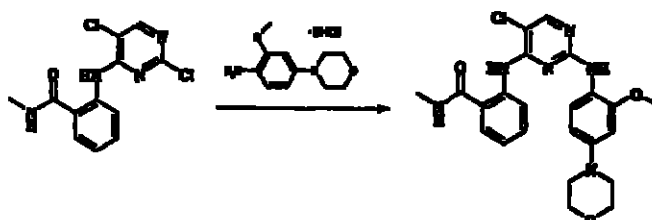
Rf (n-hexano: acetato de etilo = 1:1): 0.46.
¹H-NMR: (CDCl₃) 4.83 (bs, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.57 (dd, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H).

Preparación de 2-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)bencenosulfonamida: A una solución de 5-bromo-2, 4-dicloropirimidina (300 mg, 1.32mmol) y 2-amino-bencenosulfonamida (340 mg, 1.97 mmol) en 2-propanol (3 mL), ácido hidrocórico concentrado (0.06 mL) se agrega y la mezcla se agita a 90°C por 4.5 horas. La mezcla se vierte en carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y se extrae con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se enjuaga con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo = 2:1)

para proporcionar el compuesto del título.

R_f (hexano: acetato de etilo = 1:1): 0. 55. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
δ: 4.78 (br.s, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.35
(s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.18 (s, 1H).

5 Ejemplo 7A: 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-
pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida



10

A una suspensión de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il-amino)-
N-metil-benzamida (5.05 g, 17.0 mmol) en 90 mL de 2-metoxietanol se
agregan dihidrocloruro de 2-metoxi-4-morfolinoanilina (4.56 g, 16.2
15 mmol) y 17.0 mL de 1 N solución etanólica de cloruro de hidrógeno
(17.0 mmol). Después la mezcla de reacción se agita a 110°C por 4
horas se enfría a temperatura ambiente, la mezcla se neutraliza con 1
N solución de NaOH acuoso y se extrae con EtOAc (100 mL x 3). La
capa orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se
20 concentra bajo presión reducida. El sólido negro resultante se
enjuaga con EtOH (90 mL), después se purifica con cromatografía de
columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂: AcOEt=1:2) para dar 2-[5-
cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-
metil-benzamida como un sólido amarillo pálido. ¹H-NMR (400MHz,
25 DMSO-d₆, δ): 2.80 (d, 3H, J = 4.52 Hz), 3.10-3.20 (m, 4H), 3.78 (s,

69
97

- 73 -

3H), 3.70-3.80 (m, 4H), 6.49 (dd, 1 H, J = 8.56, 2.52 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 2.52 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 8.04, 8.04 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.56 Hz), 7.71 (dd, 1H, J = 8.04, 1.48 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 8.04 Hz) 8.68-8.75 (m, 1H), 11.59 (S, 1H). MS m/z 469,471
5 (M+1)⁺.

La siguiente 2-[5-Cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida se prepara de 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A.

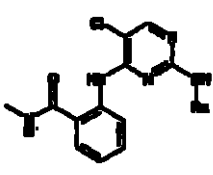
10

15

20

25

40
98



5	Expt No.	Rx	Rf (solvent) o MS	NMR (400MHz), δ (ppm)
	7-1		MB: m/z 550, 552 (M+1)	DMSO-d6: 1.44-1.33 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.73-1.89 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.43-2.55 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.80 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72-3.75 (m, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 11.55 (s, 1H)
10	7-2		0.3 (MeOH: AcOEt =5:95)	CDCl3: 1.70-1.97 (m, 4H), 2.52-2.75 (m, 1H), 3.04 (d, 3H), 3.02-3.16 (m, 2H), 3.23-3.33 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.39-5.47 (m, 1H), 6.15-6.24 (m, 1H), 6.55-6.62 (m, 2H), 6.74-6.82 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 11.0 (bs, 1H)
15	7-3		MS (ESI) m/z 482, 484 (M+1) ⁺	DMSO-d6: 2.24 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.80 (d, 3H, J = 4.52 Hz), 3.12-3.17 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.46 (dd, 1H, J = 8.56, 2.52 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 2.52 Hz), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8.59 Hz), 7.69-7.72 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.55-8.65 (m, 1H), 8.67-8.75 (m, 1H), 11.59 (s, 1H)
	7-4		0.46 (MeOH: CH2Cl2=1:4)	DMSO-d6: 2.45-2.55 (m, 4H), 2.71 (t, 2H), 2.80 (d, 3H), 3.59-3.61 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 6.52 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.54-8.60 (m, 1H), 8.60-8.75 (m, 1H), 11.9 (s, 1H)
20	7-5		m/z 487, 489 (M+1) ⁺	DMSO-d6: 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.80 (d, 3H, J = 4.52 Hz), 3.75 (s, 3H), 4.30-4.40 (m, 1H), 6.54 (dd, 1H, J = 8.56, 2.0 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8.59 Hz), 7.66-7.73 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.52-8.59 (m, 1H), 8.68-8.75 (m, 1H), 11.57 (s, 1H)

74

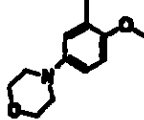
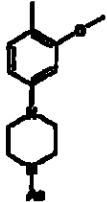
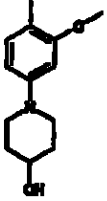
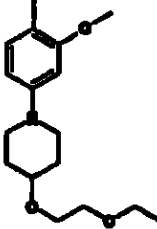
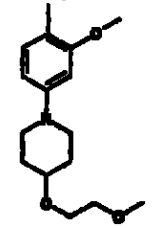
5

10

15

20

25

7-6		0.25 (n-hexane: AcOEt=1:2)	CDCl ₃ : 2.85 (m, 4H), 3.03 (d, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.21-6.19 (br, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 11.07 (s, 1H)
7-7		M8 m/z 810, 812 (M+1)	DMSO-d ₆ : 2.06 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 3.11 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.80 (dd, 4H), 3.77 (s, 3H), 6.51 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H), 8.70-8.71 (m, 1H), 11.89 (s, 1H)
7-8		0.46 (MeOH: AcOEt =6:95)	CDCl ₃ : 1.46 (d, 1H), 1.55-1.62 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 2.53-2.66 (m, 2H), 3.03 (d, 3H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.15-6.23 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.58 (bs, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.46 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 11.0 (bs, 1H)
7-9		0.4 (n-hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 1.22 (t, 3H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H), 3.03 (d, 3H), 3.41-3.50 (m, 3H), 3.88 (dd, 2H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.15-6.24 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.08-8.09 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 11.0 (bs, 1H)
7-10		0.4 (n-hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 1.73-1.85 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.03 (d, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.65-3.68 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.14-6.22 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.08-8.09 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 11.0 (bs, 1H)

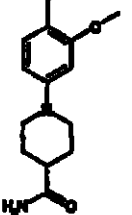
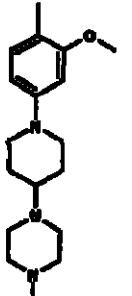
5

10

15

20

25

7-11		0.54 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	DMSO-d ₆ : 1.78-1.88(m, 1H), 2.13-2.22(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.77-2.87(m, 1H), 2.79(d, 3H), 3.04-3.10(m, 1H), 3.23-3.50(m, 3H), 3.75(s, 3H), 6.11(dd, 1H), 6.22(d, 1H), 7.05(dd, 1H), 7.21-7.32(m, 1H), 7.28(d, 1H), 7.70(d, 1H), 8.00(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.67-8.85(m, 1H), 8.98-9.73 (m, 1H), 11.6(s, 1H)
7-12		0.27 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:1)	DMSO-d ₆ : 1.77-1.87(m, 1H), 2.09-2.18(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.78(d, 1H), 3.02-3.07(m, 1H), 3.23-3.50(m, 4H), 3.74(s, 3H), 6.08(dd, 1H), 6.20(d, 1H), 7.04(dd, 1H), 7.22-7.32(m, 1H), 7.28(d, 1H), 7.70(d, 1H), 8.08(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.67-8.87(m, 1H), 8.67-8.73 (m, 1H), 11.6(s, 1H)
7-13		0.23 (MeOH: AcOEt =5:95)	CDCl ₃ : 1.62-1.74(m, 3H), 1.78-1.88(m, 2H), 2.00-2.09(m, 2H), 2.20-2.31(m, 1H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.79 (d, 3H), 3.55-4.04(m, 2H), 4.04(s, 3H), 6.49(dd, 1H), 6.63(d, 1H), 6.78(bs, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.39(d, 1H), 7.71(d, 1H), 8.09-8.11(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.71(d, 1H), 11.6(bs, 1H)
7-14		0.30 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =4:1)	DMSO-d ₆ : 1.61-1.68(m, 2H), 1.82-1.82 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.41-2.23 (m, 6H), 2.60-2.45 (m, 4H), 2.67 (t, 2H), 2.78 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.75 (m, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.71(dd, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 8.65-8.68 (m, 1H), 8.75-8.67 (m, 1H), 11.6 (s, 1H)

413
101

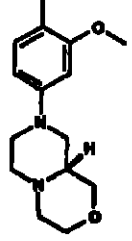
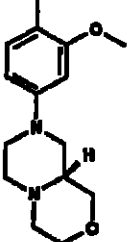
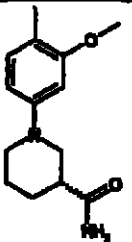
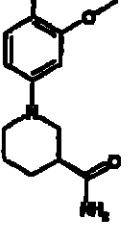
5

10

15

20

25

7-15		MS (ESI) m/z 624, 626 (M+1) ⁺	DMSO-d6: 2.19-2.37 (m, 4H), 2.65-2.85 (m, 3H), 2.80 (d, 3H, J = 4.5 Hz), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.48-3.69 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.47 (dd, 1H, J = 8.8, 2.5 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.59-7.74 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.55-8.63 (m, 1H), 8.68-8.73 (m, 1H), 11.80 (s, 1H)
7-16		MS (ESI) m/z 624, 626 (M+1) ⁺	DMSO-d6: 2.19-2.37 (m, 4H), 2.65-2.85 (m, 3H), 2.80 (d, 3H, J = 4.5 Hz), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.48-3.69 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.47 (dd, 1H, J = 8.8, 2.5 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.59-7.74 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.55-8.63 (m, 1H), 8.68-8.73 (m, 1H), 11.80 (s, 1H)
7-17		MS 510	DMSO-d6: 0.98 (t, 3H), 1.51-1.71 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 3H), 2.65-2.63(m, 1H), 2.80 (d, 3H), 3.12-3.08 (m, 4H), 3.28(d, 2H), 3.78(s,3H), 6.60 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.88(bs, 1H), 7.07(dd, 1H), 7.48-7.19 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 8.09(s, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 8.68-8.58(m, 1H), 8.77-8.70(m, 1H), 11.6(s, 1H)
7-18		MS 510	DMSO-d6: 0.98 (t, 3H), 1.51-1.71 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 3H), 2.65-2.63(m, 1H), 2.80 (d, 3H), 3.12-3.08 (m, 4H), 3.28(d, 2H), 3.78(s,3H), 6.60 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.88(bs, 1H), 7.07(dd, 1H), 7.48-7.19 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 8.09(s, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 8.68-8.58(m, 1H), 8.77-8.70(m, 1H), 11.6(s, 1H)

44
102

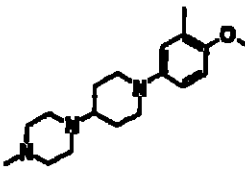
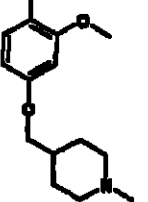
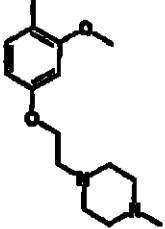
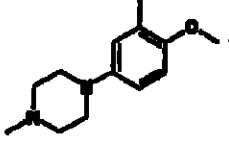
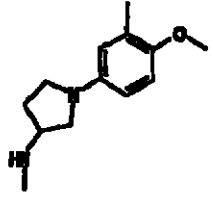
5

10

15

20

25

7-19		0.16 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH=9:1)	1.40-1.53 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19-2.44 (m, 5H), 2.80 (d, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.65 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.72-8.77 (m, 1H), 11.68 (s, 1H)
7-20		Ms : 811	1.28-1.37 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 3H), 1.81-1.9 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.75-2.85 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.8-3.88 (m, 2H), 6.45-6.55 (m, 1H), 6.8-6.87 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.67-7.78 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H) 8.5-8.82 (m, 1H), 8.88-8.8 (m, 1H), 11.8 (s, 1H)
7-21		Ms : 626	2.17 (s, 3H), 2.25-2.35 (m, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.7 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.5-8.6 (m, 1H), 8.67-8.75 (m, 1H), 11.8 (s, 1H)
7-22		Ms : 482	2.24 (s, 3H), 2.42-2.5 (m, 4H), 2.8 (d, 3H), 2.94-3.0 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.65 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.34-7.4 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.7-8.77 (m, 1H), 11.7 (s, 1H)
7-23		Ms : 482	1.67-1.78 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 3H), 2.8 (d, 3H), 2.85-2.91 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 3.14-3.3 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 6.25 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.7-8.78 (m, 1H), 11.8 (s, 1H)

103

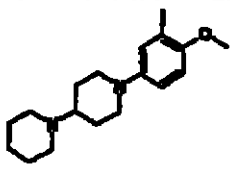
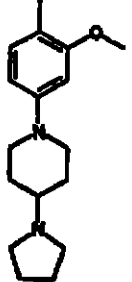
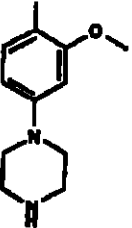
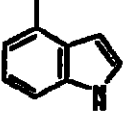
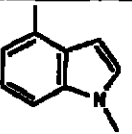
5

10

15

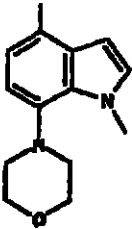
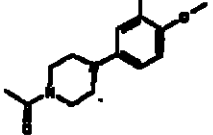
20

25

7-24		Ms : 550	1.35-1.57 (m, 8H), 1.7-1.78 (m, 2H), 2.81 (d, 3H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (dd, 1H), 8.71-8.78 (m, 1H), 11.7 (s, 1H)
7-25		538 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1.48-1.58 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 4H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.49-2.55 (m, 4H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.79 (d, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.48 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.55-8.65 (m, 1H), 8.69-8.73 (m, 1H), 11.59 (s, 1H)
7-26		468 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2.80 (d, 3H), 2.84-2.89 (m, 4H), 3.04-3.08 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.47 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.55-8.63 (m, 1H), 8.68-8.73 (m, 1H), 11.59 (s, 1H) (an aliphatic NH is hidden)
7-27		389 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2.80 (d, 3H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.65-8.73 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 11.63 (s, 1H)
7-28		407 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2.81 (d, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.67 (d, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.70-8.78 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 11.84 (s, 1H)

16
104

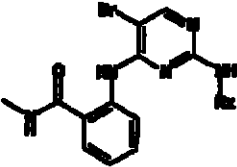
5

7-29		492 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2.60(d, 3H), 2.61-2.69(m, 4H), 3.65-3.81(m, 2H), 3.82-3.95(m, 2H), 4.12(s, 3H), 6.68(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.05-7.09(m, 1H), 7.14(d, 1H), 7.22-7.28(m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.70(dd, 1H), 8.16(s, 1H), 8.63-8.67(m, 1H), 8.68-8.72(m, 1H), 9.06(s, 1H), 11.64(s, 1H)
7-30		MS m/z 510	DMSO-d ₆ : 2.02 (s, 3H), 2.90 (d, 3H), 2.82-2.92 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.50 (bra, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.69-8.76 (m, 1H), 11.66 (s, 1H).

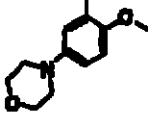
10

La siguiente 2-[5-bromo-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida se prepara de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-etil-benzamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

15



20

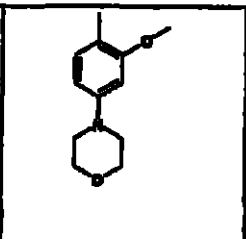
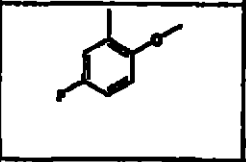
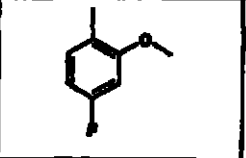
Exp No.	Rx	R _f (solvente) o MS	NMR
8-1		0.27 (R _f -hexane: AcOEt=1:2)	DMSO-d ₆ : 2.60(d, 3H), 2.86(t, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.47-7.48 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.72-8.71 (m, 1H), 11.41 (s, 1H)

25

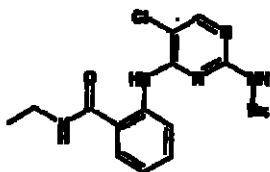
12
105

5

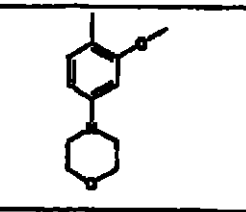
10

8-2		m/z 513, 515 (M+1)	DMSO-d6: 2.79 (d, 3H, J = 4.04 Hz), 3.10-3.20 (m, 4H), 3.77 (s, 3H); 3.70-3.80 (m, 4H), 6.45-6.55 (m, 1H), 6.53-6.69 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.50-8.59 (m, 1H) 8.65-8.72 (m, 1H), 11.40 (s, 1H)
8-3		0.48 (n- Hexane: AcOEt=4:1)	DMSO-d6: 2.80(d, 3H), 3.63(s, 3H), 4.11(t, 2H), 6.82(ddd, 1H), 7.03(dd, 1H), 7.16(dd, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.73(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 8.13(s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.70-8.77(m, 1H), 11.3(s, 1H).
8-4		MS 446, 448	2.79 (d, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.78 (ddd, 1H), 7.0 (dd, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.3-7.36 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.66-8.73 (m, 1H), 11.4 (bra, 1H).

La siguiente 2-[5-Cloro-2-(fenilamino sustituido)-
pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida se prepara de 2-(2,5-Dicloro-
pirimidin-4-ilamino)-N-etil-benzamida y la anilina correspondiente
15 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

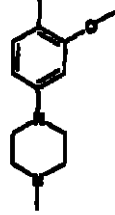
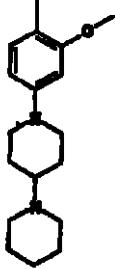
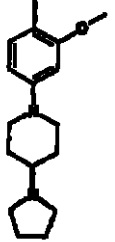
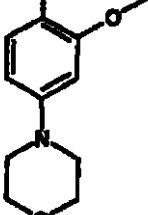


20

Ex	Rx	Rf (solvente) o MS	NMR (400MHz) , δ (ppm)
8-1		0.35 (n- Hexane: AcOEt=1:2)	CDCl3: 1.27 (t, 3H), 3.10-3.15 (m, 4H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.85-3.93 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.08-6.17 (m, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.94 (bra, 1H).

25

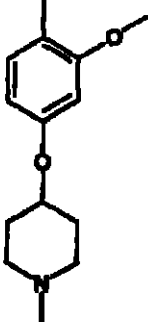
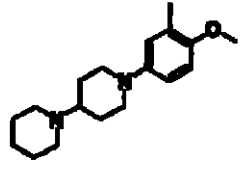
108

9-2		MS (ESI) m/z 487, 489 (M+1) ⁺	CDCl ₃ : 1.28 (t, 3H, J = 7.58 Hz), 2.37 (s, 3H), 2.67-2.82 (m, 4H), 3.15-3.20 (m, 4H), 3.49 (dq, 2H, J = 7.58, 1.52 Hz), 3.87 (s, 3H), 6.11-6.16 (m, 1H), 6.49 (dd, 1H, J = 8.58, 2.52 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 2.52 Hz), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 8.58 Hz), 8.85-8.89 (m, 1H), 10.93 (s, 1H)
9-3		m/z 564, 566 (M+1) ⁺	DMSO-d ₆ : 1.28 (t, 3H, J = 7.58 Hz), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 4H), 1.67-1.82 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 1H), 2.52-2.57 (m, 4H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.51 (dq, 2H, J = 7.58, 1.52 Hz), 3.62-3.69 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.10-6.16 (m, 1H), 6.49 (dd, 1H, J = 8.58, 2.52 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 2.52 Hz), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 8.05-8.11 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.85-8.89 (m, 1H), 10.91 (s, 1H)
9-4		0.38 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	DMSO-d ₆ : 1.19 (t, 3H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 4H), 1.82-2.05 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.54 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.60-8.68 (m, 1H), 8.74-8.83 (m, 1H).
9-5		RT (Hexane: AcOEt = 1:2): 0.30	CDCl ₃ : 1.27 (t, 3H), 3.08-3.14 (m, 4H), 3.82 (q, 2H), 3.71-3.90 (m, 7H), 6.05-6.18 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.41-7.53 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 10.94 (s, 1H).

119
107

5

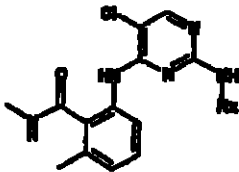
10

9-6		Rf (AcOEt/Me OH=4:1) 0.080	DMSO: 1.11 (t, 3H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.55-2.68 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.33-4.43 (m, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.54 (br.d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 11.49 (s, 1H).
9-7		0.44 (CH2Cl2/Me OH=8:2)	CDCl3: 1.34 (t, 3H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.83-2.15 (m, 8H), 2.37-2.40 (br, 2H), 2.74-2.88 (br, 3H), 3.20-3.23 (m, 2H), 3.34 (br, 2H), 3.53 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.47 (dd, 1H), 5.75 (d, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.42-8.53 (br, 1H), 10.91 (s, 1H), 11.59-11.75 (br, 1H)

15

La siguiente 2-[5-Cloro-2-(fenilamino sustituido)-
pirimidin-4-ilamino]-6,N-dimetil-benzamida se prepara de 2-(2,5-
dicloro-pirimidin-4-ilamino)-6,N-dimetil-benzamida y la anilina
correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

20

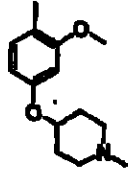
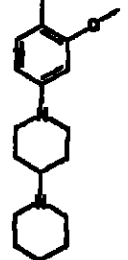
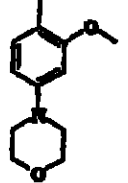


25

Ejemp No.	R ₁	Modificación
--------------	----------------	--------------

5

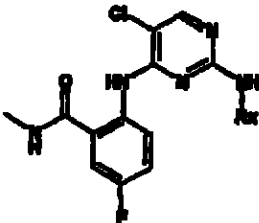
10

10-1		NMR (400MHz, DMSO-d8, δ): 1.58-1.88(m, 2H), 1.87-1.98(m, 2H), 2.13-2.22(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.57-2.65(m, 2H), 2.76(d, 3H), 3.75(s, 3H), 4.29-4.37(m, 1H), 6.45(dd, 1H), 6.61(d, 1H), 6.95(d, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.47(d, 1H), 7.69(d, 1H), 8.02(s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.37-8.43(m, 1H), 8.49(s, 1H). Rf: 0.39 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4).
10-2		NMR (400MHz, DMSO-d8, δ): 1.35-1.42 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 6H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.43-2.60 (m, 4H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.76 (d, 3H, J = 5.0Hz), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.40 (dd, 1H, J = 9.0, 2.0 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 7.8, 7.9 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H) 8.47 (s, 1H). MS (ESI) m/z 364, 366 (M+1) ⁺
10-3		DMSO-d8: 2.28(s, 3H), 2.77(d, 3H), 3.07-3.11(m, 4H), 3.73-3.78(m, 4H), 3.77(s, 3H), 6.41(dd, 1H), 6.63(d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.98(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.37-8.42(m, 1H), 8.49(s, 1H). MS m/z 483 [M+1] ⁺

15

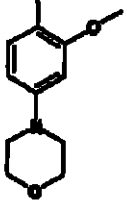
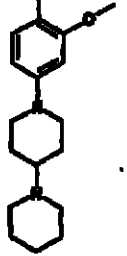
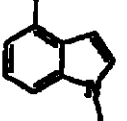
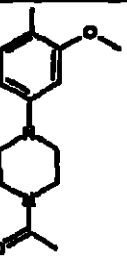
La siguiente 2-[5-Cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida se prepara de 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

20



25

Ejemp No.	Rx	Identificación
--------------	----	----------------

5	11-1		NMR (400MHz, DMSO-d6, δ): 2.79(d, 3H), 3.10-3.15(m, 4H), 3.74-3.78(m, 7H), 6.50(dd, 1H), 6.69(d, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.41(d, 1H), 7.57(dd, 1H), 8.09(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.55-8.65(m, 1H), 8.75-8.82(m, 1H), 11.39(s, 1H). MS (ESI): m/z 457, 459 (M+1).
10	11-2		NMR (400MHz, DMSO-d6, δ): 1.66-1.33 (m, 8H), 1.63-1.73 (m, 2H), 2.36-2.60 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.74 (d, 3H), 3.26-3.38 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.63-3.71 (m, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 8.09(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.55-8.65 (m, 1H), 8.76(d, 1H), 11.39 (s, 1H) MS (ESI): m/z 568, 570 (M+1)
15	11-3		DMSO-d6: 2.60(d, 3H), 3.76(s, 3H), 6.64(d,1H), 7.05-7.20(m, 3H), 7.23(d, 1H), 7.42-7.49(d, 1H), 7.57(dd, 1H), 8.20(s, 1H), 8.62-8.69(m, 1H), 8.75-8.82(m, 1H), 9.17(s, 1H), 11.43(s, 1H). MS m/z 425 [M+1] ⁺
	11-4		DMSO-d6: 2.08(s, 3H), 2.79(d, 3H), 3.10-3.14(m, 2H), 3.15-3.19(m, 2H), 3.55-3.62(m, 4H), 3.77(s, 3H), 6.52(dd, 1H), 6.69(d, 1H), 7.15-7.23(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.59(dd, 1H), 8.10(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.58-8.65(m, 1H), 8.75-8.81(m, 1H), 11.39(s, 1H). MS m/z 528 [M+1] ⁺

20 12-1 Preparación de 7-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Procedimiento sintético para 7-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

25 N-Metil-7-nitro-2,3-dihidroisoindola-1-ona. A temperatura ambiente, una solución de metil 2-bromometil-6-nitrobenzoato (1.26 g,

4.63 mmol) en THF (13 mL) se trata con 2M soln. de metilamina en THF (14 mL), agita por 5 h, diluye con EtOAc (100 mL), enjuaga con solución de NaHCO₃ saturada acuosa (15 mL) y salmuera (15 mL), se seca (MgSO₄), y se evapora. Una cromatografía flash (30 g de gel de sílice; CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) da N-Metil-7-nitro-2,3-dihidroisoindola-1-ona (0.561 g, 2.92 mmol) en 63%. Sólido amarillo. R_f (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) 0.46. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.21 (s), 4.44 (s), 7.63-7.69 (m, 2 H), 7.70-7.75 (m, 1H).

7-Amino-N-metil-2,3-dihidroisoindola-1-ona.

A

temperatura ambiente, una solución de N-Metil-7-nitro-2,3-dihidroisoindola-1-ona (561.0 mg, 2.92 mmol) en EtOAc (8.4 mL) se trata con SnCl₂•2H₂O (2.68 g), agita a 80°C bajo reflujo por 5 h, y se trata con 30 mL de 5N NaOH a 0°C. Después ambas capas son separadas, la capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 8 mL), los extractos combinados se enjuagan con salmuera (5 mL), se seca (MgSO₄), y se evapora para dar 7-Amino-N-metil-2,3-dihidroisoindola-1-ona (455.9 g, 2.81 mmol) en 96%. Sólido amarillo. R_f (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) 0.53 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.12 (s), 4.28 (s), 5.20 (br. s), 6.56 (d, J = 8.0), 6.68 (d, J = 8.0), 7.21 (dd, J = 8.0, 8.0).

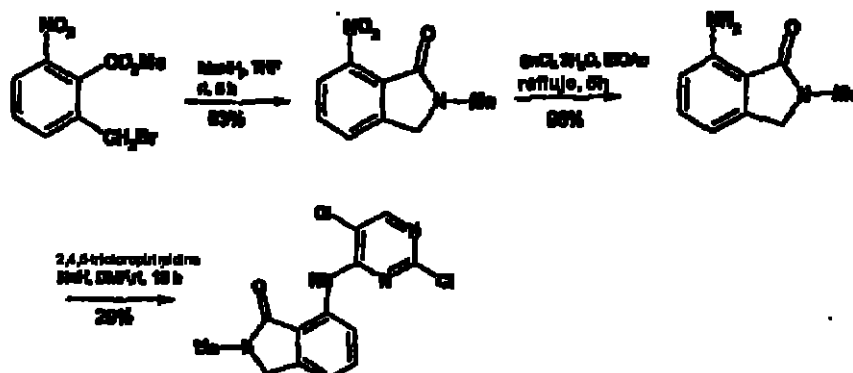
7-(4-Amino-2,5-dicloropirimidin-4-il)amino-N-metil-2,3-dehidroisoindola-1-ona. A 0°C, una solución de 7-Amino-N-metil-2,3-dihidroisoindola-1-ona (232.6 mg, 1.43 mmol) en DMF (2.0 mL) se trata con 60% NaH (89.8 mg), se agita a la misma temperatura por 1.5 h, se trata con una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (0.557 g) en DMF (3.5 mL), se agita por 1 h, y se calienta a temperatura ambiente.

123
111

Después de agitar más por 13 h, la mezcla se trata con NH_4Cl sat. acuoso (6 mL), y los precipitados café resultantes se recolectan por una filtración, seguido por enjuague con H_2O , hexano, y CH_3CN para dar

7-(4-Amino-2,5-dicloropirimidin-4-il)amino-N-metil-2,3-dihidroisoindola-1-ona (130.2 g, 0.416 mmol) en 26%. Sólido café. Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1) 0.50. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.22 (s), 4.43 (s), 7.15 (d, J = 8.0), 7.59 (dd, J = 8.0, 8.0), 8.24 (s), 8.71 (d, J = 8.0), 11.05 (br. s).

10



15

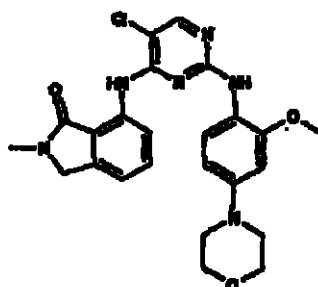
La siguiente 7-[5-Cloro-2-(fenilamino substituido)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona se prepara de 7-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A.

20

7-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

25

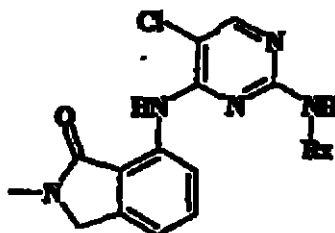
5



¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 3.07 (s, 3H), 3.13-3.17 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.34-3.78 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 6.54 (dd, 1H, J = 8.6, 2.5 Hz),
10 6.67 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.25-7.34 (m, 1H)
7.36 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.37-8.50 (m, 1H)
10.57 (s, 1H). MS (ESI) m/z 481. 483 (M+1)⁺

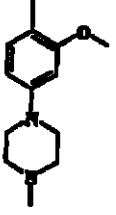
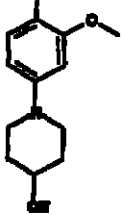
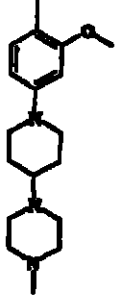
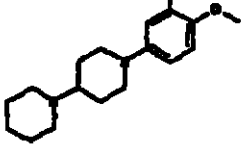
Las siguientes 7-(5-Cloro-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan de 7-(2,5-
15 Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:

20



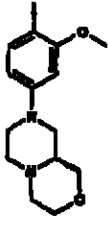
25

125
113

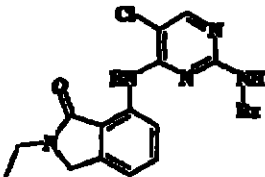
Exp No.	Rx	Mass(m/z)	NMR (400MHz) δ (ppm)
12-2		494 [M+1] ⁺	DMFSO-d6: 2.24(s, 3H), 2.45-2.50(m, 4H), 3.07(s, 3H), 3.15-3.19(m, 4H), 3.74(s, 3H), 4.46(s, 2H), 6.52(dd, 1H), 6.66(d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.25-7.38(m, 2H), 8.12(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.35-8.45(m, 1H), 10.57(s, 1H)
12-3		496 [M+1] ⁺	DMFSO-d6: 1.48-1.57(m, 2H), 1.53-1.58(m, 2H), 2.63-2.90(m, 2H), 3.07(s, 3H), 3.51-3.60(m, 2H), 3.61-3.70(m, 2H), 3.73(s, 3H), 4.46(s, 2H), 4.66(d, 1H), 6.52(dd, 1H), 6.64(d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25-7.38(m, 2H), 8.12(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.35-8.45(m, 1H), 10.57(s, 1H)
12-4		577 [M+1] ⁺	DMFSO-d6: 1.48-1.58(m, 2H), 1.53-1.58(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.25-2.39(m, 4H), 2.42-2.60(m, 6H), 2.66-2.73(m, 2H), 3.07(s, 3H), 3.73-3.77(m, 2H), 3.74(s, 3H), 4.46(s, 2H), 6.52(dd, 1H), 6.64(d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25-7.34(m, 2H), 8.12(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.35-8.45(m, 1H), 10.57(s, 1H)
12-5		582 [M+1] ⁺	DMFSO-d6: 1.35-1.65(m, 6H), 1.73-1.85(m, 2H), 2.40-2.59(m, 7H), 3.06(s, 3H), 3.52-3.61(m, 2H), 3.73(s, 3H), 4.47(s, 2H), 6.72(dd, 1H), 6.64(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.34-7.38(m, 2H), 8.21(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.45-8.53(m, 1H), 10.64(s, 1H)

128
114

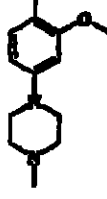
5

12-8		MS m/z 636	DMF0-d ₆ : 2.19-2.42 (m, 4H), 2.65-2.89 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.11-3.30 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75-3.89 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.46-6.62 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.42 (brs, 1H), 10.57 (s, 1H).
------	---	------------------	--

Las siguientes 7-(5-Cloro-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino)-2-etil-2, 3-dihidroisoIndol-1-onas se preparan de 7-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:



15

Ejemplo R ₁	R ₂	MS (M+1) ⁺	NMR (400MHz) δ (ppm)
13-1		606 [M+1] ⁺	DMF0-d ₆ : 1.19(t, 3H), 2.24(s, 3H), 2.47-2.61(m, 4H), 3.15-3.21(m, 4H), 3.54(q, 2H), 3.74(s, 3H), 4.46(s, 2H), 6.54(dd, 1H), 6.66(d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.26-7.36(m, 2H), 8.12(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.37-8.48(m, 1H), 10.69(s, 1H)

Ejemplo 7B: 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (síntesis alternativa al Ejemplo 7A)

A una suspensión de ácido 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzóico (5.5 g, 12.1 mmol) en 100 mL de THF se agregan Et₃N (2.06 mL, 14.8 mmol) y

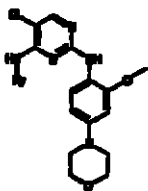
127
115

cloroformato de isobutilo (1.7 mL, 12.8 mmol) a -5°C. Después de agitar a la misma temperatura por 30 min, la mezcla de reacción se agita además a temperatura ambiente por 1 hora y después H₂O se agrega a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recolecta
5 por filtración, enjuaga con H₂O, y se seca bajo presión reducida para dar un compuesto intermediario (4.80 g) (10.96 mmol, 91 %) como sólido amarillo.

NMR (400MHz, DMSO-d₆,δ): 3.10-3.20 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 6.53 (dd, 1H, J = 9.08, 2.0 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 2.0 Hz),
10 7.49-7.54 (m, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 8.56 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 9.08 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 8.56Hz), 12.60 (s, 1H).

A una solución 1 M de metilamina en THF (560 µl, 0.56 mmol) se agregan 82 mg del compuesto intermedio obtenido (0.187
15 mmol) seguido por solución 1M de NaHMDS en THF (560 µl, 0.56 mmol) gota a gota. Después la mezcla de reacción se agita por 10 minutos, 5 mL de H₂O se agrega y la extracción se realiza con AcOEt. La capa orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra bajo presión reducida, y se purifica por cromatografía de
20 columna de gel de sílice (Hexano: AcOEt=1:1 a AcOEt) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Los datos se dan en Ejemplo 7A.

Al repetir los procedimientos descritos arriba utilizando materiales iniciales apropiados y condiciones, los siguientes
25 compuestos se obtienen como se identifica abajo.



5

R^1	R^2	R^3 (retention) o MS	NMR (400MHz), δ (ppm)
14-1		0.10 (n- heptane) AcOEt=1:1	$CDCl_3$: 3.02-3.19 (m, 10H), 3.83-3.91 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 6.46 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.97 (s, 1H).
14-2		0.38 (n- heptane) AcOEt=1:2	$CDCl_3$: 1.27 (d, 6H), 3.03-3.16 (m, 4H), 3.81-3.82 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.29-4.37 (m, 1H), 5.93-6.08 (m, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.98 (d,

10

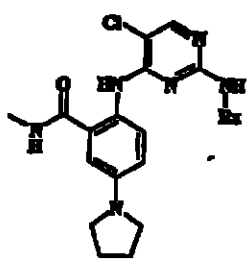
			1H), 10.88 (br.s, 1H).
14-3		605 [M+1] ⁺	$DMSO-d_6$: 2.79(d, 3H), 3.09-3.14(m, 4H), 3.74-3.77(m, 4H), 3.76(s, 3H), 6.49(dd, 1H), 6.65(d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.12(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.65-8.78(m, 2H), 11.39(s, 1H)
14-4		488 [M+1] ⁺	$DMSO-d_6$: 2.70-2.78(m, 2H), 3.04-3.09(m, 2H), 3.12-3.18(m, 4H), 3.74-3.80(m, 4H), 3.78(s, 3H), 6.64(dd, 1H), 6.87(d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.37-7.44(m, 1H), 8.17(s, 1H), 8.36-8.50(m, 1H), 8.44(s, 1H), 10.89(s, 1H)
14-5		R^3 (n- heptane) : AcOEt=1:2 : 0.31	$DMSO$: 1.18 (s, 3H), 2.11-2.21 (d, 4H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.71-3.85 (m, 7H), 6.60-6.68 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.17-7.28 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.67-8.68 (m, 1H), 8.80-8.87 (m, 1H), 11.38 (s, 1H).
14-6		R^3 (n- heptane) : AcOEt=1:1 : 0.061	$DMSO$: 1.71-1.82 (m, 2H), 1.82-2.08 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 4H), 3.48-3.67 (m, 2H), 3.63-3.75 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 7H), 6.47 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.09 (ddd, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H).
14-7			^1H -NMR (400MHz, δ ppm, $CDCl_3$): 3.04-3.10 (m, 4H), 3.10-3.16 (m, 4H), 3.63-3.68 (m, 4H), 3.65-3.80 (m, 7H), 6.46 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H), 9.30 (s, 1H).

15

20

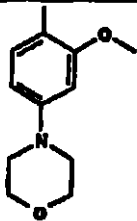
25

Las siguientes 2-(5-Cloro-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-5-pirrolidin-1-il-benzamidas se preparan de 2-(5-Cloro-2-metil-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-5-pirrolidin-1-il-benzamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:



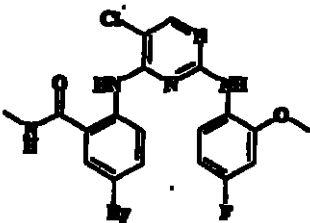
Ej. Ex.	Rx	Masa (g/mol)	NMR (400MHz) δ (ppm)
16-1		501 [M+1] ⁺	DMF0-d6: 1.94-1.98(m, 4H), 2.28(s, 3H), 2.49-2.48(m, 4H), 2.78(d, 3H), 3.11-3.17(m, 4H), 3.22-3.28(m, 4H), 3.76(s, 3H), 6.48(dd, 1H), 6.48-6.53(m, 1H), 6.63(d, 1H), 6.78(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.89(s, 1H), 7.98(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.80(d, 1H), 10.88(s, 1H)
16-2		508 [M+1] ⁺	DMF0-d6: 1.80-1.70(m, 2H), 1.90-2.00(m, 6H), 2.12-2.20(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.60-2.65(m, 2H), 2.78(d, 3H), 3.22-3.28(m, 4H), 3.76(s, 3H), 4.25-4.37(m, 1H), 6.48-6.53(m, 2H), 6.62(d, 1H), 6.80(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.80(s, 1H), 8.00(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.88-8.93(m, 1H), 10.88(s, 1H)

5

18-3		538 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 1.94-1.98(m, 4H), 2.78(d, 3H), 3.08-3.15(m, 4H), 3.22-3.27(m, 4H), 3.73-3.77(m, 4H), 3.78(s, 3H), 6.47(dd, 1H), 6.47-6.53(m, 1H), 6.85(d, 1H), 6.78(d, 1H), 7.47(d, 1H), 7.90(s, 1H), 7.98(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.80(d, 1H), 10.88(s, 1H)
------	---	---------------------------	---

La siguiente 2-[5-Cloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenilamino)-
pirimidin-4-ilamino]-5-subst.-N-metil-benzamida se prepara de la
anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:

10



15

Comp. No.	Ry	Mass(m/z)	NMR (400MHz) δ (ppm)
18-1		487 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2.78(d, 3H), 3.11-3.18(m, 4H), 3.74-3.81(m, 4H), 3.81(s, 3H), 6.78(ddd, 1H), 6.85-7.05(m, 2H), 7.21(d, 1H), 7.72(dd, 1H), 8.08(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.63-8.73(m, 1H), 11.17(s, 1H)
18-2		500 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2.24(s, 3H), 2.48-2.62(m, 4H), 2.78(d, 3H), 3.13-3.18(m, 4H), 3.81(s, 3H), 6.78(ddd, 1H), 6.94-7.02(m, 2H), 7.20(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 8.03-8.11(m, 2H), 8.30(d, 1H), 8.60-8.70(m, 1H), 11.14(s, 1H)
18-3		482 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2.78(d, 3H), 3.80-3.81(m, 6H), 6.78(ddd, 1H), 6.90-7.02(m, 2H), 7.27(d, 1H), 7.67(dd, 1H), 8.10(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.70-8.76(m, 1H), 11.20(s, 1H)

20

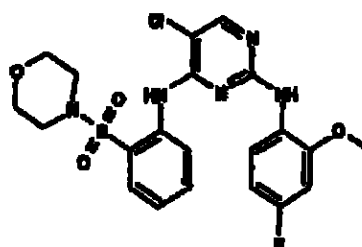
25

5

16A		588 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 1.35-1.62(m, 8H), 1.78-1.85(m, 2H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.41-2.52(m, 4H), 2.60-2.70(m, 2H), 2.78(d, 3H), 3.70-3.80(m, 2H), 3.81(s, 3H), 6.75(ddd, 1H), 6.85-7.02(m, 2H), 7.20(d, 1H), 7.72(dd, 1H), 8.05-8.08(m, 2H), 8.28(d, 1H), 8.63-8.68(m, 1H), 11.12(s, 1H)
-----	---	---------------------------	--

Ejemplo 16B

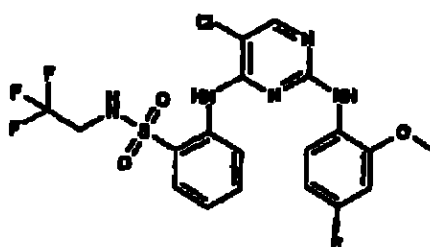
10



15 CDCl₃: 3.01-3.10 (m, 4H), 3.63-3.68 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.59 (ddd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.30 (s, 1H).

Ejemplo 16C

20

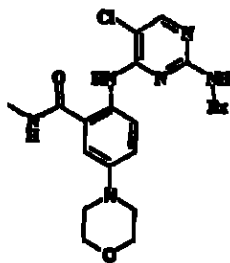


25 CDCl₃: 3.56-3.65 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.11-5.19 (m, 1H), 6.50-6.58

132
120

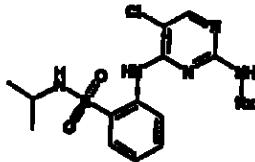
(m, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.38 (brs, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.02-8.10 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H).

La siguiente 2-(5-Cloro-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida se prepara de 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2:



Ex. No.	R ₁	Reactivos	NMR (400MHz) δ (ppm)
18-1		500 [M+1] ⁺	DMSO-d ₆ : 2.06 (s, 3H), 2.78 (d, 3H), 3.03-3.18 (m, 3H), 3.53-3.64 (m, 4H), 3.69-3.77 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 6.81 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.88 (br.d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.34 (br.d, 1H), 8.63-8.71 (m, 1H), 11.15 (s, 1H).

Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-benceno-sulfonamidas se preparan de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A



Ex. No.	R ₁	R ₂ (solvente) O MS	NMR (400MHz) δ (ppm)

123.
121

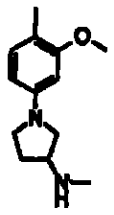
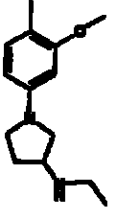
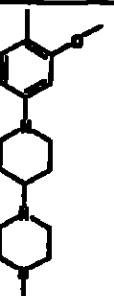
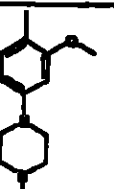
5

10

15

20

25

19-1		0.39 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	DMSO-d ₆ : 0.94(d, 6H), 1.76-1.84(m, 1H), 2.07-2.16(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.98-3.04(m, 1H), 3.22-3.30(m, 6H), 3.42-3.47(m, 1H), 3.74(s, 3H), 6.05(dd, 1H), 6.18(d, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 7.35-7.45(m, 1H), 7.77-7.82(m, 1H), 7.70-8.10(m, 1H), 8.09-8.17 (m, 2H), 8.45-8.53(m, 1H), 9.34(s, 1H)
19-2		0.40 (n- hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 1.00(d, 6H), 1.13(t, 3H), 1.53-1.62(m, 1H), 2.23-2.30(m, 1H), 2.70-2.78(m, 2H), 3.08-3.13(m, 1H), 3.27-3.54 (m, 6H), 3.85(s, 3H), 4.33(d, 1H), 6.05(d, 1H), 6.13(s, 1H), 7.13(bs, 1H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.52-7.58(m, 1H), 7.53-7.68(m, 1H), 7.95-7.98(m, 1H), 8.09(s, 1H), 8.47-8.49(m, 1H), 8.89(s, 1H)
19-3		0.30 (n- hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 0.93 (d, 6H), 1.05-1.09(m, 1H), 1.48-1.58(m, 6H), 2.16(s, 3H), 2.81-2.87(m, 1H), 2.80-2.83(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.80-3.88(m, 2H), 6.44-6.47(m, 1H), 6.62-6.63(m, 1H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.80-7.89(m, 2H), 8.17(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.42-8.44(m, 1H), 8.89(s, 1H)
19-4		0.69 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:3)	DMSO-d ₆ : 0.94(d, 6H), 1.48-1.57(m, 2H), 1.80-1.88(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.25-2.35(m, 4H), 2.45-2.55(m, 4H), 2.62-2.70(m, 2H), 3.28-3.37(m, 1H), 3.68-3.74(m, 2H), 3.75(s, 3H), 6.44(dd, 1H, J=8.82, 2.0Hz), 6.61(d, 1H, J=2.0Hz), 7.21(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.61(dd, 1H, J=1.62, 1.62Hz), 7.84-7.92(m, 1H), 8.12-8.20(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.43-8.51(m, 1H), 9.31(s, 1H)
19-5		0.38 (n- hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 0.93(d, 6H), 2.23(s, 3H), 2.45-2.48(m, 4H), 3.12-3.15(m, 4H), 3.75(s, 3H), 6.42-6.48(m, 1H), 6.63(s, 1H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.38-7.47(m, 2H), 7.80-7.89(m, 2H), 8.16(s, 1H), 8.48-8.49(m, 1H), 9.34(s, 1H)

124
122

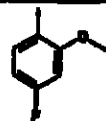
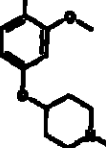
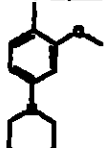
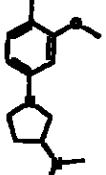
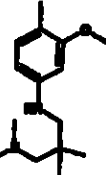
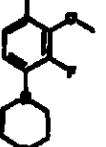
5

10

15

20

25

18-6		0.45 (n- heptane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 0.99(d, 6H), 3.40-3.49(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.29-4.31(d, 1H), 6.51-6.58(m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.88-7.90(m, 1H), 7.98-8.18(m, 3H), 8.34-8.37(m, 1H), 8.89(s, 1H)
18-7		0.28 (n- heptane: AcOEt=1:1)	DMSO-d ₆ : 0.93(d, 6H), 1.55-1.57(m, 2H), 1.90-1.93(m, 2H), 2.10-2.24(m, 5H), 2.80-2.87(m, 2H), 3.74(s, 3H), 4.33-4.37(m, 1H), 5.47-5.50(m, 1H), 6.63(d, 1H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.79-7.87(m, 2H), 8.16(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.41 - 8.43(m, 1H), 8.29(s, 1H)
18-8		0.28 (n- heptane: AcOEt=1:1)	DMSO-d ₆ : 0.93(d, 6H), 3.09-3.12(m, 4H), 3.74-3.78(m, 7H), 6.43-6.48(m, 1H), 6.84(s, 1H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.80(d, 1H), 7.82(d, 1H), 8.17(s, 1H), 8.48-8.49(m, 1H), 9.31(s, 1H)
18-9		0.58 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	DMSO-d ₆ : 0.93(d, 6H), 1.55-1.60(m, 1H), 2.90(bs, 6H), 3.13-3.50(m, 6H), 3.74(s, 3H), 6.10(d, 1H), 6.22(s, 1H), 7.16-7.20(m, 1H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.40(bs, 1H), 7.79-7.81(m, 1H), 7.88-7.89(m, 1H), 8.12(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.51(s, 1H), 9.34(s, 1H)
18-10		0.48 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	CDCl ₃ : 0.99(d, 12H), 2.27(s, 2H), 2.31(s, 6H), 2.98(s, 2H), 3.39-3.48(m, 1H), 3.83(s, 3H), 4.30(d, 1H), 6.09-6.12(m, 1H), 6.19(d, 1H), 7.11(s, 1H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.51-7.57(m, 1H), 7.79-7.79(m, 1H), 7.98(d, 1H), 8.09(s, 1H), 8.46-8.49(m, 1H), 8.88(s, 1H)
18-11		0.30 (n- heptane: AcOEt=1:1)	DMSO-d ₆ : 0.93(d, 6H), 2.88-2.99(m, 4H), 3.74-3.78(m, 7H), 6.87-6.72(m, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.31-7.34(m, 1H), 7.44-7.48(m, 1H), 7.80-7.83(m, 1H), 7.88(d, 1H), 8.21(s, 1H), 8.42(d, 1H), 8.58(s, 1H), 9.30 (s, 1H)

123.
123

5

10

15

20

25

19-12		0.42 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	DMSO-d ₆ : 0.94(d, 6H), 1.55-1.75(m, 1H), 1.99-2.07(m, 1H), 2.29(s, 3H), 3.05-3.49(m, 6H), 3.75(s, 3H), 6.39-6.40(m, 1H), 7.10-7.37(m, 3H), 7.70-7.80(m, 1H), 8.08-8.39(m, 3H), 9.24(s, 1H)
19-13		0.50 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	CDCl ₃ : 1.01(d, 6H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.01(s, 3H), 2.29-2.37(m, 1H), 3.19-3.58(m, 6H), 3.89(s, 3H), 4.42(d, 1H), 4.59-4.83(m, 1H), 5.70(d, 1H), 6.06-6.08(m, 1H), 6.15-6.16(m, 1H), 7.17-7.24(m, 2H), 7.53-7.57(m, 1H), 7.90(d, 1H), 7.91-7.98(m, 1H), 8.09(s, 1H), 8.47(d, 1H), 8.91(s, 1H)
19-14		0.53 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	CDCl ₃ : 1.00(d, 6H), 2.04(s, 3H), 2.05-2.29(m, 2H), 2.98(s, 3H), 3.19-3.54(m, 6H), 3.89(s, 3H), 4.57-4.83(m, 1H), 5.39-5.46(m, 1H), 6.07-6.08(m, 1H), 6.16(d, 1H), 7.16-7.28(m, 2H), 7.53-7.57(m, 1H), 7.89-7.98(m, 2H), 8.08(s, 1H), 8.47(d, 1H), 8.94(d, 1H)
19-15		0.56 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	DMSO-d ₆ : 0.93(d, 6H), 1.49-1.59(m, 2H), 1.65-1.75(m, 4H), 1.90-1.93(m, 2H), 2.05-2.16(m, 1H), 2.45-2.55(m, 6H), 2.69-2.76(m, 2H), 3.61(d, 2H), 3.74(s, 1H), 6.42-6.51(m, 1H), 6.91(d, 1H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.37(d, 1H), 7.43-7.47(m, 1H), 7.80(d, 1H), 7.81-7.89(m, 1H), 8.16(d, 1H), 8.46-8.48(m, 1H), 8.31(s, 1H)
19-16		0.58 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	DMSO-d ₆ : 0.82(d, 6H), 1.55-1.75(m, 4H), 1.59-2.00(m, 4H), 2.39-2.49(m, 2H), 2.50-2.55(m, 2H), 3.03-3.07(m, 1H), 3.03-3.40(m, 2H), 3.70(s, 3H), 3.77-3.78(m, 1H), 6.09(d, 1H), 6.23(s, 1H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.23-7.25(m, 1H), 7.30-7.42(m, 1H), 7.78(d, 1H), 7.88(d, 1H), 8.10(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.40-8.50(m, 1H), 8.31(s, 1H)

125
124

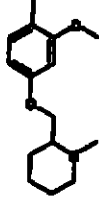
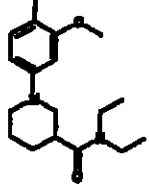
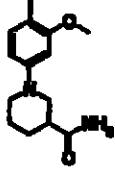
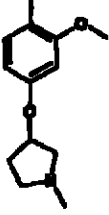
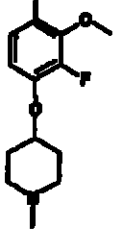
5

10

15

20

25

18-17		0.28 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	DMSO-d ₆ : 0.88(d, 6H), 1.24-1.57(m, 4H), 1.89-1.78(m, 2H), 1.98-2.04(m, 1H), 2.15-2.33(m, 6H), 2.70-2.80(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.91-3.94(m, 1H), 4.05-4.08(m, 1H), 6.46-6.49(m, 1H), 6.63(d, 1H), 7.16-7.22(m, 1H), 7.42-7.48(m, 2H), 7.80(d, 1H), 7.89(d, 1H), 8.17(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.42-8.44(m, 1H), 9.31(s, 1H)
18-18		0.48 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	DMSO-d ₆ : 0.88(d, 6H), 1.08(t, 3H), 1.13(t, 3H), 1.42-1.81(m, 4H), 2.57-2.83(m, 4H), 3.17-3.41(m, 4H), 3.65-3.76(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.21(br, 1H), 6.42-6.47(m, 2H), 6.51(d, 1H), 6.63(d, 1H), 7.16-7.22(m, 1H), 7.36-7.47(m, 2H), 7.80-7.82(m, 1H), 7.89(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.47-8.49(m, 1H), 9.31(s, 1H)
18-19		0.44 (CH ₂ Cl ₂ :M oCH=2:1)	CDCl ₃ : 1.48-1.82 (m, 2H), 1.72-1.76 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.45 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.85-7.83 (br, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.43-8.62 (m, 1H), 9.31 (s, 1H)
18-20		Ms : 647	DMSO-d ₆ : 0.84 (d, 6H), 1.73-1.82 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 4H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.85-4.92 (m, 1H), 6.4 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.36-7.51 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.82-7.94 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.22 (brs, 1H), 8.38-8.48 (m, 1H), 9.3 (brs, 1H)
18-21		Ms : 579	DMSO-d ₆ : 0.82 (d, 6H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.66-1.66 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 6H), 2.57-2.84 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.27-4.35(m, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.16-7.27 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.38-8.42 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)

128
125

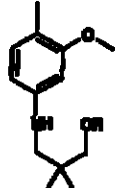
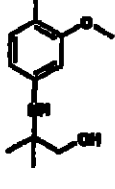
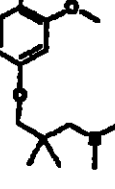
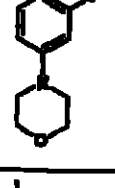
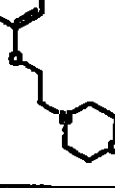
5

10

15

20

25

19-22		Ms : 549	DMSO-d6 : 0.60 (s, 6H), 0.94 (d, 6H), 2.9 (d, 2H), 3.24 (d, 2H), 3.25-3.35(m, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.56 (t, 1H), 5.3 (t, 1H), 6.16 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.83-7.92 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.45-8.57 (m, 1H), 8.93 (s, 1H)
19-23		Rf : 0.51 (n-hexane: AcOEt=1:1)	DMSO-d6 : 0.94 (d, 6H), 1.22 (s, 6H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.36 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.73-4.79 (brs, 1H), 4.81 (t, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.85-7.9 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.45-8.55 (m, 1H), 8.92 (s, 1H)
19-24		Ms : 577	DMSO-d6 : 0.63 (d, 6H), 0.98 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.46 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.85-7.9 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.35-8.48 (m, 1H), 8.91 (s, 1H)
19-25		Ms : 521	DMSO-d6 : 0.94 (d, 6H), 3.12 (t, 4H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.75 (t, 4H), 6.73 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42-8.52 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.96 (s, 1H)
19-26		Ms : 585	DMSO-d6 : 0.93 (d, 6H), 2.4-2.55 (m, 4H), 2.69 (t, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.69 (t, 4H), 4.11 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.4-7.36 (m, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.35-8.5 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.94 (s, 1H)

138
126

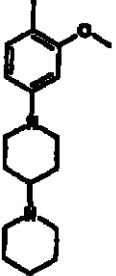
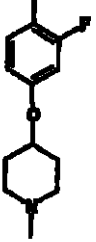
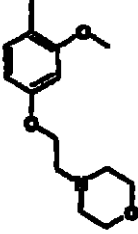
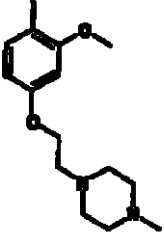
5

10

15

20

25

19-27		Ms : 814	DMSO-d6 : 0.63 (d, 6H), 1.3-1.62 (m, 8H), 1.75-1.85 (m, 8H), 2.28-2.4 (m, 1H), 2.4-2.58 (m, 4H), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 5H), 8.42 (dd, 1H), 8.84 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.42-7.5 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.4-8.5 (m, 1H), 8.38 (s, 1H)
19-28		RT : 0.5 (MeOH: CH2Cl2=3: 7)	DMSO-d6 : 0.63 (d, 6H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.17-2.35 (m, 5H), 2.6-2.73 (m, 2H), 3.25-3.4 (m, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.36-8.46 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)
19-29		Ms : 577	DMSO-d6 : 0.63 (d, 6H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.7 (t, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.1 (t, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.4-8.48 (m, 1H), 8.91 (s, 1H)
19-30		Ms : 590	DMSO-d6 : 0.63 (d, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 4H), 2.4-2.8 (m, 4H), 2.69 (t, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 6.47 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.39-8.48 (m, 1H), 8.91 (s, 1H)

129

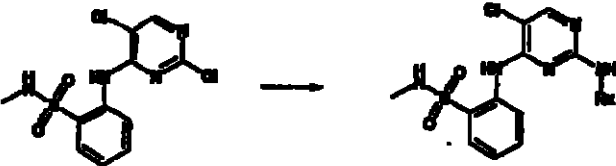
5

19-31		Ms : 308	DMSO-d6 : 0.94 (d, 6H), 2.19-2.38 (m, 4H), 2.86-2.86 (m, 3H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.73-3.8 (m, 5H), 6.43 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.48-7.5 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.42-8.52 (m, 1H), 9.32 (s, 1H)
19-32		Ms : 300	CDCl3 : 1.01 (s, 6H), 1.45-1.56 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.11-2.2 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.78-2.87 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.39-3.5 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.5-7.57 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.82 (s, 1H)

10

Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benceno-sulfonamidas se preparan de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo A

15



20

Comp No.	R ₁	R ₂ (solvente) o MS	NMR (400MHz), δ (ppm)
20-1		0.80 (AcOEt)	CDCl3 : 2.63(d, 3H), 3.14(t, 4H), 3.87-3.90(m,7H), 4.94(m,1H), 6.45(dd, 1H), 6.66(d, 1H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.51-7.56(m, 1H), 7.91(d, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.08(s, 1H), 8.47(d, 1H), 8.28(s, 1H)

25

148
128

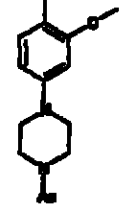
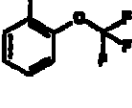
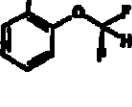
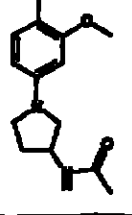
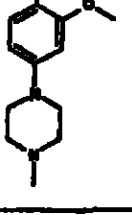
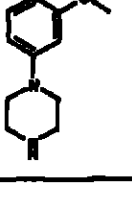
5

10

15

20

25

20-2		m/z 548, 548 (M+1)	DMSO-d6: 2.08 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.59-3.82 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 8.49 (dd, 1H), 8.88 (d, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.35 (s, 1H)
20-3		0.27 (n- hexane: AcOEt=3:1)	CDCl3: 2.65(d, 3H), 4.45-4.49(m, 1H), 6.99-7.04(m, 1H), 7.17-7.28(m, 4H), 7.59-7.60(m, 1H), 7.98-7.99(m, 1H), 8.18(s, 1H), 8.31-8.34(m, 1H), 8.41-8.44(m, 1H), 9.14(s, 1H)
20-4		0.27 (n- hexane: AcOEt=3:1)	CDCl3: 2.65(d, 3H), 4.54-4.58(m, 1H), 6.53(dd, 1H), 6.99-7.02(m, 1H), 7.11-7.15(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.35(ba, 1H), 7.57-7.61(m, 1H), 7.95-7.98(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.29-8.32(m, 1H), 8.42-8.46(m, 1H), 9.14(s, 1H)
20-5		0.48 (MeOH: CH2Cl2=1:4)	CDCl3: 1.85-2.00(m, 5H), 2.29-2.37(m, 1H), 2.62(d, 3H), 3.20-3.78(m, 4H), 3.89(s, 3H), 4.80-4.84(m, 2H), 5.85-5.89(m, 1H), 8.09-8.16(m, 2H), 7.15(ba, 1H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.89-7.93(m, 2H), 8.08(s, 1H), 8.55-8.57(m, 1H), 9.08(s, 1H)
20-6		518 [M+1]+	DMSO-d6: 2.23(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.45-2.50(m, 4H), 3.12-3.17(m, 4H), 3.78(s, 3H), 6.45(dd, 1H), 6.83(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.45-7.50(m, 1H), 7.74-7.78(m, 1H), 7.78(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.43-8.53(m, 1H), 9.38(ba, 1H)
20-7		504 [M+1]+	DMSO-d6: 2.43(s, 3H), 2.50-2.58(m, 4H), 2.99-3.07(m, 4H), 3.78(s, 3H), 6.44(dd, 1H), 6.61(d, 1H), 7.18-7.24(m, 1H), 7.37(d, 1H), 7.44-7.50(m, 1H), 7.78(dd, 1H), 8.15(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.45-8.55(m, 1H), 9.20-9.45(m, 1H)

24
129

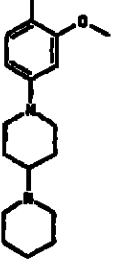
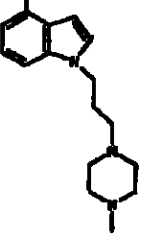
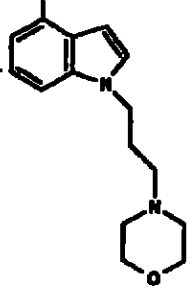
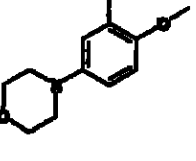
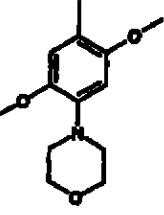
5

10

15

20

25

20-8		588 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 1.85-1.43(m, 2H), 1.45-1.81(m, 6H), 1.78-1.85(m, 2H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.43(d, 3H), 2.42-2.55(m, 4H), 2.60-2.70(m, 2H), 3.68-3.77(m, 2H), 3.75(s, 3H), 8.45(dd, 1H), 8.52(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 7.43-7.51(m, 1H), 7.73-7.81(m, 1H), 7.75(dd, 1H), 8.16(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.45-8.52(m, 1H), 8.84(bs, 1H)
20-9		588 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 1.85-1.88(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.18(t, 2H), 2.22-2.40(m, 8H), 2.43(s, 3H), 4.17(t, 2H), 6.85(d, 1H), 7.08(dd, 1H), 7.20(d, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.28(d, 1H), 7.39-7.47(m, 2H), 7.72-7.82(m, 1H), 7.77(ddd, 1H), 8.28(s, 1H), 8.52(d, 1H), 9.22(s, 1H), 9.38(s, 1H)
20-10		588 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 1.85-1.88(m, 2H), 2.18(t, 2H), 2.25-2.35(m, 4H), 2.43(s, 3H), 3.55-3.60(m, 4H), 4.18(t, 2H), 6.88(d, 1H), 7.08(dd, 1H), 7.17-7.24(m, 1H), 7.21(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.39-7.45(m, 1H), 7.44(d, 1H), 7.70-7.80(m, 1H), 7.78(dd, 1H), 8.28(s, 1H), 8.52(d, 1H), 9.21(s, 1H), 9.38(s, 1H)
20-11		FR (measured: AcOEt=1:1) 0.29	DMSO-d6: 2.64 (d, 3H), 2.87-2.88 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.41-4.51 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.07 (s, 1H).
20-12		MS 536	DMSO-d6: 2.64 (d, 3H), 3.05 (bs, 4H), 3.59 (bs, 3H), 3.87(bs, 3H), 3.89 (bs, 4H), 4.52-4.48 (m, 1H), 6.57(bs, 1H), 7.25-7.20(m, 1H), 7.44-7.32 (m, 1H), 7.83-7.52 (m, 1H), 7.94(bs, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.25(s, 1H), 8.48(d, 1H), 9.08(bs, 1H)

142
130

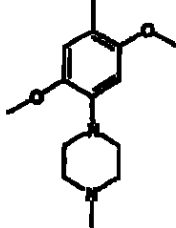
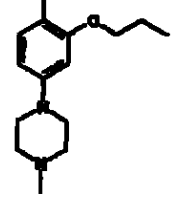
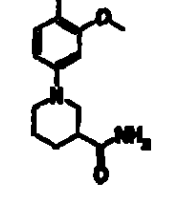
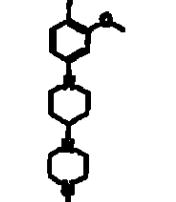
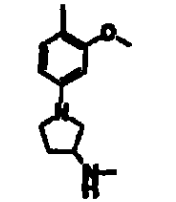
5

10

15

20

25

20-13		MS 548	DMSO-d6: 2.17 (bs, 3H), 2.63 (d, 3H), 2.66 (bs, 4H), 3.10(bs, 4H), 3.57 (s, 3H), 4.54-4.46 (m, 1H), 6.59(bs, 1H), 7.27-7.18(m, 1H), 7.37 (bs, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.94(bs, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.48(d, 1H), 9.04(bs, 1H)
20-14		MS 548	DMSO-d6: 1.06 (t, 3H), 1.86 (dd, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.82-2.69 (m, 4H), 2.94(d, 3H), 4.00-3.97 (m, 4H), 4.82-4.64 (m, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.84(d, 1H), 7.27-7.22(m, 1H), 7.34(bs, 1H), 7.58-7.64(m, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.02(d, 1H), 8.11(s, 1H), 8.53(d, 1H), 9.07(bs, 1H)
20-15		LC-MS 545	DMSO-d6: 1.48-1.62 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.82-2.76 (m, 2H), 3.58-3.69 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 6.47 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.82-6.89 (br, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.71-7.82 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.16-8.20 (br, 1H), 8.44-8.53 (m, 1H), 9.29-9.36 (m, 1H)
20-16		0.24 (CH2Cl2:M eOH=8:2)	DMSO-d6: 1.47-1.65 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.25-2.41 (m, 5H), 2.42-2.48 (m, 3H), 2.81-2.73 (m, 2H), 3.68-3.79 (m, 6H), 6.45 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45-8.54 (m, 1H), 9.34 (s, 1H)
20-17		LC-MS 518	DMSO-d6: 1.76-1.84 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.00-3.03 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 3H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.06 (dd, 1H), 6.18-6.20 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.38-7.46 (br, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.17-8.21 (br, 1H), 8.48-8.58 (br, 1H), 9.30-9.40 (br, 1H)

131

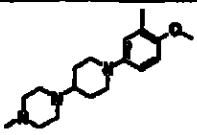
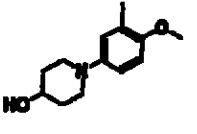
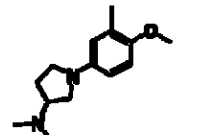
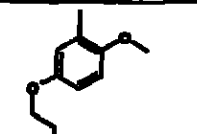
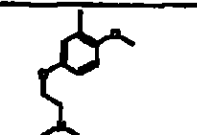
5

10

15

20

25

20-18		LC-MS 601	DMSO-d6: 1.38-1.48 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.24-2.36 (br, 4H), 2.39-2.48 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 3.27-3.40 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.82 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.55-7.66 (br, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.28 (s, 1H)
20-19		LC-MS 619	DMSO-d6: 1.37-1.45 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.69-2.81 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.40-3.74 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.42-7.48 (br, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H), 8.13-8.18 (br, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.40-8.45 (m, 1H), 9.25-9.30 (m, 1H)
20-20		LC-MS 632	DMSO-d6: 1.68-1.76 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.87-2.91 (m, 1H), 2.99-3.10 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 6.26 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.27-9.38 (br, 1H)
20-21		MS: 648	DMSO-d6: 2.37-2.47 (m, 4H), 2.48-2.53 (m, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.57 (t, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.82 (t, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.74-7.84 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.33 (s, 1H)
20-22		MS: 662	DMSO-d6: 2.20 (s, 3H), 2.3-2.5 (m, 11H), 2.84 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H), 8.12 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.33 (brs, 1H)

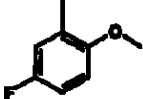
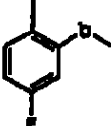
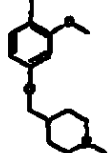
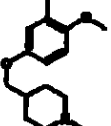
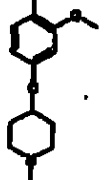
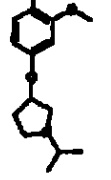
5

10

15

20

25

20-23		Mac438	DMSO-d6: 2.42-2.46 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 6.8 (ddd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.3-7.36 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.74-7.8 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.18 (bra, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.3 (bra, 1H)
20-24		Mac438	DMSO-d6: 2.41-2.45 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.74 (ddd, 1H), 7.0 (dd, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.76-7.8 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.37 (bra, 1H), 8.39-8.45 (m, 1H), 9.34 (bra, 1H)
20-25		Mac547	DMSO-d6: 1.24-1.38 (m, 2H), 1.84-1.8 (m, 3H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.41-2.45(m, 3H), 2.78-2.83 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (d, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.2-7.25 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.43-7.5 (m, 1H), 7.74-7.8 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.28 (bra, 1H), 8.44-8.5 (m, 1H), 9.34 (bra, 1H)
20-26		Mac547	DMSO-d6: 1.18-1.3 (m, 2H), 1.88-1.7 (m, 3H), 1.8-1.88 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.41-2.45(m, 3H), 2.73-2.8 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.51-7.6 (m, 2H), 7.7-7.9 (m, 2H), 8.09 (bra, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.31 (bra, 1H)
20-27		Mac533	DMSO-d6: 1.82-1.72 (m, 2H), 1.9-1.98 (m, 2H), 2.3-2.35 (m, 5H), 2.41-2.45(m, 3H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.35-4.43 (m, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.74-7.8 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.27 (bra, 1H), 8.42-8.5 (m, 1H), 9.34 (bra, 1H)
20-28		Mac547	DMSO-d6: 0.98-1.2 (m, 2H), 1.78-1.9 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.41-2.45(m, 2H), 2.43(d, 3H), 2.8-3.0 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.85-5.0 (m, 1H), 6.43-6.49 (m, 1H), 6.57-6.64 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.73-7.83 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.27 (bra, 1H), 8.44-8.51 (m, 1H), 9.35 (bra, 1H)

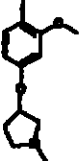
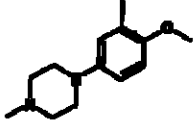
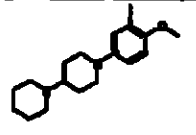
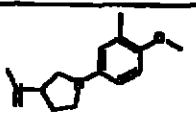
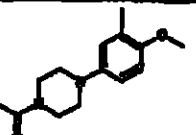
5

10

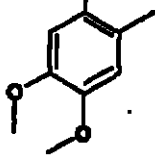
15

20

25

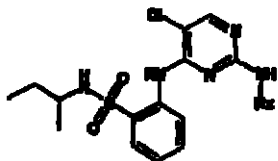
20-29		Ms: 519	DMSO-d6: 1.74-1.83 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.35-2.4 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 3H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.63-2.7 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.73-7.83 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.28 (bra, 1H), 8.43-8.52 (m, 1H), 9.34 (bra, 1H)
20-30		Ms: 533	DMSO-d6: 1.04 (t, 3H), 1.74-1.82 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.47-2.5 (m, 3H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.8-2.87 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.73-7.8 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.28 (bra, 1H), 8.44-8.51 (m, 1H), 9.34 (bra, 1H)
20-31		Ms: 518	DMSO-d6: 2.23 (s, 3H), 2.36-2.47 (m, 7H), 2.57-2.63 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.63 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.76-7.84 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 9.29 (s, 1H)
20-32		Ms: 588	DMSO-d6: 1.35-1.55 (m, 8H), 1.68-1.75 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.41-2.45 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.63 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.76-7.87 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 9.29 (s, 1H)
20-33		Ms: 518	DMSO-d6: 1.62-1.71 (m, 1H), 1.85-2.04 (m, 1H), 2.23-2.27 (m, 3H), 2.39-2.43 (m, 3H), 2.63-3.1 (m, 2H), 3.13-3.28 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.19 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.13-7.2 (m, 1H), 7.4-7.48 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.08 (bra, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.4 (d, 1H)
20-34		Ms: 548	DMSO-d6: 2.02 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 3H), 2.71-2.91 (m, 4H), 3.44-3.51 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.28 (bra, 1H)

5

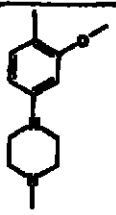
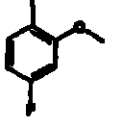
20-35		MS (ESI) 484 (M+H)	Tiempo de retención HPLC (min) 2.68
-------	---	-----------------------	--

10

Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino]-N-sec-butil-benceno-sulfonamidas se preparan de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-sec-butil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A



15

Ejemp No.	Rx	R _f (solvente) o MS	NMR (400MHz), δ (ppm)
21-1		0.35 (n- hezano: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 0.62(t, 3H), 0.88(d, 3H), 1.23-1.28(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.46-2.47(m, 4H), 3.05-3.14(m, 5H), 3.76(s, 3H), 6.40-6.43(m, 1H), 6.62(s, 1H), 7.16-7.22(m, 1H), 7.39-7.47(m, 2H), 7.80-7.82(m, 1H), 8.15-8.16(m, 2H), 8.44-8.46(m, 1H), 8.32(s, 1H)
21-2		0.30 (n- hezano: AcOEt=3:1)	DMSO-d ₆ : 0.62(t, 3H), 0.87(d, 3H), 1.17-1.28(m, 2H), 3.03-3.10(m, 1H), 3.79(s, 3H), 6.66-6.71(m, 1H), 6.86-7.00(m, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.47-7.51(m, 1H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.79-7.83(m, 2H), 8.21(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.35-8.37(m, 1H), 9.29(s, 1H)

20

25

135

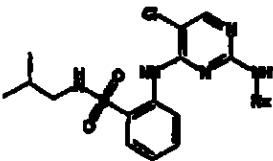
5

10

21-3		0.30 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	DMSO-d6: 0.61(t, 3H), 0.87(d, 3H), 1.21-1.29(m, 2H), 1.58-1.67(m, 2H), 1.86-1.93(m, 2H), 2.14-2.20(m, 3H), 2.59-2.67(m, 2H), 3.06-3.08(m, 1H), 3.74(s, 3H), 4.32-4.38(m, 1H), 6.46-6.48(m, 1H), 6.63(d, 1H), 7.17-7.21(m, 1H), 7.40-7.50(m, 2H), 7.79-7.81(m, 2H), 8.16(s, 1H), 8.21(bs, 1H), 8.35-8.42(m, 1H), 9.29(s, 1H)
21-4		0.30 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	DMSO-d6: 0.61(t, 3H), 0.87(d, 3H), 1.22-1.29(m, 2H), 2.43-2.47(m, 2H), 2.61-2.63(m, 1H), 2.68-2.70(m, 2H), 3.04-3.11(m, 1H), 3.55-3.60(m, 3H), 3.75(s, 3H), 3.93-3.98(m, 1H), 4.06-4.11(m, 2H), 6.45-6.47(m, 1H), 6.64(d, 1H), 7.16-7.22(m, 1H), 7.43-7.46(m, 2H), 7.80-7.82(m, 2H), 8.17(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.42-8.44(m, 1H), 9.31(s, 1H)

15

Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino]-N-iso-butil-benceno-sulfonamidas se preparan de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-sec-butil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

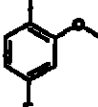
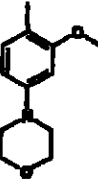


20

Exp. No.	R ₁	R ₂ (solvente) o MS	NMR (400MHz) , δ (ppm)
22-1		0.30 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=3:1)	DMSO-d6: 0.69(d, 6H), 1.62-1.69(m, 1H), 2.67-2.68(m, 2H), 3.82(s, 3H), 6.75-6.80(m, 1H), 6.99-7.02(m, 1H), 7.29-7.33(m, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.82-7.83(m, 3H), 8.14(bs, 1H), 8.31(s, 1H), 8.33(s, 1H), 9.23(s, 1H)

25

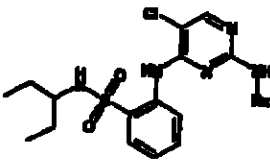
5

22-2		0.30 (n-pentane: AcOEt=3:1)	CDCl ₃ : 0.74(d, 6H), 1.57-1.64(m, 1H), 2.72-2.78(m, 2H), 3.58(s, 3H), 4.65-4.88(m, 1H), 6.52-6.57(m, 1H), 6.62-6.65(m, 1H), 7.24-7.28(m, 2H), 7.36(bs, 1H), 7.58-7.60(m, 1H), 7.95-8.08(m, 1H), 8.10-8.14(m, 2H), 8.36-8.39(m, 1H), 8.86(bs, 1H)
22-3		0.64 (AcOEt)	DMSO-d ₆ : 0.73(d, 6H), 1.55-1.62(m, 1H), 2.55-2.69(m, 2H), 3.10-3.12(m, 4H), 3.74-3.78(m, 7H), 6.43-6.46(m, 1H), 6.65(d, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.40-7.48(m, 2H), 7.76-7.78(m, 1H), 7.90-7.98(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.43-8.46(m, 1H), 9.32(s, 1H)

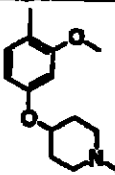
10

Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino]-N-(1-etil-propil)-bencenosulfonamidas se preparan de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-(1-etil-propil)-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

15



20

Ejemp No.	R ₁	R ₂ (solvente) • MS	NMR (400MHz) , δ (ppm)
22-1		0.48 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =3:7)	DMSO-d ₆ : 0.66(t, 6H), 1.14-1.34(m, 4H), 1.55-1.98(m, 2H), 1.57-1.98(m, 2H), 2.12-2.22(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.57-2.65(m, 2H), 2.66-2.98(m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.30-4.39(m, 1H), 6.48(dd, 1H), 6.63(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.39-7.48(m, 2H), 7.75-7.84(m, 2H), 8.18(s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.39(m, 1H), 9.33(bs, 1H)

25

149
137

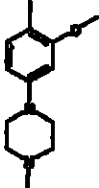
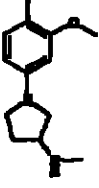
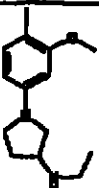
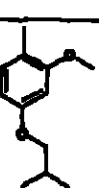
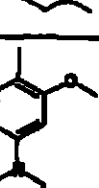
5

10

15

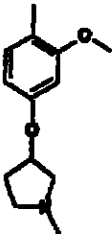
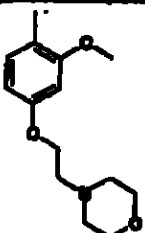
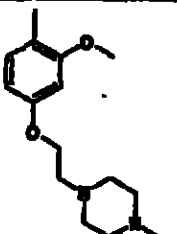
20

25

23-2		0.95 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	CDCl ₃ : 0.69(t, 6H), 1.14-1.34(m, 4H), 2.23(s, 3H), 2.45-2.47(m, 4H), 2.90-2.95(m, 1H), 3.11-3.14(m, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.39-6.42(m, 1H), 6.82(s, 1H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.76-7.82(m, 2H), 8.12(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.43-8.44(m, 1H), 9.35(s, 1H)
23-3		0.41 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	DMSO-d ₆ : 0.69(t, 6H), 1.16-1.35(m, 4H), 1.78-1.89(m, 1H), 2.08-2.15(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.90-3.02(m, 2H), 3.21-3.45(m, 4H), 3.73(s, 3H), 6.02(dd, 1H), 8.18(d, 1H), 7.16(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 7.35-7.45(m, 1H), 7.77-7.82(m, 2H), 8.10 (s, 1H) 8.12 (s, 1H), 8.45-8.55(m, 1H), 9.38(s, 1H)
23-4		0.41 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =1:4)	DMSO-d ₆ : 0.69(t, 6H), 1.04(t, 3H), 1.17-1.35(m, 4H), 1.76-1.83(m, 1H), 2.10-2.15(m, 1H), 2.89-2.94(m, 2H), 2.91-3.01(m, 2H), 3.21-3.47(m, 4H), 3.74(s, 3H), 6.02(dd, 1H), 8.18(d, 1H), 7.14-7.17(m, 1H), 7.28(d, 1H), 7.35-7.48(m, 1H), 7.77-7.82(m, 2H), 8.11 (s, 1H) 8.12 (s, 1H), 8.45-8.55(m, 1H), 9.38(s, 1H)
23-5		0.28 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	DMSO-d ₆ : 0.69(t, 6H), 1.06-2.16(m, 11H), 2.16(s, 3H), 2.62-2.67(m, 1H), 2.81-2.94(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.80-3.89(m, 2H), 6.41-6.44(m, 1H), 6.82(d, 1H), 7.17-7.21(m, 1H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.77-7.82(m, 2H), 8.16(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.38-8.42(m, 1H), 9.38(s, 1H)
23-6		Me: 661	DMSO-d ₆ : 0.69 (t, 6H), 1.14-1.35 (m, 4H), 2.87-2.88 (m, 1H), 3.1 (t, 4H), 3.72-3.79 (m, 7H), 6.42 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.42-7.5 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.4-8.5 (m, 1H), 9.38 (s, 1H)

5

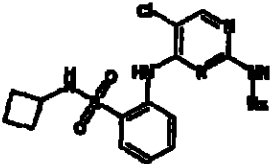
10

23-7		Ms : 575	DMSO-d6 : 0.58 (t, 6H), 1.13-1.37 (m, 4H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 4H), 2.32-2.4 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.84-4.91 (m, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.14-7.24 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.72-7.88 (m, 1H), 8.12-8.25 (m, 2H), 8.34-8.45 (m, 1H), 9.33 (bra, 1H)
23-8		Ms : 605	DMSO-d6 : 0.58 (t, 6H), 1.14-1.38 (m, 4H), 2.43-2.53 (m, 4H), 2.69 (t, 2H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.69 (t, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (t, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.38-8.46 (m, 1H), 9.35 (s, 1H)
23-9		Ms : 618	DMSO-d6 : 0.58 (t, 6H), 1.14-1.37 (m, 4H), 2.16 (s, 1H), 2.28-2.4 (m, 4H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.07 (t, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.7-7.84 (m, 2H), 8.12-8.22 (m, 1H), 8.34-8.44 (m, 1H), 9.34 (s, 1H)

15

Las siguientes 2-[5-cloro-2-(fenilamino subst.)-pirimidin-4-ilamino]-N-iso-butil-benceno-sulfonamidas se preparan de 2-(5-cloro-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutil-bencenosulfonamida y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

20



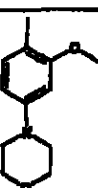
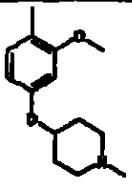
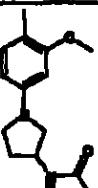
mp °C	Rx	R ₂ (substituente) o MS	NMR (400MHz) , δ (ppm)
----------	----	---------------------------------------	------------------------

25

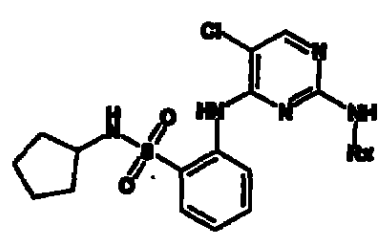
139

5

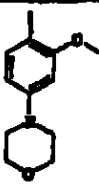
10

24-1		0.95 (<i>n</i> -hexane: AcOEt=1:1)	DMSO-d6: 1.37-1.48(m, 2H), 1.69-1.91(m, 4H), 3.08-3.12(m, 4H), 3.63-3.74(m, 1H), 3.76(s, 3H), 6.43-6.46(m, 1H), 6.63(d, 1H), 7.16-7.22(m, 1H), 7.41-7.47(m, 2H), 7.76-7.78(m, 1H), 8.17-8.24(m, 3H), 8.46(d, 1H), 8.38(s, 1H)
24-2		0.46 (MeOH: CH2Cl2=3:7)	DMSO-d6: 1.37-1.63(m, 10H), 2.16(s, 3H), 2.59-2.62(m, 1H), 3.60-3.74(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.32-4.36(m, 1H), 6.46-6.48(m, 1H), 6.62(d, 1H), 7.16-7.20(m, 1H), 7.41-7.44(m, 2H), 7.76-7.77(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.40-8.42(m, 1H), 8.30(bs, 1H)
24-3		0.46 (MeOH: CH2Cl2=1:4)	CDCl3: 1.45-1.78(m, 6H), 1.84-2.08(m, 6H), 2.29-2.37(m, 1H), 3.21-3.58(m, 4H), 3.72-3.81(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.66-4.85(m, 1H), 4.80(d, 1H), 5.72(d, 1H), 6.07(bs, 1H), 6.16(bs, 1H), 7.16-7.22(m, 2H), 7.53-7.58(m, 1H), 7.89-7.94(m, 2H), 8.06(s, 1H), 8.50(d, 1H), 9.00(s, 1H)

15



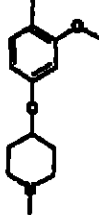
20

Exp No.	Rx	Ms	NMR (400MHz), δ (ppm)
25-1		Ms : 559	DMSO-d6: 1.2-1.38 (m, 4H), 1.4-1.65 (m, 4H), 3.11 (t, 4H), 3.42-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 7H), 6.44 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.16-7.28 (m, 1H), 7.38-7.5 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.4-8.6 (m, 1H), 8.34 (s, 1H)

25

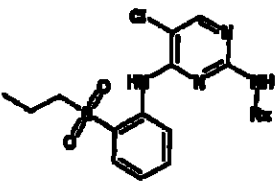
152
140

5

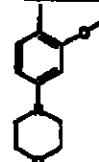
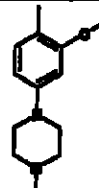
25-2		Ms : 587	DMSO-d6 : 1.2-1.38 (m, 4H), 1.42-1.6 (m, 6H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 5H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.3-4.4 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.38-8.46 (m, 1H), 9.31 (s, 1H)
------	---	----------	--

La siguiente 5-Cloro-N²-(fenilo substituido)-N⁴-[2-(propano-1-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina se prepara de (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-1-sulfonyl)-fenil]-amina y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

15



20

Ex. No.	R2	R ₁ (solvente) MS o Mp	NMR (400MHz) , δ (ppm)
28-1		0.68 (AcOEt)	CDCl ₃ : 0.87(t, 3H), 1.72-1.82(m, 2H), 3.08-3.14(m, 6H), 3.87-3.89(m, 7H), 6.46(dd, 1H), 6.53(d, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.58(d, 1H), 9.40(s, 1H)
28-2		0.67 (MeOH: AcOEt=1:4)	CDCl ₃ : 0.98(t, 3H), 1.85-1.88(m, 2H), 2.15(s, 3H), 3.16-3.07(m, 6H), 3.87-3.82(m, 2H), 3.81-3.78(m, 2H), 3.89(s, 3H), 6.47(d, 1H), 6.58(d, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.68(d, 1H), 9.41(s, 1H)

25

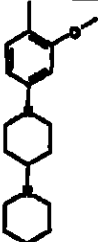
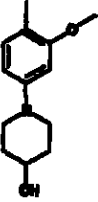
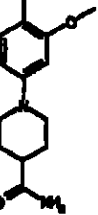
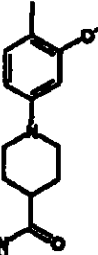
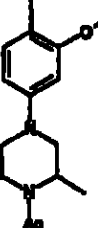
5

10

15

20

25

28-3		0.13 (MeOH: AcOEt=1:4)	CDCl ₃ : 0.97(t, 3H), 1.43-1.52(m, 2H), 1.52-1.67 (m, 4H), 1.69-1.72(m, 4H), 1.90-1.98(m, 2H), 2.34-2.48(m, 1H), 2.51-2.59(m, 4H), 2.64-2.74(m, 2H), 3.11(dd, 2H), 3.64-3.73(m, 2H), 3.67(s, 3H), 6.47(dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.24-7.33(m, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.00(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.59(d, 1H), 9.36(bs, 1H).
28-4		0.22 (AcOEt)	CDCl ₃ : 0.97(t, 3H), 1.45(d, 1H), 1.69-1.82(m, 4H), 2.0-2.1(m, 2H), 2.61(ddd, 2H), 3.10(ddd, 2H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.64-3.82(m, 1H), 3.86 (s, 1H), 6.48(dd, 1H), 6.57(d, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.14(s, 1H), 8.59(d, 1H), 9.39(bs, 1H)
28-5		0.1 (AcOEt)	CDCl ₃ : 0.97(t, 3H), 1.71-1.82(m, 2H), 1.86-1.98(m, 2H), 2.01-2.08(m, 2H), 2.25-2.37(m, 1H), 2.75 (ddd, 2H), 3.10(ddd, 2H), 3.63-3.69(m, 2H), 3.86(s, 3H), 5.25-5.40(m, 1H), 5.40-5.55 (m, 1H), 6.48(dd, 1H), 6.57(d, 1H), 7.22-7.34 (m, 1H), 7.62(ddd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.59(d, 1H), 9.40(m, 1H)
28-6		MS 587	CDCl ₃ : 0.97 (t, 3H), 1.77 (ddd, 2H), 2.00-1.88 (m, 4H), 2.27-2.16(m, 1H), 2.72(ddd, 2H) 3.12-3.08 (m, 2H), 3.69-3.61(m, 2H), 3.69-3.46(m, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.80(t, 2H), 3.86(s, 3H), 5.56-5.46 (m, 1H), 6.47(dd, 1H), 6.55(d, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.30(bs, 1H), 7.84-7.60(m, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.02(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.59(d, 1H), 9.40(s, 1H)
28-7		MS 587	CDCl ₃ : 0.96 (t, 3H), 1.46(bs, 6H) 1.62-1.73 (m, 2H), 2.17(s, 3H), 3.58-3.46(m, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.90(s, 3H), 6.48(dd, 1H), 6.52(d, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.31(bs, 1H), 7.66-7.60(m, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.59(d, 1H), 9.43(s, 1H)

142

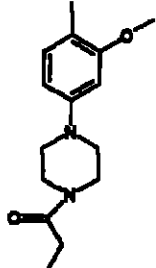
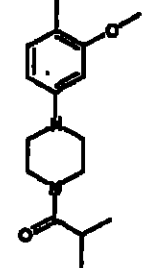
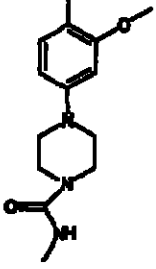
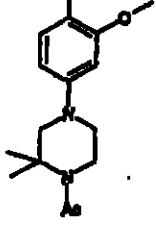
5

10

15

20

25

28-8		MS 573	CDCl ₃ : 0.97 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 1.77 (ddd, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 6H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.47 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)
28-9		MS 587	CDCl ₃ : 0.97 (t, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.76 (ddd, 2H), 2.68-2.81 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 6H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.47 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)
28-10		MS 517	CDCl ₃ : 0.97 (t, 3H), 1.76 (ddd, 2H), 2.68 (d, 3H), 3.14-3.08 (m, 2H), 3.13 (t, 4H), 3.85 (t, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.48-4.38 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)
28-11		MS 587	CDCl ₃ : 0.98 (t, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.82-1.72 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.58-5.48 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 7.00 (bs, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.42 (s, 1H)

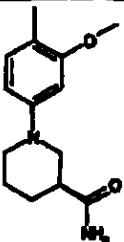
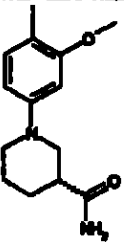
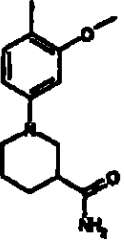
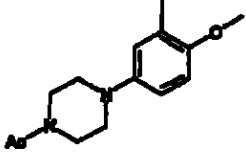
5

10

15

20

25

28-12		MS 559	CDCl ₃ : 0.98 (t, 3H), 1.61-1.71 (m, 3H), 1.85-1.84 (m, 3H), 2.68-2.63(m, 1H), 3.12-3.08 (m, 4H), 3.28(d, 2H), 3.88(s,3H), 5.45-5.38 (m, 1H), 6.53(dd, 1H), 6.59(d, 1H), 6.71-6.82 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.35(bs, 1H), 7.65-7.81(m, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.58(d, 1H), 9.41(s, 1H)
28-13		MS 559	CDCl ₃ : 0.98 (t, 3H), 1.61-1.71 (m, 3H), 1.85-1.84 (m, 3H), 2.68-2.63(m, 1H), 3.12-3.08 (m, 4H), 3.28(d, 2H), 3.88(s,3H), 5.45-5.38 (m, 1H), 6.53(dd, 1H), 6.59(d, 1H), 6.71-6.82 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.35(bs, 1H), 7.65-7.81(m, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.58(d, 1H), 9.41(s, 1H)
28-14		MS 559	CDCl ₃ : 0.98 (t, 3H), 1.65-1.74 (m, 3H), 2.00-1.88 (m, 3H), 2.70-2.61(m, 1H), 3.13-3.08 (m, 4H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.89(s,3H), 5.48-5.37 (m, 1H), 6.53(dd, 1H), 6.59(d, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.34(bs, 1H), 7.65-7.81(m, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.58(d, 1H), 9.41(s, 1H)
28-15		MS 559	CDCl ₃ : 0.98(t, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.98(t, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.53(t, 2H), 3.67(t, 2H), 3.67(s,3H), 6.54(dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.55(bs, 1H), 7.67-7.62(m, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.07(d, 1H), 8.21(s, 1H), 8.59(dd, 1H), 9.48(s, 1H)
28-16		MS 561	CDCl ₃ : 0.98 (t, 3H), 1.61-1.72 (m, 2H), 2.49 (t, 4H), 2.98 (t, 2H), 3.12-3.08(m, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.74(t, 4H), 3.88(s,3H), 6.53(dd, 1H), 6.20(dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 7.13(bs, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.62-7.57(m, 1H), 7.87(dd, 1H), 7.93(dd, 1H), 8.12(s, 1H), 8.82(d, 1H), 9.40(s, 1H)

156
144

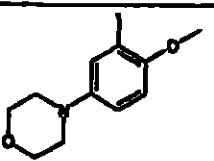
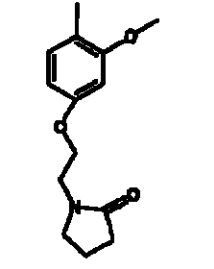
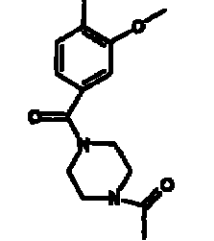
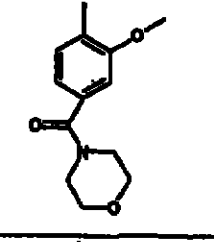
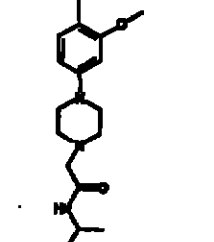
5

10

15

20

25

26-17		MS 518	CDCl ₃ : 0.98 (t, 3H), 1.78-1.73 (m, 2H), 2.49 (t, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.94-2.92 (m, 4H), 3.15-3.11 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 6.52 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)
26-18		MS 659	CDCl ₃ : 0.97 (t, 3H), 1.51-1.72 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 2.49 (t, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 8.41 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)
26-19		MS 587	CDCl ₃ : 0.98 (t, 3H), 1.52-1.73 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.95 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.48 (s, 1H)
26-20		MS 546	CDCl ₃ : 0.97 (t, 3H), 1.52-1.73 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 6H), 3.94 (s, 3H), 6.94 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.45 (s, 1H)
26-21		MS 618	CDCl ₃ : 0.97 (t, 3H), 1.52-1.72 (m, 2H), 2.71 (t, 3H), 3.05 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.18 (t, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.17-4.08 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)

145-157

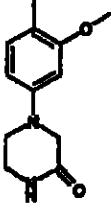
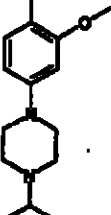
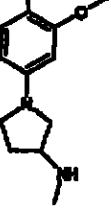
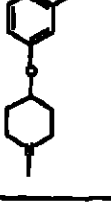
5

10

15

20

25

28-22		MS 530	CDCl ₃ : 0.98 (t, 3H), 1.50-1.74 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.98-5.89 (m, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 7.82-7.58 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.43 (s, 1H)
28-23		MS 538	CDCl ₃ : 0.97 (t, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.50-1.74 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 5H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 6.45 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.82-7.58 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.40 (s, 1H)
28-24		MS 544	CDCl ₃ : 0.98 (t, 3H), 1.51-1.72 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.82-2.64 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.17 (t, 1H), 3.35 (ddd, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 6.11 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.80-7.56 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)
28-25		MS 530	CDCl ₃ : 0.98 (t, 3H), 1.53-1.71 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 3.17-3.08 (m, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.54-3.30 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.12 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.40 (s, 1H)
28-26		MS 546	CDCl ₃ : 0.98 (t, 3H), 1.53-1.71 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 2.53-2.28 (m, 5H), 2.57-2.72 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.32 (bs, 3H), 6.44 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.83-7.59 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.42 (s, 1H)

146
158

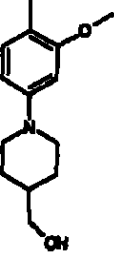
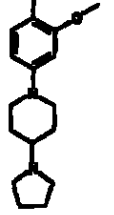
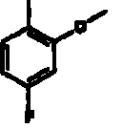
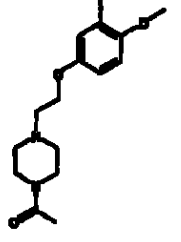
5

10

15

20

25

26-27		MS 545	CDCl ₃ : 0.97 (t, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 2.74-2.10 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.50 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 9.40 (s, 1H)
26-28		MS 517	CDCl ₃ : 0.97 (t, 3H), 1.88-1.65 (m, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 4H), 2.78-2.71 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.67 (s, 3H), 6.47 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H)
26-29		MS 595	CDCl ₃ : 0.97 (t, 3H), 1.88-1.65 (m, 6H), 2.03 (d, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 4H), 2.78-2.72 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.67 (s, 3H), 6.47 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H)
26-30		MS 451, 453	0.97 (t, 3H), 1.71-1.62 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 6.60 (ddd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.36 (br.s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.08-8.18 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 9.42 (s, 1H).
26-31		MS 847, 849	0.95 (t, 3H), 1.71-1.63 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.47-2.64 (m, 4H), 2.72-2.84 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.58-3.69 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.94-4.03 (m, 2H), 6.45-6.51 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.33 (s, 1H).

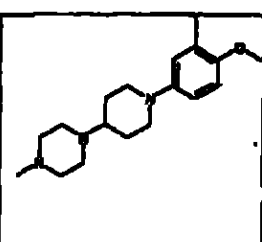
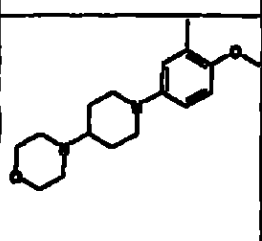
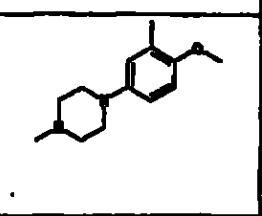
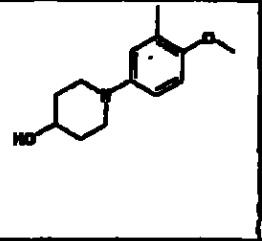
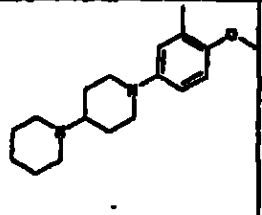
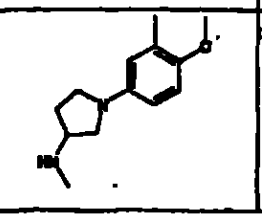
5

10

15

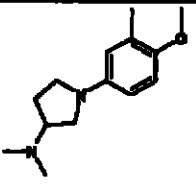
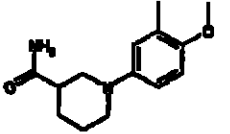
20

25

28-32		m.p. 139,4	400MHz, CDCl3, δ (ppm): 0.98 (t; 3H), 1.55-1.90 (m; 6H), 2.38 (s; 3H), 2.45-2.60 (m; 6H), 3.13 (m; 2H), 3.47 (m; 2H), 3.84 (s; 3H), 6.54 (dd; 1H), 6.79 (d; 1H), 7.23 (dd; 1H), 7.51 (s; 1H), 7.64 (dd; 1H), 7.92 (d; 1H), 8.00 (s; 1H), 8.19 (s; 1H), 8.57 (d; 1H), 9.41 (s; 1H).
28-33		m.p. 163,4	400MHz, CDCl3, δ (ppm): 0.98 (t; 3H), 1.50-1.90 (m; 6H), 2.24 (bs; 1H), 2.45-2.65 (m; 6H), 3.12 (m; 2H), 3.45 (m; 2H), 3.77 (m; 4H), 3.85 (s; 3H), 6.55 (dd; 1H), 6.79 (d; 1H), 7.24 (dd; 1H), 7.52 (s; 1H), 7.64 (dd; 1H), 7.93 (d; 1H), 8.01 (s; 1H), 8.20 (s; 1H), 9.42 (s; 1H).
28-34		m.p. 232,9	400MHz, CDCl3, δ (ppm): 1.00 (s; 3H), 1.78 (m; 2H), 2.63 (s; 3H), 3.03 (m; 2H), 3.12 (m; 2H), 3.38-3.60 (m; 6H), 3.89 (s; 3H), 6.58 (m; 1H), 6.82 (d; 1H), 7.29 (m; 1H), 7.60 (s; 1H), 7.64 (m; 1H), 7.95 (d; 1H), 8.12 (s; 1H), 8.20 (s; 1H), 8.59 (d; 1H), 9.50 (s; 1H).
28-35		m.p. 197,9	400MHz, CDCl3, δ (ppm): 0.99 (t; 3H), 1.43 (m; 1H), 1.63 (m; 2H), 1.77 (m; 2H), 1.90 (m; 2H), 2.70 (m; 2H), 3.13 (m; 2H), 3.28 (m; 2H), 3.75 (s; 1H), 3.84 (s; 3H), 6.55 (m; 1H), 6.80 (d; 1H), 7.24 (m; 1H), 7.53 (s; 1H), 7.64 (s; 1H), 7.93 (d; 1H), 8.02 (s; 1H), 8.20 (s; 1H), 8.58 (d; 1H), 9.41 (s; 1H).
28-36		m.p. 147,8	400MHz, CDCl3, δ (ppm): 1.00 (t; 3H), 1.78 (m; 2H), 3.12 (m; 2H), 3.56 (m; 1H), 3.57 (s; 3H), 6.53 (dd; 1H), 6.80 (d; 1H), 7.30 (dd; 1H), 7.52 (s; 1H), 7.64 (m; 1H), 7.95 (dd; 1H), 8.08 (s; 1H), 8.20 (s; 1H), 8.60 (d; 1H), 9.46 (s; 1H).
28-37		m.p. 143,2	500MHz, CDCl3, δ (ppm): 0.98 (t; 3H), 1.70 (m; 2H), 2.11 (m; 1H), 2.39 (m; 1H), 2.75 (s; 3H), 3.02 (m; 1H), 3.22 (m; 2H), 3.43 (d; 2H), 3.62 (s; 3H), 3.88 (m; 1H), 6.40 (dd; 1H), 6.94 (d; 1H), 7.34 (ddd; 1H), 7.47 (s; 1H), 7.63 (ddd; 1H), 7.93 (dd; 1H), 8.18 (s; 1H), 8.51

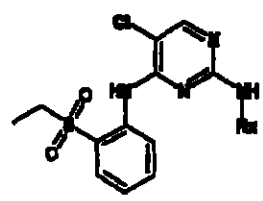
5

10

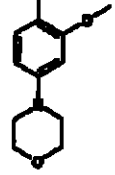
			(d; 1H).
26-38		m.p. 133.5	400MHz, CDCl3, δ (ppm): 1.00 (t; 3H), 1.70-1.85 (m; 6H), 2.83 (s; 1H), 2.92 (s; 1H), 3.00-3.25 (m; 6H), 3.89 (s; 3H), 5.42 (s; 1H), 6.70 (s; 1H), 6.83 (m; 2H), 7.25 (m; 1H), 7.55 (s; 1H), 7.63 (m; 1H), 8.95 (m; 1H), 8.15 (s; 1H), 8.23 (s; 1H), 8.54 (d; 1H), 9.45 (s; 1H).
26-39		m.p. 188.8	400MHz, CDCl3, δ (ppm): 0.99 (t; 3H), 1.70-1.90 (m; 3H), 2.08 (m; 1H), 2.28 (s; 6H), 2.83 (s; 1H), 3.00-3.23 (m; 4H), 3.37 (m; 1H), 3.83 (s; 3H), 6.19 (dd; 1H), 6.83 (d; 1H), 7.23 (dd; 1H), 7.60 (s; 1H), 7.69 (m; 2H), 7.93 (d; 1H), 8.19 (s; 1H), 8.90 (d; 1H), 9.42 (s; 1H).

La siguiente 5-Cloro-N²-(fenilo sustituido)-N⁴-[2-etanosulfonil-fenil]-pirimidina-2,4-diamina se prepara de (2, 5-Dicloro-pirimidin-4-il)-[2-etanesulfonil-fenil]-amina y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

15



20

Ejemp No.	Rx	R _f (solvente) o MS	NMR (400MHz), δ (ppm) o Tiempo de retención min. (HPLC)
27-1		0.53 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1.28(t,3H), 3.12-3.16(m, 6H), 3.87-3.89(m, 7H), 6.45(dd, 1H), 6.53(d,1H), 7.24-7.28(m,1H), 7.31(s, 1H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.04(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.58(d, 1H), 9.38(s, 1H)

25

161
149

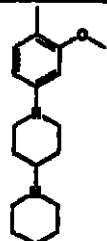
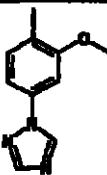
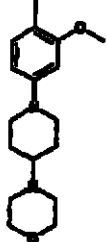
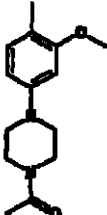
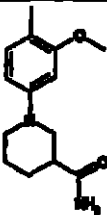
5

10

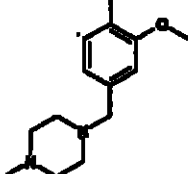
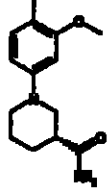
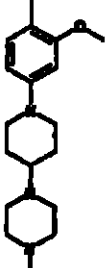
15

20

25

27-2		686 (M+H)	2.98
27-3		486 (M+H)	3.07
27-4		687 (M+H)	2.28
27-5		646 (M+H)	2.66
27-6		646 (M+H)	2.48

506e

5	27-7		531 (M+H)	2.25
	27-8		545 (M+H)	2.45
10	27-9		800 (M+H)	2.17

Condición HPLC

15 Columna: UMC CombiScreen ODS-A (5um, 12nm), 50x4.6 mm I.D.

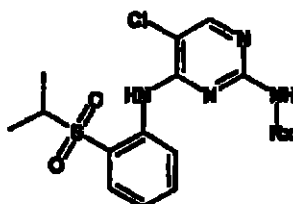
Velocidad de flujo: 2.0 ml/min

Eluyente: A) TFA/agua (0.1/100), B) TFA/acetonitrilo (0.1/100)

Gradiente: 5-100%B (0-5 min)

La siguiente 5-Cloro-N²-(fenilo sustituido)-N⁴-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina se prepara de (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A

25



15163

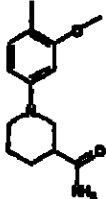
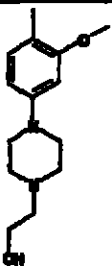
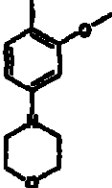
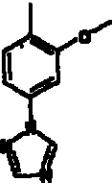
5

10

15

20

25

Comp. No.	R ₁	R ₂ (solvent) o MS	NMR (400MHz) , δ (ppm) or Tiempo de retención min. (HPLC)
28-1		0.2 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1.31 (d, 6H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.66-1.68 (m, 3H), 2.62-2.70 (m, 1H), 3.11-3.13 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.41 (brs, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.64 (brs, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).
28-2		MS m/z 581, 583 (M+1).	CDCl ₃ : 1.31(d, 6H), 2.84 (t, 2H), 2.68-2.77 (m, 4H), 3.19(t, 4H), 3.17-3.28(m, 1H), 3.88(t, 2H), 3.88(s, 3H), 6.48(dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.23-7.32(m, 1H), 7.62(ddd, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 8.12(s, 1H), 8.60(d, 1H), 9.54(brs, 1H)
28-3		0.55 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1.31(d, 6H), 3.12-3.14(m, 4H), 3.21-3.27(m, 1H), 3.87-3.88(m, 7H), 6.48(dd, 1H), 6.53(d, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.59-7.64(m, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.06(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.60(d, 1H), 9.55(s, 1H)
28-4		0.57 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1.32(d, 6H), 3.21-3.27(m, 1H), 4.00(s, 1H), 7.11(dd, 1H), 7.26-7.27(m, 1H), 7.29-7.33(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.66-7.71(m, 1H), 7.85(dd, 1H), 8.10(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.48(d, 1H), 8.50(s, 1H), 8.54(d, 1H), 8.58(s, 1H)

152

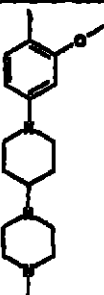
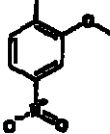
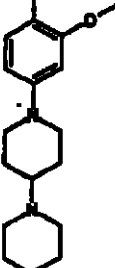
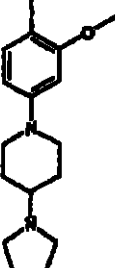
5

10

15

20

25

28-5		0.03 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1.31(d, 6H), 1.67-1.77(m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.48-2.61(m, 2H), 2.83-2.78(m, 8H), 3.24 (sept, 1H), 3.71-3.83 (m, 2H), 3.87(s, 3H), 6.47(dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.21-7.28(m, 1H), 7.81(ddd, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.00(dd, 1H), 8.12(s, 1H), 8.80(d, 1H), 9.53(bs, 1H)
28-6		502 (M+H)	2.84
28-7		478 (M+H)	4.83
28-8		MS 599	CDCl ₃ : 1.31(d, 6H), 1.51-1.42(m, 2H), 1.57-1.53(m, 4H), 1.81-1.88(m, 2H), 1.98-1.89(m, 2H), 2.47-2.38(m, 1H), 2.57-2.54(m, 4H), 2.69(dd, 2H) 3.24(sept, 1H), 3.87(d, 1H), 3.87(s, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.31-7.21(m, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 8.00(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.80(d, 1H), 9.55(s, 1H)
28-9		MS 585	CDCl ₃ : 1.28 (t, 3H), 1.31(d, 6H), 1.74-1.68(m, 2H), 1.85-1.78(m, 4H), 2.08-1.88(m, 2H), 2.19-2.10(m, 2H), 2.67-2.68(m, 4H), 2.79-2.72(m, 2H), 3.24(sept, 1H) 3.81(d, 2H), 3.87(s, 3H), 6.48(dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.82(dd, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.99(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.80(d, 1H), 9.53(s, 1H)

153

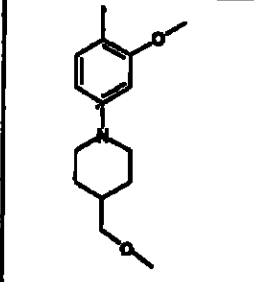
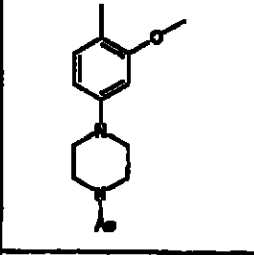
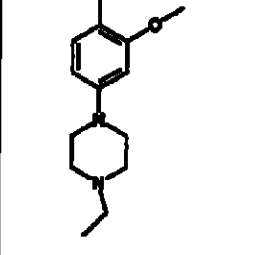
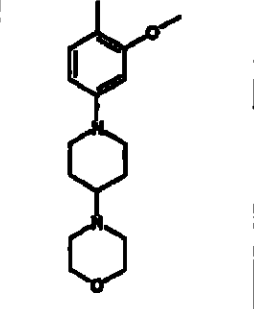
5

10

15

20

25

28-10		MS 560	CDCl ₃ : 1.31(d, 6H), 1.69-1.37(m, 2H), 1.81-1.89(m, 1H), 1.87(d, 2H), 2.73-2.67(m, 2H), 3.28-3.21(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.61(d, 1H), 3.87(s, 3H), 6.49(dd, 1H), 6.57(s, 1H), 7.31-7.21(m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.00(d, 1H), 8.60(d, 1H) 9.53(s, 1H)
28-11		MS 558	CDCl ₃ : 1.31(d, 6H), 2.15(s, 3H), 3.12(ddd, 4H), 3.24(sept, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.80(t, 2H), 3.89(s, 3H), 6.47(dd, 1H), 6.55(d, 1H), 7.29-7.24(m, 1H), 7.33(bs, 1H), 7.62(m, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.06(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.60(d, 1H) 9.55(s, 1H)
28-12		MS 544	CDCl ₃ : 1.16, (t, 3H), 1.31(d, 6H), 2.58-2.44(b, 2H), 2.71-2.60 (m, 4H), 3.28-3.17(m, 5H), 3.88(s, 3H), 6.48(dd, 1H), 6.58(d, 1H), 7.30-7.22(m, 1H), 7.63-7.58(m, 1H), 7.90(dd, 1H), 8.01(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.60(d, 1H) 9.54(s, 1H)
28-13		MS 601	CDCl ₃ : 1.31(d, 6H, J=8.55), 1.75-1.63(m, 2H), 2.00-1.91(m, 2H), 2.37-2.27(m, 1H), 2.60 (t, 4H, J=4.79), 2.74-2.59(m, 2H), 3.24(sept, 1H), 3.66 (d, 2H, J=12.1), 3.75(t, 4H, J=4.53), 3.88(s, 3H), 6.48(dd, 1H, J=2.52, 8.66), 6.58(d, 1H, J=2.52), 7.33-7.22(m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.91(dd, 1H, J=8.05, 1.81), 8.01(d, 1H, J=8.55), 8.12(s, 1H), 8.61(d, 1H, J=7.55) 9.54(s, 1H)

154

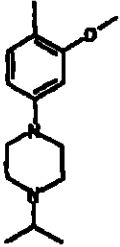
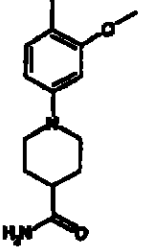
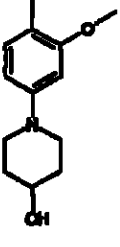
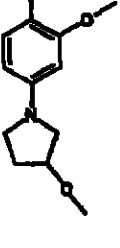
5

10

15

20

25

28-14		MS 559	CDCl ₃ : 1.11 (d, 8H, J=6.55), 1.31 (d, 8H, J=7.05), 2.82-2.88(m, 5H), 3.20-3.17(m, 4H), 3.25-3.17(m, 1H), 3.57(s, 3H), 6.48(dd, 1H, J=2.52, 8.55), 6.58(d, 1H, J=2.52), 7.33-7.24(m, 1H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.90(dd, 1H, J=), 8.01(d, 1H, J=8.55), 8.12(s, 1H), 8.60(d, 1H, J=8.55) 9.54(s, 1H)
28-15		MS 589	CDCl ₃ : 1.31 (d, 8H, J=7.05), 1.87-1.85(m, 2H), 2.17-1.88(m, 2H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.75(m, 2H), 3.24(sept, 1H), 3.65(d, 2H), 3.88(s, 3H), 6.30 (bs, 1H), 6.48(bs, 1H), 6.48(dd, 1H, J=2.51, 8.55), 6.58(d, 1H, J=2.52), 7.33-7.21(m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.91(dd, 1H, J=1.51, 8.08), 8.03(dd, 1H, J=3.02, 8.55), 8.13(s, 1H), 8.60(d, 1H, J=8.57), 9.54(s, 1H)
28-16		MS 532	CDCl ₃ : 1.31 (d, 8H, J=7.05), 1.48-1.43(m, 1H), 1.79-1.88(m, 2H), 2.08-1.99(m, 2H), 2.99-2.88(m, 2H), 3.24(sept, 1H), 3.61-3.45(m, 2H), 3.91-3.80(m, 1H), 3.88(s, 3H), 6.49(dd, 1H, J=2.52, 8.55), 6.57(d, 1H, J=2.52), 7.34-7.23(m, 1H), 7.84-7.80(m, 1H), 7.91(dd, 1H, J=1.51, 8.08), 8.02(dd, 1H, J=3.02, 8.05), 8.13(s, 1H), 8.60(d, 1H, J=8.08) 9.53 (s, 1H)
28-17		MS 532	CDCl ₃ : 1.31 (d, 8H, J=6.98), 2.18-2.12(m, 2H), 3.24(sept, 1H), 3.37-3.32(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.43(d, 1H, J=6.55), 3.51(dd, 1H, J=5.04, 10.5), 3.57(s, 3H), 4.17-4.09 (m, 1H) 6.13 (dd, 1H, J=2.51, 8.55), 6.18(d, 1H, J=2.52), 7.09(bs, 1H), 7.31-7.21(m, 1H), 7.80-7.58 (m, 1H), 7.85(d, 1H, J=8.55), 7.89(dd, 1H, J=1.51, 8.08), 8.10(s, 1H), 8.65(d, 1H, J=8.05) 9.54 (s, 1H)

155

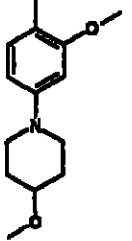
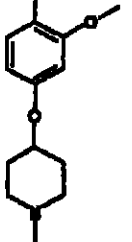
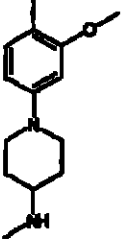
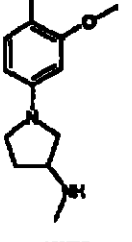
5

10

15

20

25

28-18		MS 548	CDCl ₃ : 1.31 (d, 6H, J=7.05), 1.82-1.70(m, 2H), 2.08-1.99(m, 2H), 2.86-2.87(m, 2H), 3.24(sept, 1H), 3.41-3.33(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.51-3.42(m, 2H), 3.87(s, 3H), 6.49(dd, 1H, J=2.52, 9.07), 6.57(d, 1H, J=2.52), 7.32-7.22(m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.91(dd, 1H, J=3.02, 9.06), 8.12(s, 1H), 8.80(d, 1H, J=8.56) 9.53 (s, 1H)
28-19		0.83 (AcOEt)	CDCl ₃ : 1.31 (d, 6H, J=7.05), 1.82-1.70(m, 2H), 2.08-1.99(m, 2H), 2.86-2.87(m, 2H), 3.24(sept, 1H), 3.41-3.33(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.51-3.42(m, 2H), 3.87(s, 3H), 6.49(dd, 1H, J=2.52, 9.07), 6.57(d, 1H, J=2.52), 7.32-7.22(m, 1H), 7.62(m, 1H), 7.91(dd, 1H, J=3.02, 9.06), 8.12(s, 1H), 8.80(d, 1H, J=8.56) 9.53 (s, 1H)
28-20		MS 544	CDCl ₃ : 1.31 (d, 6H, J=7.05), 1.86-1.53(m, 2H), 2.10-2.01(m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.70-2.13(m, 1H), 2.83-2.74(m, 2H), 3.24(sept, 1H), 3.53-3.55(m, 2H), 3.87(s, 3H), 4.34-4.25(m, 1H), 6.48(dd, 1H), 6.58(d, 1H), 7.34-7.24(m, 1H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.90(dd, 1H), 8.00(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.80(dd, 1H), 9.53(s, 1H)
28-21		MS 531	CDCl ₃ : 1.30 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.33-2.22(m, 1H), 2.64(s, 3H), 3.37-3.20(m, 3H), 3.57-3.44(m, 3H), 3.88(s, 3H), 6.12(dd, 1H), 6.18(d, 1H), 7.14-7.08(m, 1H), 7.30-7.20(m, 1H), 7.85-7.58(m, 1H), 7.83-7.87(m, 1H), 8.10(s, 1H), 8.84(d, 1H) 9.54 (s, 1H)

168
158

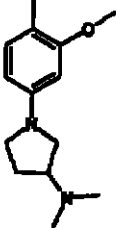
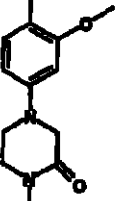
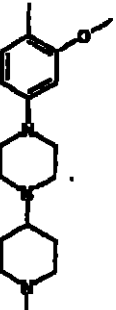
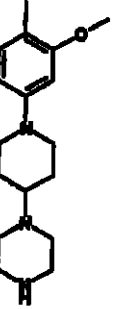
5

10

15

20

25

28-22		MS 545	CDCl ₃ : 1.30 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.03-1.89(m, 1H), 2.30-2.18(m, 1H), 2.34(s, 6H), 2.86-2.83(m, 1H), 3.29-3.18(m, 2H), 3.40-3.34(m, 1H), 3.53-3.43(m, 2H), 3.87(s, 3H), 6.11(dd, 1H), 6.13(dd, 1H), 7.08(bs, 1H), 7.31-7.21(m, 1H), 7.80-7.58(m, 1H), 7.88(d, 1H), 7.89(dd, 1H), 8.10(s, 1H), 8.68(d, 1H) 9.54(s, 1H)
28-23		MS 648	CDCl ₃ : 1.31 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 3.05(s, 3H), 3.24(sept, 1H), 3.50-3.43(m, 4H), 3.85(s, 2H), 3.88(s, 3H), 6.11(dd, 1H), 6.43(dd, 1H), 6.50(d, 1H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.84-7.80(m, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.13(s, 1H), 8.58(d, 1H) 9.58(s, 1H)
28-24		0.05 (AcOEt/Me OH=4/1)	CDCl ₃ : 1.30 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.82-1.83(m, 1H), 2.17-1.95(m, 1H), 2.43-2.27(m, 2H), 2.79-2.71(m, 4H), 3.15-2.97(m, 4H), 3.23-3.18(m, 4H), 3.24(sept, 1H), 3.87(s, 3H), 6.11(dd, 1H), 6.47(dd, 1H), 6.55(d, 1H), 7.33-7.23(m, 1H), 7.83-7.80(m, 1H), 7.85(dd, 1H), 8.01(dd, 1H), 8.12(s, 1H), 8.60(d, 1H) 9.54(s, 1H)
28-25		MS 600	CDCl ₃ : 1.30 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.80-1.70(m, 2H), 2.01-1.89(m, 2H), 2.49-2.28(m, 12H), 2.78-2.62(m, 4H), 3.04-2.98(m, 4H), 3.18-3.05(m, 2H), 3.24(sept, 1H), 3.72-3.63(m, 2H), 3.87(s, 3H), 6.48(dd, 1H), 6.55(d, 1H), 7.31-7.23(m, 1H), 7.88-7.58(m, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.01(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.60(d, 1H) 9.53(s, 1H)

157

5

10

15

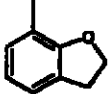
20

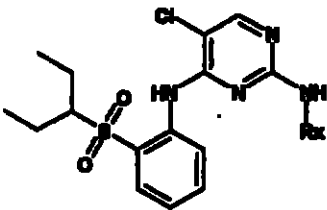
25

26-28		MS 573	CDCl ₃ : 1.30 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.59-2.43 (m, 4H), 2.73-2.73(m, 1H), 3.00-2.88(m, 2H), 3.38-3.20(m, 3H), 3.54-2.45(m, 1H), 3.73(dd, 1H), 3.84-3.77(m, 1H), 3.94-3.87(m, 1H), 3.88(s, 3H), 5.46(dd, 1H), 6.53(d, 1H), 7.32-7.23(m, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.63-7.52(m, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.04(d, 1H), 8.13(s, 1H), 8.60(d, 1H) 9.54(s, 1H)
26-27		MS 559	CDCl ₃ : 1.30(s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.97-1.84(m, 3H), 2.73-2.51 (m, 1H), 3.12(t, 2H), 3.31-3.20 (m, 3H), 3.90(s, 3H), 5.46-5.37(m, 1H), 6.53(dd, 1H), 6.59(d, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.33(bs, 1H), 7.65-7.61(m, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.60(d, 1H), 9.55(s, 1H)
26-28		MS 559	CDCl ₃ : 1.30(s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.97-1.84(m, 2H), 2.73-2.51 (m, 1H), 3.12(t, 2H), 3.31-3.20 (m, 3H), 3.90(s, 3H), 5.46-5.37(m, 1H), 6.53(dd, 1H), 6.59(d, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.33(bs, 1H), 7.65-7.61(m, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.60(d, 1H), 9.55(s, 1H)
26-28		MS 413	CDCl ₃ : 1.31 (s, 3H), 1.33(s, 3H), 2.92(t, 4H), 3.28(sept, 1H) 3.73(t, 4H), 3.87(s, 3H), 6.51(dd, 1H), 6.82(d, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.57(bs, 1H), 7.70-7.84(m, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.01(bs, 1H), 8.12(s, 1H), 8.60(d, 1H), 9.53(s, 1H)
26-30		MS 493	CDCl ₃ : 1.30 (s, 3H), 1.33(s, 3H), 3.25(sept, 1H) 3.60 (bs, 3H), 3.89(s, 3H), 6.59(s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.83(bs, 1H), 7.90(dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.55(d, 1H), 9.55(s, 1H)

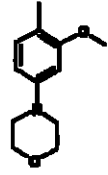
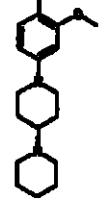
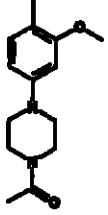
178
179

5

28-31		MS 445	CDCl ₃ : 1.31(d, 6H), 1.59-1.37(m, 2H), 1.81-1.89(m, 1H), 1.87(d, 2H), 2.73-2.87(m, 2H), 3.28-3.21(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.81(d, 1H), 3.87(s, 3H), 8.49(dd, 1H), 7.025(bs, 1H), 7.28-7.23(m, 1H), 7.84-7.89(m, 1H), 7.93-7.99(m, 2H), 8.16(s, 1H), 8.57(dd, 1H) 9.88(s, 1H)
-------	---	-----------	---



10

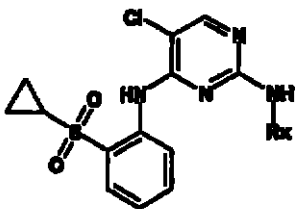
Comp No.	Rx	HPLC Tiempo de retención (min)	Masa (PM) m/z
29-1		3.30	848 (M+H)
29-2		2.82	827 (M+H)
29-3		3.07	887 (M+H)

15

20

25

124
159



5

Fig	Rx	HPLC	Mass (MS)
		Temps de rétention (min)	m/z
30-1		2.82	519 (M+H)
30-2		2.85	557 (M+H)
30-3		2.80	557 (M+H)
30-4		3.10	488 (M+H)

10

15

20

25

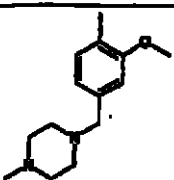
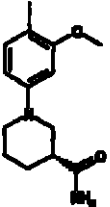
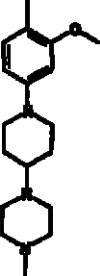
5

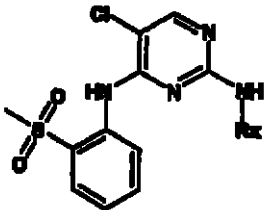
10

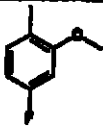
15

20

25

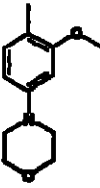
30-5		2.30	643 (M+H)
30-6		2.62	657 (M+H)
30-7		2.28	612 (M+H)



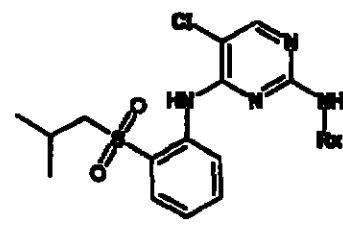
Comp No.	Rx	HPLC Tiempo de retención (min)	Mass (MH) m/z
31-1		3.16	423 (M+H)

129
161

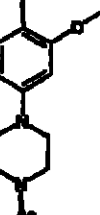
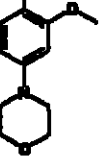
5

31-2		282	490 (M+H)
------	---	-----	-----------

10



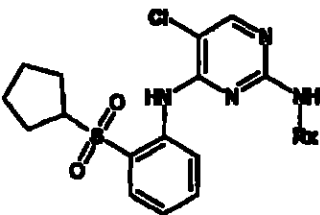
15

Comp No.	Rx	MS	NMR (400MHz) in CDCl ₃ , δ (ppm)
32-1		585.3	1.03 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.32 (sept, 1H), 3.00 (d, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.48 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.32 (s, 1H)
32-2		532 (M+H)	3.17

20

25

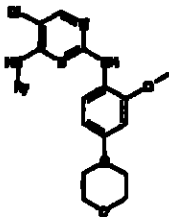
5



10

Emp No.	R ₁	MS	NMR (400MHz) in CDCl ₃ , δ (ppm)
33-1		585.3	1.68-1.62 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 4H), 2.12-2.08 (m, 2H), 2.15(s, 3H), 3.00(d, 2H), 3.11(t, 2H), 3.14(t, 2H), 3.56-3.46(m, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.80(t, 2H), 3.88(s, 3H), 6.48(dd, 1H), 6.66(d, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.52(bs, 1H), 7.63-7.68(m, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.84(s, 1H)
33-2		644 (M+H)	3.15

15



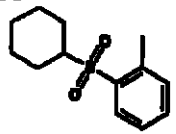
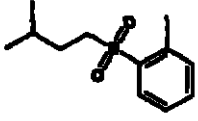
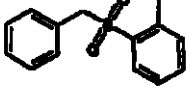
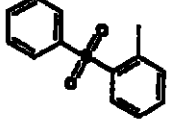
20

Emp No.	R ₁	HPLC Tiempo de retención (min)	Masa (M) m/z
34-1		3.18	532 (M+H)

25

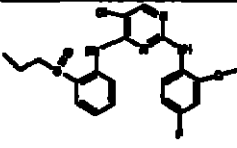
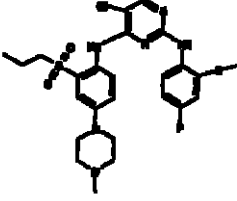
5

10

34-2		3.34	658 (M+H)
34-3		3.38	548 (M+H)
34-4		3.32	548 (M+H)
34-5		3.09	568 (M+H)
34-6		2.87	562 (M+H)

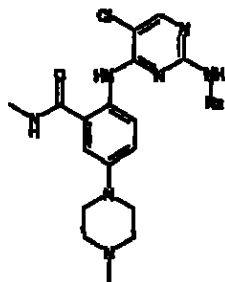
15

20

$\frac{m}{z}$		MS	NMR (400MHz), CDCl ₃ , δ ppm
34-7		MS 436, 438	1.05 (t, 3H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.57-3.68 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.14 (s, 1H)
34-8		MS 548, 551	0.94 (t, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.85 (ddd, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.34 (br.s, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.10-8.23 (m, 2H), 8.88 (s, 1H)

25

5



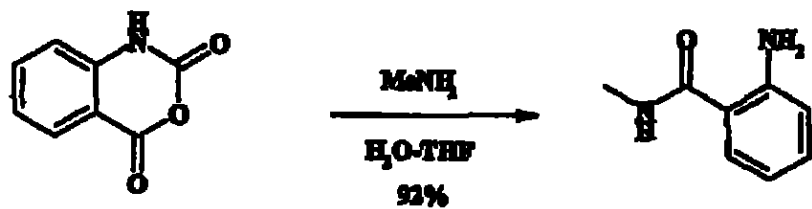
10

35-1		557 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 2.24 (s, 3H), 2.45-2.60 (m, 4H), 2.78 (d, 3H), 3.10-3.17 (m, 8H), 3.74-3.79 (m, 7H), 6.48 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.65-6.69 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.29 (br.d, 1H), 8.60-8.66 (m, 1H), 11.17 (s, 1H).
35-2		605 [M+1] ⁺	DMSO-d6: 2.24(s, 3H), 2.45-2.60(m, 4H), 2.78(d, 3H), 3.13-3.17(m, 4H), 3.78(s, 3H), 6.69(d, 1H), 6.87(dd, 1H), 7.07-7.17(m, 2H), 7.16-7.22(m, 2H), 7.54(d, 1H), 8.13(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.65-8.70(m, 1H), 9.04(s, 1H), 11.18(s, 1H)

15

Ejemplo 36 (Compuestos intermedios para dejar anilinas)

36-1 Preparación de 2-amino-N-metil-benzamida



25

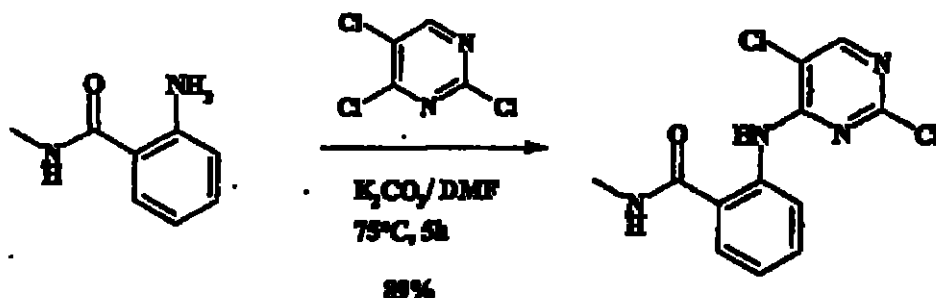
A una suspensión de 16.3 g (100 mmol) de anhídrido isatóico en 100mL de H₂O se agrega por porción 100mL de solución 2N metilamina-tetrahidrofuran (200 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita para 1 hora y después se extrae con

AcOEt. La capa orgánica se enjuaga con H₂O y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para dar 13.79 g de producto deseado, 2-amino-N-metil-benzamida (92 mmol, 92%) como sólido sin color.

5 NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 2.97 (d, 3H, J = 4.52 Hz), 5.49 (bs, 1H), 6.07 (bs, 1H), 6.64 (ddd, 1H, J = 8.04, 7.56, 1.0 Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 8.32, 1.0 Hz), 7.20 (ddd, 1H, J = 8.32, 7.56, 1.52 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 8.04, 1.52 Hz).

36-2

10 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-il-amino)-N-metil-benzamida



15

A una solución de 15.0 g (99.8 mmol) de 2-amino-N-metil-benzamida en DMF (300mL) se agregan 2,4,5-tricloropirimidina (23.8 g, 130 mmol) y carbonato de potasio (17.9 g, 130 mmol). La mezcla de reacción se agita a 75°C por 5 horas, se enfría a temperatura ambiente, y después se vierte en H₂O (600mL). El precipitado resultante se recolecta por una filtración seguido por enjuague con 50% CH₃CN acuoso (200mL) y se seca bajo presión reducida (40°C, 10 horas) para dar 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il-amino)-N-metil-benzamida deseada como sólido (26.4 g, 88.9 mmol, 89%).

25 NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 2.81 (d, 3H, J = 4.52 Hz), 7.22 (dd, 1H,

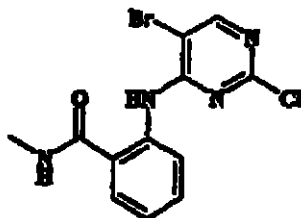
J = 8.56, 8.04 Hz), 7.60 (ddd, 1H, J = 8.56, 8.56, 1.0 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 8.04, 1.0 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 8.56 Hz) 8.80-8.90 (m, 1H), 12.18 (s, 1H).

De acuerdo a la manera descrita arriba, los siguientes
5 compuestos se preparan.

36-3

2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

10

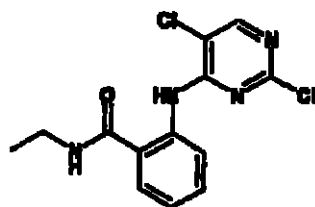


NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 2.81 (d, 3H), 7.23 (ddd, 1H, J=7.54, 7.54, 1.0Hz), 7.59 (ddd, 1H, J=7.93, 8.06, 1.52Hz), 7.79 (dd, 1H, J=7.8, 1.52Hz), 8.47 (dd, 1H J=8.06, 1.0Hz), 8.55 (s, 1H), 8.81-8.87
15 (m, 1H), 12.0 (brs, 1H). Rf: 0.46 (n-Hexano: AcOEt=7: 3).

36-4

2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-etil-benzamida

20

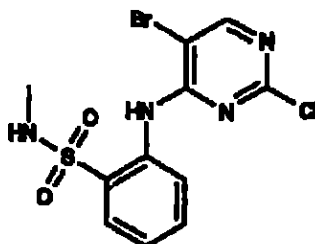


NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 1.28 (t, d=7.04, 3H), 3.48-3.57 (m, 2H), 6.22 (br. s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.51 (dd, J=1.0, 8.04, 1H), 7.53-7.61 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.69-8.74 (m, 1H), 11.66 (br. s, 1H). Rf:
25 0.60 (Hexano: AcOEt=1:1).

36-5

Preparación de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida

5



Una suspensión de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (684 mg, 3.0 mmol) y 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (559 mg, 3.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) conteniendo carbonato de potasio (830 mg, 6.0 mmol) se agita a temperatura ambiente por 23 horas. Cloruro de amonio acuoso saturado se agrega y la mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice (gradiente de n-hexano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo.

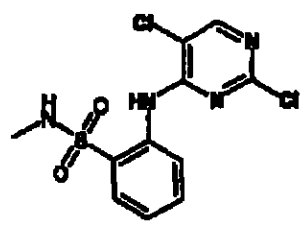
¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.67 (d, 3H), 4.79 (q, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.52 (s, 1H). R_f (n-hexano:acetato de etilo = 10:3): 0.33.

De acuerdo a la manera descrita arriba, el siguiente compuesto se prepara.

36-6

2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida

25



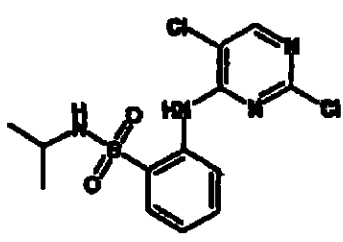
5

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ); 2.67 (d, 3H), 4.97-5.04 (m, 1H), 7.29 (ddd, 1H, J=7.54, 7.54, 1.0Hz), 7.66 (ddd, 1H, J=7.93, 8.08, 1.48Hz), 7.94 (dd, 1H, J=8.04, 1.52Hz), 8.24 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H J=8.06, 1.0Hz), 9.64 (brs, 1H). Rf: 0.45 (n-Hexano: AcOEt=4: 1).

10

36-7

2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-bencenosulfonamida



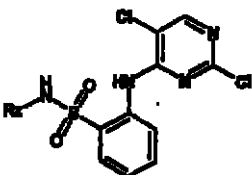
15

A una solución de 2-amino-N-isopropil-bencenosulfonamida (16.1g, 75.1mmol) en DMI (150mL) se agrega hidruro de sodio (6.6g, 165.3mmol) por porción a 0°C. Después la
20 mezcla se agita a temperatura ambiente por una hora, 2,4,5-tricloropirimidina (20.7g, 112.7mmol) se agrega a 0°C. Después se agita además a temperatura ambiente por 5 hrs, agua se agrega y la mezcla se extrae con AcOEt tres veces. La capa orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo
25 presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna

de gel de sílice (Hexano a Hexano: AcOEt=4:1) para proporcionar el compuesto del título como sólido café pálido (10.2g, 38%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ); 1.06 (d, 6H), 3.43-3.53 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.51 (brs, 1H). Rf: 0.45 (n-Hexano: AcOEt=4:1)

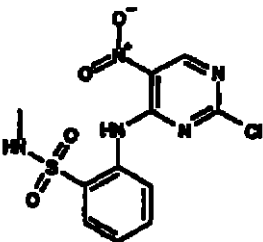
Los siguientes compuestos se preparan de la misma manera como se describe arriba.



Comp No.	Rz	Rf (solvente) o MS	NMR (400MHz), δ (ppm)
36-8		0.45 (n-Hexano: AcOEt=4:1)	DMSO-d ₆ : 0.83(t, 6H), 0.88(d, 3H), 1.21-1.31(m, 2H), 3.02-3.12(m, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.85(d, 1H), 7.89(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.58(s, 1H), 9.51(brs, 1H)
36-9		0.48 (n-Hexano: AcOEt=7:3)	CDCl ₃ : 0.70(t, 6H), 1.23-1.45(m, 4H), 3.03-3.13(m, 1H), 4.27(d, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.98(d, 1H), 8.29(s, 1H), 8.52(d, 1H), 9.59(brs, 1H)

36-10

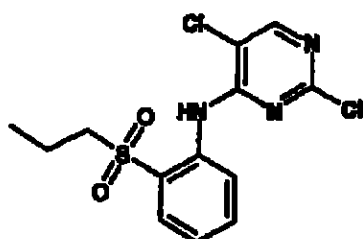
Preparación de 2-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida:



2,4-Dicloro-5-nitro-pirimidina (1.94 g, 10 mmol) y 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (1.86 g, 10 mmol) se disuelven en CHCl_3 (30 mL). La mezcla de reacción se calienta a 61°C por 2 h. El solvente se evapora y el residuo se enjuaga con éter para dar el
5 producto del título. $R_f = 0.5$ (n-hexano:acetato de etilo = 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.67 (d, 3H), 4.6-4.7 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.7 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 11.2 (s, 1H).

36-11

Preparación de (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-1-sulfonil)-
10 fenil-amina



15

A una solución de 2-(Propano-1-sulfonil)-fenilamina (3.69g, 18.5 mmol) de N,N-dimetilformamida (40mL), hidruro de sodio (1.48g, 37 mmol) se agrega por porción a 0°C . Después de agitar, 2,4,5-tricloropirimidina (2.1mL, 18.5 mmol) se agrega. La mezcla se
20 agita a 0°C por 30 minutos y se agita además a temperatura ambiente para 7hrs. Después se agrega cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía
25 de columna de gel de sílice (gradiente n-hexano-acetato de etilo) para

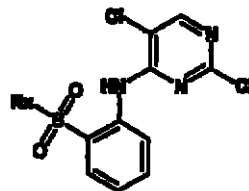
171

proporcionar el compuesto del título como sólido sin color.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 0.99 (t, 3H), 1.77 (d, 2H), 3.07-3.11 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 9.94 (bs, 1H). R_f (n-hexano: acetato de etilo =

5 3:1): 0.63

De acuerdo a la manera descrita arriba, se preparan los siguientes compuestos.



10

15

Comp. No.	R _x	Identificación
36-12		¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 1.35(d, 6H), 3.16-3.24(m, 1H), 7.30-7.34(m, 1H), 7.70-7.76(m, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.30(s, 1H), 8.63(d, 1H), 10.09(s, 1H). R _f 0.70: (AcOEt)
36-13		NMR (400MHz) in CDCl ₃ , δ (ppm): 1.29(t, 3H), 3.16(q, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.71-7.76(m, 1H), 7.98(dd,

20

		1H), 8.31(s, 1H), 8.60(d, 1H), 9.92(s, 1H). R _f : 0.67 (AcOEt).
36-14		1.01-1.06(m, 2H), 1.32-1.37(m, 2H), 2.49-2.55(m, 1H), 7.29-7.33(m, 1H), 7.69-7.73(m, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.31(s, 1H), 8.58(d, 1H), 9.90(s, 1H). R _f 0.69 (AcOEt)
36-15		0.99(t, 6H), 1.72-1.90(m, 4H), 2.76-2.82(m, 1H), 7.28-7.34(m, 1H), 7.69-7.74(m, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.30(s, 1H), 8.62(d, 1H), 10.02(s, 1H). R _f : 0.73 (AcOEt)

25

184
172

Ejemplo 36-16

Síntesis de aminas substituidas que no se encuentran comercialmente disponibles:

Preparación de 3-amino-4'-metoxi-4-metilbifenil

5 A una solución de ácido 4-metoxifenil-borónico (500 mg, 3.29 mmol) en tolueno (5.2 mL) y etanol (1.3 mL), carbonato de potasio (910 mg, 6.58 mmol), éster de titanio (trifenilfosfina)-paladio (228.1 mg, 0.099 mmol) y 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno (711 mg, 3.29 mmol) se agregan y se agita a 100°C por 7 horas. La mezcla se
10 vierte en agua y se extrae con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se enjuaga con agua y después salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica con cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar el 4'-metoxi-4-metil-3-nitro-bifenil como
15 un sólido amarillo.

¹H-NMR (δ, ppm): 2.62 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.02-6.98 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.54 (dd, 2H), 7.68 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H). R_f (hexano: acetato de etilo = 3:1): 0.40.

Una suspensión de 4'-metoxi-4-metil-3-nitrobifenil (630
20 mg, 2.95 mmol) y 10% paladio en carbón vegetal (63 mg, 0.059 mmol) en metanol (6 mL) se agita bajo atmósfera de hidrógeno por 12 horas. Catalizador de paladio se remueve por filtración y la solución resultante se evapora *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título.

25 ¹H-NMR (δ, ppm): 2.20 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.89 (dd,

1H), 6.95 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.48 (d, 2H). Rf (n-hexano: acetato de etilo = 1:1): 0.50.

Preparación de éster tert-butilo de ácido 4-(3-amino-4-metilbenzoil)-piperazina-1-carboxílico

5 A una solución de ácido 4-metil-3-nitro-benzóico (300 mg, 2.76 mmol), N-butoxicarbonil-piperazina (340 mg, 1.83 mmol) en DMF (3.0 mL), trietilamina (300 µL, 3.59 mmol), TBTU (800 mg, 2.49 mmol) y HOAt (270.5 mg, 1.99 mmol) se agregan y se agita a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos
10 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se enjuaga con agua y después salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica con cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar éster tert-butil de ácido 4-(4-metil-3-nitrobenzoil)-piperazina-1-carboxílico
15 como un sólido sin color.

¹H-NMR (δ, ppm): 1.47 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 3.28-3.88 (m, 8H), 7.42 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H). Rf (hexano: acetato de etilo = 10:1): 0.13.

El compuesto del título se obtiene por reducción con
20 hidrógeno sobre 10% paladio en carbón vegetal en solución de metanol.

Preparación de 4-(3-amino-4-metilfenil)-morfolina

A una solución de 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno (225 mg, 1.04 mmol), morfolina (125 µL, 1.25 mmol), y carbonato de cesio
25 (474.4 mg, 1.46 mmol) en tolueno, diacetato de paladio (31.2 mg,

126
196

0.139 mmol) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenil (125 mg, 0.403 mmol) se agregan y se agita a 100°C por 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtra para remover material insoluble.

El filtrado se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se enjuaga con agua y después salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica con cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 4-(4-metil-3-nitrofenil)-morfolina como un sólido amarillo.

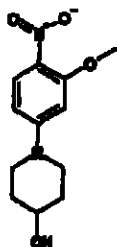
¹H-NMR (δ, ppm): 2.50 (s, 3H), 3.17-3.19 (m, 4H), 3.86-3.88 (m, 4H), 7.04 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.47 (d, 1H). Rf (hexano: acetato de etilo = 5: 1): 0.20.

El compuesto del título se obtiene por reducción con hidrógeno sobre 10% paladio en carbón vegetal en solución de metanol.

Ejemplo 37: Síntesis de aminas substituidas que no están comercialmente disponibles:

37-1

Preparación de 1-(3-Metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-4-ol



A una suspensión de piperidin-4-ol (2.79g, 28 mmol) y

187
195

carbonato de potasio (3.88 g, 28 mmol) en N, N-dimetilformamida (40 mL), 4-Fluoro-2-metoxi-1-nitro-benceno (4. 0g, 23 mmol) se agrega y se agita a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla se vierte en agua y el precipitado se recolecta por una filtración. El sólido
5 resultante se seca *in vacuo* a 50°C para proporcionar 1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-4-ol (5.23g) como sólidos amarillos en 89% de producción.

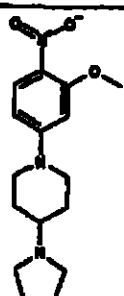
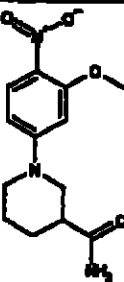
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.54 (d, 1H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.98-2. 04 (m, 2H), 3.22 (ddd, 4H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.95 (s, 3H),
10 3.98-4.02 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H).

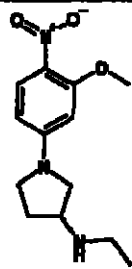
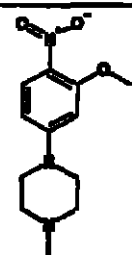
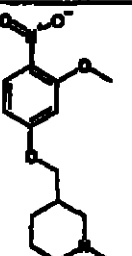
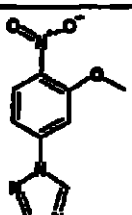
Al repetir los procedimientos descritos arriba utilizando materiales iniciales apropiados y condiciones se obtienen los siguientes compuestos.

15

20

25

RJ No.	Rx	Identificación
37-2		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1.53-1.72(m, 2H), 1.80-1.83(m, 4H), 1.99-2.04(m, 2H), 2.24-2.31(m, 1H), 2.54-2.57(m, 4H), 3.03(dt, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 3.95(s, 3H), 6.31(d, 1H), 6.42(dd, 1H), 8.01(d, 1H). Rf 0.64 (AcOEt)
37-3		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1.81-1.91(m, 2H), 1.99-2.04(m, 2H), 2.36-2.48(m, 1H), 3.03(ddd, 2H), 3.91-3.98(m, 2H), 3.95(s, 3H), 5.22-5.41(m, 1H), 5.40-5.53(m, 1H), 6.36(d, 1H), 6.43(dd, 1H), 8.00(d, 1H). Rf 0.16 (AcOEt)

37-4		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1.15(t, 3H), 1.86-1.99(m, 1H), 2.22-2.30(m, 1H), 2.68-2.77(m, 2H), 3.15-3.18(m, 1H), 3.38-3.44(m, 1H), 3.52-3.62(m, 2H), 3.93(s, 3H), 5.92(d, 1H), 6.07-6.10(m, 1H), 8.00-8.02(m, 1H). R _f 0.65 (n-hexane: AcOEt=1:1).
37-5		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2.36(s, 3H), 2.52-2.57(m, 4H), 3.40-3.43(m, 4H), 3.95(s, 3H), 6.32(d, 1H, J=2.62Hz), 6.43(dd, 1H, J=0.66, 2.62Hz), 7.99(d, 1H, J=9.08Hz). R _f 0.80 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ =4:1).
37-6		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1.10-1.16(m, 1H), 1.69-2.18(m, 6H), 2.28(s, 3H), 2.71-2.74(m, 1H), 2.88-2.91(m, 1H), 3.86-3.95 (m, 6H), 6.47-6.52(m, 2H), 7.87-8.00(m, 1H). R _f 0.65 (n-hexane: AcOEt=1:1)
37-7		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 4.08(s, 3H), 7.30(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 8.06(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.67(s, 1H). R _f 0.42 (AcOEt)

179/89

5

10

15

20

25

37-8		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1.40 – 1.50 (m, 2H), 1.55 – 1.69 (m, 6H), 1.80 – 1.98 (m, 2H), 2.45 – 2.53 (m, 6H), 2.90 – 2.99 (m, 2H), 3.90 – 4.00 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.30 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.41 (dd, 1H, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 9.0 Hz)
37-9		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , δ, ppm) : 1.95-1.82(m, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.58-3.34 (m, 3H), 3.98 (s, 1H), 6.09 (d, 1H), 6.21 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H)
37-10		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2.30 - 2.48 (m, 3H), 2.59 - 2.68 (m, 1H), 2.70 - 2.76 (m, 1H), 2.85 - 2.92 (m, 1H), 3.09 - 3.17 (m, 1H), 3.30 - 3.34 (m, 1H), 3.52 - 3.58 (m, 1H), 3.68 - 3.84 (m, 3H), 3.87 - 3.91 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.32 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.42 (dd, 1H, J = 9.8, 2.5 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 9.8 Hz)
37-11		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , CDCl ₃ , δ, ppm) : 1.90-1.78(m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.57-2.77 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.13 (d, 1H), 6.24 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H)

178

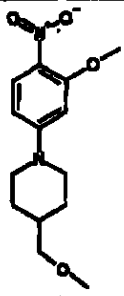
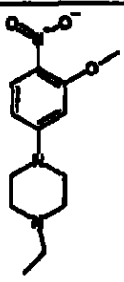
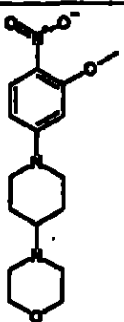
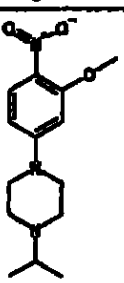
5

10

15

20

25

37-12		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.43-1.00(m, 2H), 1.96-1.81 (m, 2H), 2.94-2.17(m, 2H), 2.96(s, 3H), 3.27 (d, 2H), 3.95(s, 3H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.95(s, 3H), 6.30(d, 1H), 6.42(dd, 1H) 6.00(d, 1H). Rf: 0.28 (AcOEt)
37-13		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.14(t, 3H), 2.46(dd, 2H), 2.69(t, 4H), 3.42 (t, 4H), 3.95(s, 3H), 6.32(d, 1H), 6.43(dd, 1H) 6.01(d, 1H). Rf 0.15 (AcOEt)
37-14		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.02-0.89 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 2.62-2.38 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 4H), 3.04-2.94(m, 2H), 3.79-3.69(m, 4H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.95(s, 3H), 6.32(d, 1H), 6.42(dd, 1H) 6.00(d, 1H). . Rf 0.10 (AcOEt)
37-16		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.08 (s, 3H), 1.08(s, 3H), 2.68(t, 4H), 2.74 (sept, 1H), 3.41 (t, 4H), 3.95(s, 3H), 6.32(d, 1H), 6.42(dd, 1H) 6.00(d, 1H). Rf 0.15 (AcOEt)

1742

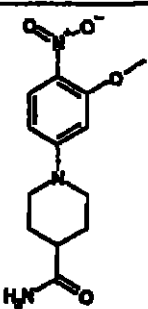
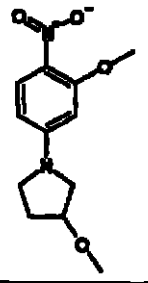
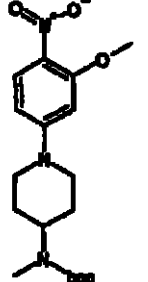
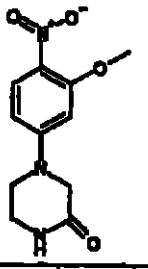
5

10

15

20

25

37-16		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.91-1.91 (m, 2H), 2.08-1.97(m, 2H), 2.48-2.40(m, 1H), 3.07-2.98(m, 2H), 3.97-3.93(m, 2H), 3.93(s, 3H), 5.37-5.30(m, 1H), 5.55-5.43 (m, 1H), 6.33(d, 1H), 6.43(dd, 1H) 8.00(d, 1H). Rf 0.10 (AcOEt)
37-17		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.16-2.07 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 3.38(s, 3H), 3.65-3.44(m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.13 (ddd, 1H), 5.98(d, 1H), 6.12(dd, 1H) 8.03(d, 1H). Rf 0.30 (AcOEt)
37-18		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.46(s, 9H), 1.81-1.88(m, 4H), 2.73(bs, 3H), 3.07-2.97(m, 2H), 3.93(s, 3H), 4.03-3.94 (m, 2H), 6.32(d, 1H), 6.43(dd, 1H) 8.00(d, 1H). Rf 0.65 (Hexane: AcOEt)
37-19		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.60-3.57(m, 2H), 3.68-3.65(m, 2H), 3.97(s, 3H), 4.07(s, 2H), 6.17(bs, 1H), 6.28(d, 1H), 6.39(dd, 1H) 8.04(d, 1H). Rf 0.85 (AcOEt)

180

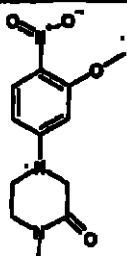
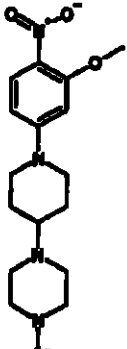
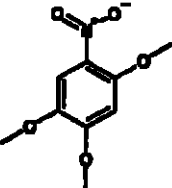
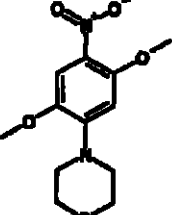
5

10

15

20

25

37-20		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.08(s, 3H), 3.54(dd, 2H), 3.67(dd, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.05(s, 2H), 6.25(d, 1H), 6.38(dd, 1H) 8.03(d, 1H) . Rf 0.30 (AcOEt)
37-21		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.73-1.55 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.61-2.49 (m, 8H), 3.47(t, 2H), 3.63(t, 2H), 3.99-3.89 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.32(d, 1H), 6.42(dd, 1H) 8.01(d, 1H) . Rf 0.10 (AcOEt:MeOH=4:1)
37-22		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.90(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.56(s, 1H), 7.59(s, 1H) . Rf 0.808 (AcOEt)
37-23		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.25-3.22 (m, 4H), 3.90-3.87 (m, 4H), 3.95(s, 3H), 6.48(s, 1H), 7.57(s, 1H) . Rf 0.080 (Hexane: AcOEt=5:1)

181

5

10

15

20

25

37-24		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.37 (s, 3H), 2.81 (bs, 4H), 3.27 (bs, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 7.58 (s, 1H). Rf 0.10 (AcOEt:MeOH=6:1)
37-25		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.08 (t, 3H), 1.89 (dd, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (t, 4H), 3.39 (t, 4H), 4.03 (t, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H). Rf 0.12 (AcOEt:MeOH=9:1)
37-26		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.10 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.27-2.86 (m, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.33 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H). Rf 0.10 (AcOEt)
37-27		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.18 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 2.50 (dd, 2H), 3.02-2.47 (m, 2H), 3.89 (dd, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.31 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H). Rf 0.070 (AcOEt)
37-28		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.18 (d, 3H), 2.87 (dd, 1H), 3.00-2.89 (m, 4H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.31 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H). Rf 0.070 (AcOEt)

5

10

15

20

25

37-29		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.18(t, 3H), 2.40(dd, 2H), 3.47-3.38(m, 4H), 3.71-3.83(m, 2H), 3.66-3.79(m, 2H), 3.98(s, 3H), 6.32(d, 1H), 6.42(dd, 1H), 6.01(d, 1H) . Rf 0.20 (AcOEt)
37-30		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.16(s, 3H), 1.18(s, 3H), 2.82(sept, 1H), 3.60-3.37(m, 4H), 3.77-3.65(m, 2H), 3.66-3.78(m, 2H), 3.98(s, 3H), 6.33(d, 1H), 6.43(dd, 1H), 6.01(d, 1H) . Rf 0.48 (AcOEt)
37-31		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.88(d, 3H), 3.48-3.48(m, 4H), 3.61-3.58(m, 4H), 3.98(s, 3H), 4.48-4.37 (m, 1H), 6.29(d, 1H), 6.40(dd, 1H), 6.01(d, 1H) . Rf 0.20 (AcOEt)
37-32		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.72-1.80(m, 2H), 2.08-1.97(m, 2H), 3.25-3.17 (d, 3H), 3.78-3.70(m, 2H), 3.98(s, 3H), 4.04-3.99(m, 1H), 6.33(d, 1H), 6.43(dd, 1H), 6.00(d, 1H) . Rf 0.20 (AcOEt)

126
183

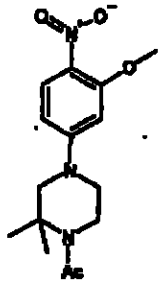
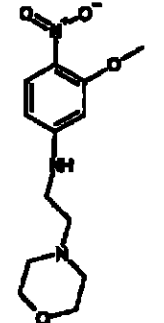
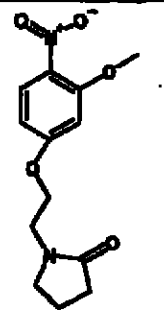
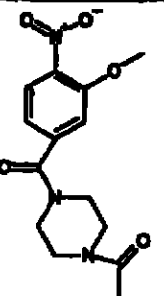
5

10

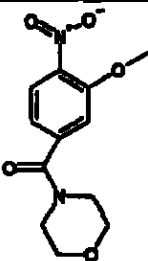
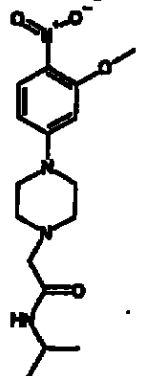
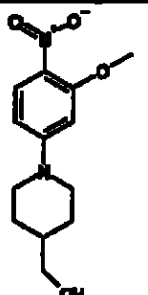
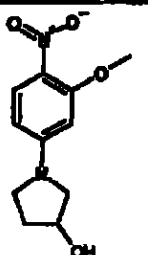
15

20

25

37-33		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.53 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.10 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H). Rf 0.030 (AcOEt)
37-34		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.54-2.23 (m, 4H), 2.87 (t, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.74 (t, 4H), 3.94 (s, 3H), 6.07 (d, 1H), 6.18 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H). Rf 0.15 (AcOEt)
37-35		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.10-2.02 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 3.58 (dd, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.88 (d, 1H). Rf 0.10 (AcOEt)
37-36		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.14 (s, 3H), 3.87-3.94 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 7.01 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.88 (d, 1H). Rf 0.25 (AcOEt)

177
184

37-37		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.49-3.37(m, 2H), 3.68-3.55(m, 6H), 3.99 (s, 3H), 7.00(dd, 1H), 7.16(d, 1H), 7.57(d, 1H) . Rf 0.50 (AcOEt)
37-38		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.17 (s, 3H), 1.18(s, 3H), 2.69 (t, 4H), 3.08(s, 2H), 3.42 (t, 4H), 3.98(s, 3H), 4.13(sept, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.44(dd, 1H), 6.90-6.79(m, 1H), 8.00(d, 1H) . Rf 0.20 (AcOEt)
37-39		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.44-1.34 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.98-3.57(m, 2H), 3.95(s, 3H), 6.31(d, 1H), 6.42(dd, 1H), 8.00(d, 1H) . Rf 0.30 (AcOEt)
37-40		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.44-1.34 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.98-3.57(m, 2H), 3.95(s, 3H), 6.31(d, 1H), 6.42(dd, 1H), 8.04(d, 1H) . Rf 0.45 (AcOEt)

128
185

5

10

15

20

25

37-41		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) : 4.05 (s, 3H), 7.07 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.27-7.28 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.04 (d, 1H). Rt: 0.20 (AcOEt)
37-42		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) : 2.94 (s, 3H), 2.95-2.97 (m, 4H), 3.86-3.88 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 7.13 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H). Rt: 0.30 (AcOEt:MeOH=4:1)
37-43		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) : 2.43 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 7.91 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H). Rt: 0.70 (Hexane: AcOEt=5:1)
37-44		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) : 2.16 (s, 3H), 3.86-3.88 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.40 (dd, 2H), 8.54 (dd, 2H).
37-45		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) : 3.88 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 6.99 (dd, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.71 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H). Rt: 0.30 (Hexane: AcOEt=3:1)

185

5

10

15

20

25

37-46		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.44 (t, 3H), 3.10 (t, 4H), 3.86 (t, 4H), 4.13 (q, 2H), 7.01 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H). Rf: 0.26 (Hexane: AcOEt=3:1)
37-47		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.28 (t, 3H), 3.32 (t, 4H), 3.86 (t, 4H), 4.15 (q, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H). Rf: 0.45 (Hexane: AcOEt=6:1)
37-48		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.45 (s, 3H), 3.77 (dd, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 7.08-7.08 (m, 2H), 7.37 (t, 1H). Rf: 0.45 (Hexane: AcOEt=3:1)
37-49		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.44 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.66 (ddd, 2H), 4.20 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H). Rf: 0.10 (Hexane: AcOEt=3:1)
37-50		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.45 (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.13 (q, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H). Rf: 0.20 (Hexane: AcOEt=3:1)
37-51		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.36 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.52 (sept, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 7.31 (d, 1H). Rf: 0.30 (Hexane: AcOEt=3:1)

205
137

5

10

15

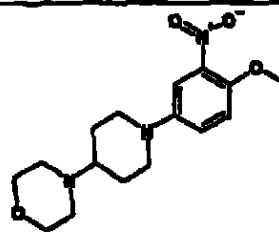
20

25

37-52		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.05 (t, 3H), 1.83 (ddd, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H). Rf: 0.35 (Hexane: AcOEt=3:1)
37-53		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.66 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 6.91 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.18 (d, 1H). Rf: 0.5 (Hexane: AcOEt=6:1)
37-54		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 4.04 (s, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.63 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.69 (dd, 2H). Rf: 0.12 (Hexane: AcOEt=1:1)
37-55		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 4.02 (s, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.86 (ddd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H). Rf: 0.55 (Hexane: AcOEt=2:1)
37-56		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 4.03 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.69 (ddd, 1H). Rf: 0.55 (Hexane: AcOEt=2:1)

201
198

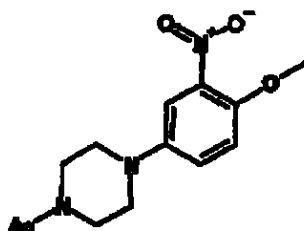
5

37-57		mp 90.7 °C; ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.88 (m; 2H), 2.00 (m; 2H), 2.36 (s; 1H), 2.62 (bs; 4H), 2.72 (m; 2H), 3.62 (m; 2H), 3.76 (bs; 4H), 3.90 (s; 3H), 6.99 (d; 1H), 7.13 (dd; 1H), 7.26 (s; 1H), 7.40 (s; 1H).
-------	---	---

38

Preparación de 1-[4-(4-Metoxi-3-nitro-fenil)-piperazin-1-yl]-etanona

10



A una solución de 5-bromo-1-metoxi-2-nitrobenceno (300 mg, 1.29 mmol) en dioxano, 1-acetil piperazina (400mg, 3.12 mmol),
 15 carbonato de cesio (1.0g, 3.07 mmol), diacetato de paladio (29.0 mg, 0.129 mmol) y 2-(di-t-butilfosfino) bifenil (77 mg, 0.258 mmol) se agregan y se agita a 100°C por 8 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtra para remover material insoluble. El filtrado se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se
 20 enjuaga con agua y después salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo gradiente) para proporcionar 1-[4-(4-Metoxi-3-nitro-fenil)-piperazin-1-yl]-etanona (319mg, 44%) como sólidos amarillos

25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ, ppm): 2.14 (s, 3H), 3.63 (ddd, 4H), 3.63

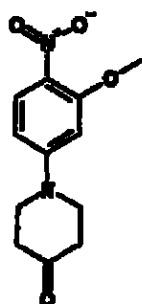
200
189

(t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.41 (d, 1H). Rf (acetato de etilo): 0.18

39

Preparación de 1-(3-Metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-4-ona

5



10

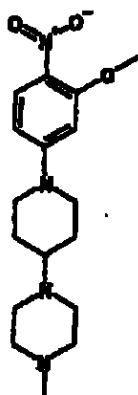
A una solución de monohidrato de 4-piperidona hidrocloreto (10.0 g, 0.065 mol) en DMF (80 mL) se agregan 4-Fluoro-2-metoxi-1-nitro-benceno (10.0 g, 0.058 mol) y carbonato de potasio (20.2 g), y la mezcla se agita a 70°C por 20 h. Después de una filtración, el filtrado se vierte en H₂O (ca. 300 mL), y el precipitado resultante se recolecta por una filtración seguida por enjuague con H₂O por varias veces para dar el compuesto del título (8.98 g) en 61% de producción. Sólido naranja. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2.65-2.62 (4H, m), 3.81-3.78 (4H, m), 3.98 (3H, s), 6.34 (1H, d), 6.45 (1H, dd), 8.05 (1H, d).

20

40

Preparación de 1-(1-(3-Metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-4-il)-4-metil-piperazina

25



5

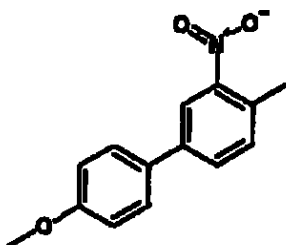
A una solución de 1-(3-Metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-4-
ona (4.96g, 0.020mol) en dicloroetano (50 ml) se agrega N-
10 metilpiperazina (2.7ml, 0.024 mol) a 0°C y la mezcla se agita a
temperatura ambiente. Después de 4 h, triacetoxi de sodio-
borohidruro (5.04g, 0.024mol) se agrega y la mezcla se agita además
a temperatura ambiente por 24 h. Después de la adición de hidróxido
de sodio 1N a 0°C, la mezcla se vierte en agua y se extrae tres veces
15 con diclorometano. La capa orgánica se combina y se extrae tres
veces con 1N hidrocioruro. La capa de agua se basifica con 2N
hidróxido de sodio y se extrae tres veces con diclorometano. La capa
orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y
se evapora *in vacuo* para dar el compuesto del título como sólido
20 amarillos (6.04g) en 91 % producción.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.70-1.57 (2H, m), 2.03-1.93 (2H, m),
2.29 (3H, s), 2.55-2.38 (5H, m), 2.70-2.56 (4H, m), 2.97 (2H, ddd),
3.97-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.31 (1H, d), 6.42 (1H, dd), 8.00 (1H,
d).

25 41

Preparación de 4'-Metoxi-4-metil-3-nitro-bifenil

5



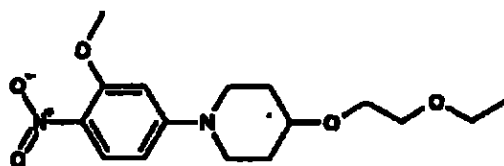
A una solución de ácido 4-metoxifenil-borónico (500 mg, 3.29 mmol) en tolueno (5.2 mL) y etanol (1.3 mL), carbonato de potasio (910 mg, 6.58 mmol), éster de titanio (trifenilfosfina)-paladio (228.1 mg, 0.099 mmol) y 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno (711 mg, 3.29 mmol) se agregan y se agita a 100°C por 7 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se enjuaga con agua y después salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica con cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5: 1) para proporcionar 4'-metoxi-4-metil-3-nitro-bifenil (630mg, 79%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ, ppm): 2.62 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.02-6.98 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.54 (dd, 2H), 7.68 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H). R_f (hexano: acetato de etilo = 3: 1): 0.40.

42

Preparación de 4-(2-Etoxi-etoxi)-1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidina

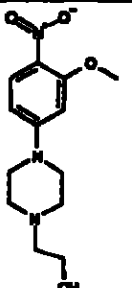
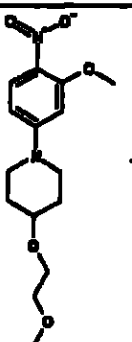
25



A una solución de 1-(3-Metoxi-4-nitro-fenil)-piperidin-4-ol
 5 (300mg, 1.2 mmol) en N, N-dimetilformamida (3.0 mL), hidruro de sodio (1.52g, 3.8 mmol) se agrega. Después de agitar, 2-brometil metil éter (150111, 1.6 mmol) se agrega y la mezcla se agita además a 70°C por 15 horas. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces
 10 con acetato de etilo. La capa orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice (gradiente n-hexano-acetato de etilo) para proporcionar 4-(2-Metoxi-etoxi)-1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-piperidina (111 mg, 29%) como un aceite
 15 amarillo.

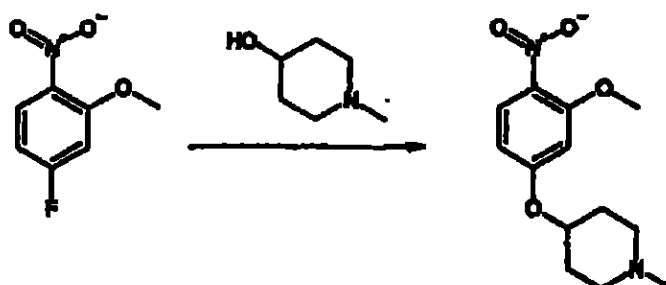
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.52 (t, 3H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 3.23 (ddd, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.65-3.68 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.31 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H). R_f 0.53 (n-hexano: AcOEt=1:1).

20 De acuerdo al procedimiento descrito utilizando haluros de alquilo apropiados, se preparan los siguientes compuestos.

No.	Rx	Identificación
42-1		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2.04-2.21(m, 1H), 2.65(t, 2H), 2.69(t, 2H), 3.42(t, 4H), 3.67(t, 4H), 3.98(s, 3H), 6.33(d, 1H), 6.44(dd, 1H), 8.02(d, 1H). R _f 0.09 (AcOEt).
42-2		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1.71-1.79(m, 2H), 1.85-2.02(m, 2H), 3.22(ddd, 2H), 3.40(s, 3H), 3.65-3.67(m, 2H), 3.69-3.73(m, 3H), 3.65-3.67(m, 2H), 3.95(s, 3H), 6.31(d, 1H), 6.42(dd, 1H), 8.00(d, 1H). R _f 0.35 (n-hexano: AcOEt=1:1)

Ejemplo: 43

2-Metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina 4-(3-Metoxi-4-nitro-fenoxi)-1-metil-piperidina



A una solución de 4-Fluoro-2-metoxi-1-nitro-benceno (10.3g, 60 mmol) en tolueno (50 mL) y 25% KOH ac. (50mL), 4-hidroxi-1-metilpiperidina (13.8g, 120 mmol) y tetra-n-butil amonio bromuro (3.87g, 12mmol) se agregan a temperatura ambiente. La

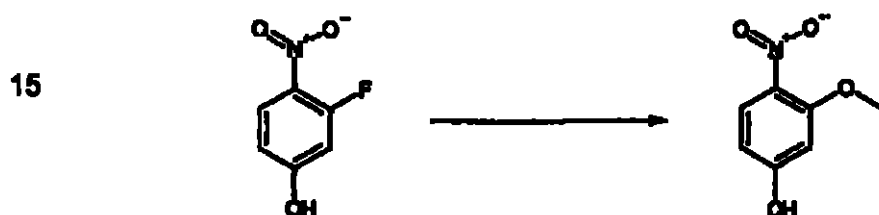
mezcla se calienta a 60°C por 1 día. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, vierte en agua fría y se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se enjuaga sucesivamente con dil.HCl y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo en producción cuantitativa (13.4g).

R_f = 0.22 (metanol: diclorometano = 1:4). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.84-1.92 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.39-4.46 (m, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 7.99 (d, 1H).

Ejemplo: 44

2-Metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina

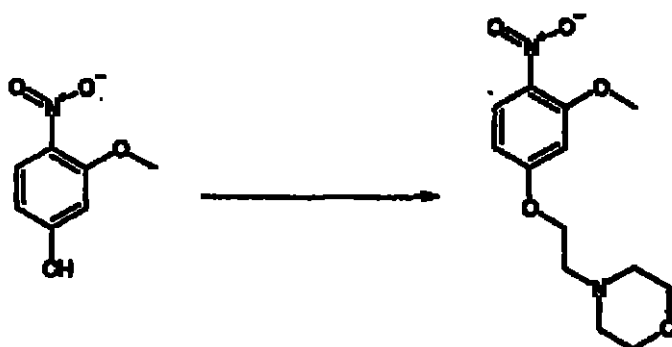
3-Metoxi-4-nitro-fenol



A una solución de 3-Fluoro-4-nitro-fenol (15.7g, 100 mmol) en TF (300 mL), 30% KOMe en metanol (49mL, 210mol) se agrega a 0°C. La mezcla se calienta a reflujo gentil por 18 horas.

4-[2-(3-Metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-morfolina

195 ~~208~~



5

A una solución de 3-Metoxi-4-nitro-fenol (1.69g, 10 mmol) en DMF (25 mL), 4-(2-Cloroetil) morfolina hidrocloreuro (2.05g, 11 mmol), K_2CO_3 (1.52g, 11mmol), KI (332mg, 2mmol) se agregan a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a reflujo gentil por 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y enfría con agua. La mezcla resultante se extrae dos veces con acetato de etilo y después la capa orgánica se enjuaga sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, filtra y se evapora *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo en 90% producción (2.55g).

R_f = 0.11 (AcOEt solamente). ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 2.58-2.61 (m, 4H), 2.83 (t, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se enfría lentamente con 1 NHCl ac a 0°C. La mezcla resultante se extrae dos veces con acetato de etilo y después la capa orgánica se enjuaga sucesivamente con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, filtra y se evapora *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo en 94% producción (15.9g).

R_f = 0.22 (metanol: diclorometano = 1:4). ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.95 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 6.44 (dd, 1H, $J=8.8, 2.52Hz$), 6.54

25

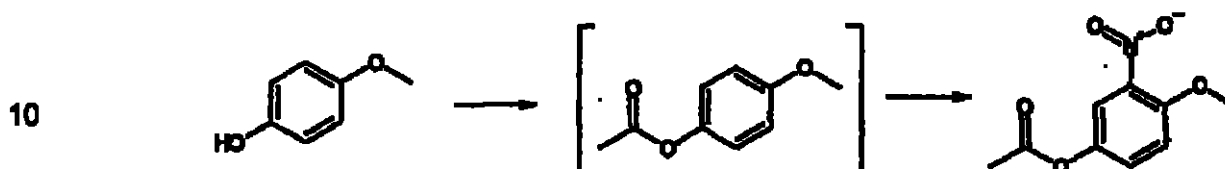
(dl 1H, J=2.52Hz), 7.96 (d, 1H J=8.6Hz).

3.72-3.76 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 6.51 (dd, 1H, J=9.08, 2.52Hz), 6.56 (d, 1H, J=2.48Hz), 8.00 (d, 1H J=9.08Hz), 2H),

5 Ejemplo: 45

2-Metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina

Ácido acético 4-metoxi-3-nitro-fenil éster



A una solución de 4-Metoxifenol (12.4g, 100 mmol) en AcOH (50 mL), Ac₂O (50mL) se agrega a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a reflujo gentil por 1.5 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y c. HNO₃ (d=1.38, 10mL) se agrega lentamente a 0°C. La mezcla se calienta a 55°C por 1.5h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y enfría con agua a 0°C. El sólido resultante se filtra en embudo Buchner para proporcionar el compuesto crudo en 76% producción (16. 0g).

20 R_f = 0.59 (AcOEt: n-Hexano = 3:7). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.08 (d, 1H, J=9.04Hz), 7.31 (dd, 1H, J=9.04, 3.04Hz), 7.96 (d, 1H J=3.04 Hz).

4-Metoxi-3-nitro-fenol

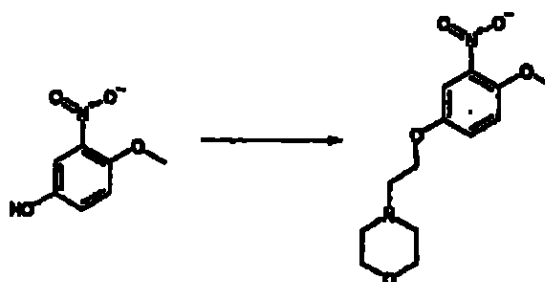
20
197



A una solución de ácido acético de 4-metoxi-3-nitro-fenil
 5 éster (1.06g, 5 mmol) en EtOH (20 mL), 1N NaOH ac (5.5mL) se
 agrega a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 2 horas.
 La mezcla de reacción se enfría con AcOH y se extrae dos veces con
 acetato de etilo. La capa orgánica se enjuaga sucesivamente con
 agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, filtra y se evapora *in*
 10 *vacuo* para proporcionar el compuesto crudo en producción
 cuantitativa (840mg).

R_f = 0.59 (AcOEt: n-Hexano = 3:7). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ
 (ppm): 3.91 (s, 3H), 6.99 (d, 1H, J=9.04Hz), 7.17 (dd, 1H, J=9.04,
 3.00Hz), 7.38 (d, 1H J=3.04 Hz).

15 4-[2-(4-Metoxi-3-nitro-fenoxi)-etil]-morfolina



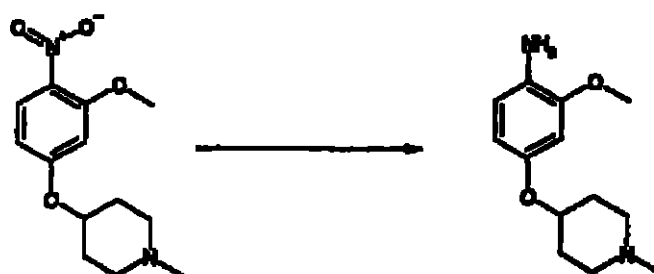
20

A una solución de 4-Metoxi-3-nitro-fenol (1.01g, 6 mmol)
 en DMF (15 mL), 4-(2-Cloroetil) morfolina hidrocloreuro (1.34g,
 7.2mmol), K₂CO₃ (2.49g, 18mmol), KI (2.99g, 18mmol) se agregan a
 temperatura ambiente. La mezcla se callenta a 80°C por 4 horas. La
 25 mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se enfría con

solución NH₄Cl saturada en agua. La mezcla resultante se extrae dos veces con acetato de etilo y después la capa orgánica se enjuaga sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, filtra y se evapora *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo en
 5 producción cuantitativa (1.70g). R_f = 0.14 (AcOEt solamente). ¹H-NMR (400MHz, DMSO, δ, ppm): 2.36-2.51 (m, 4H), 2.67 (t, J=5.5, 2H), 3.52-3.60 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.11 (t, J=6.0, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H).

Preparación de 2-Metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina:

10



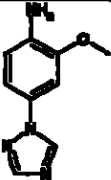
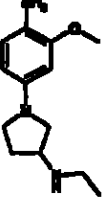
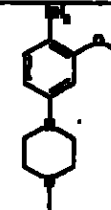
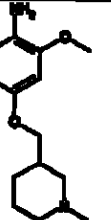
15

A una solución de 4-(3-Metoxi-4-nitro-fenoxi)-1-metil-piperidina (3.0g, 11.3 mmol) en etanol (50 mL), 5% paladio en carbono (300mg) se agrega bajo una atmósfera de nitrógeno. El envase de reacción se ajusta con un adaptador de globo y se carga con hidrógeno y se evacua tres veces hasta que la reacción se
 20 encuentra bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se deja agitar durante la noche. La mezcla de reacción se filtra a través de un cojinete de Celita y enjuaga con metanol.

El filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar 2-Metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina en producción
 25 cuantitativa (2.7g).

Rf = 0.41 (metanol: diclorometano = 1:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), 15 (ppm): 1.75-1.86 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 2H), 2.2-2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.4-3.7 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.1-4.2 (m, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.61 (d, 1H).

5 Al repetir los procedimientos descritos arriba utilizando materiales iniciales apropiados y condiciones se obtienen los siguientes compuestos.

N.º	R ₁	Nomenclatura
48-1		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 3.82(s, 3H), 3.97(br, 2H), 6.76(d, 1H), 7.00(dd, 1H), 7.12(d, 1H), 8.08(s, 1H), 8.41(s, 1H). Rf 0.32 (AcOEt)
48-2	 1-ethyl-4-(2-methoxy-4-(pyrrolidin-2-yl)phenyl)pyrrolidine	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1.13(t, 3H), 1.77-1.86(m, 1H), 2.19-2.27(m, 1H), 2.67-2.76(m, 2H), 3.01-3.08(m, 1H), 3.20-3.28(m, 1H), 3.33-3.38(m, 1H), 3.42-3.49(m, 2H), 3.84(s, 3H), 6.04-6.07(m, 1H), 6.14-6.18(m, 1H), 6.84-6.88(m, 1H). Rf 0.2 (AcOEt, solvent)
48-3	 2-methoxy-4-(4-methylpiperidin-4-yl)aniline	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2.44(s, 3H), 2.70-2.73(m, 4H), 3.13-3.17(m, 4H), 3.48(brs, 2H), 3.84(s, 3H), 6.41(dd, 1H, J=8.5, 2.5Hz), 6.51(d, 1H, J=2.5Hz), 6.84(d, 1H, J=8.5Hz). Rf 0.2 (AcOEt, solvent)
48-4	 2-methoxy-4-(1-methylpiperidin-3-yl)aniline	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1.01-1.12(m, 1H), 1.57-2.13(m, 6H), 2.28(s, 3H), 2.74-2.77(m, 1H), 2.89-2.98(m, 1H), 3.47 (br, 2H), 3.70-3.80(m, 2H), 3.82(s, 3H), 6.31-6.34(m, 1H), 6.44-6.45(m, 1H), 6.60-6.62(m, 1H). Rf 0.2 (AcOEt, solvent)

5

10

15

20

25

48-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) 1.80-1.87 (2H, m), 1.89-1.90 (2H, m), 2.42-2.27 (1H, m), 2.55-2.43 (4H, m), 2.68-2.58 (2H, m), 2.76-2.58 (4H, m), 3.57-3.48 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.41 (1H, dd), 6.52 (1H, d), 6.63 (1H, d). R _f (hexane/acetone 1:1) 0.44.
48-6		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1.83-1.95 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 2H), 3.46-3.63 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.42-6.60 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.64 (d, 1H).
48-7		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2.13 (s, 3H), 3.01-3.05 (m, 4H), 3.58 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.30 (dd, 1H), 6.39 (bs, 1H), 6.71 (d, 1H).
48-8		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 1.84-1.97 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 3.47-3.65 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.20-5.38 (m, 1H), 5.40-5.56 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.53 (bs, 1H), 6.64 (d, 1H).
48-9		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2.58-2.67 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 4H), 3.08-3.16 (m, 4H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.41-6.43 (m, 1H), 6.52 (bs, 1H), 6.65 (d, 1H).

201

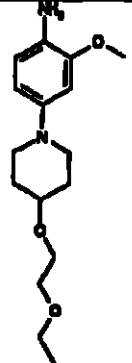
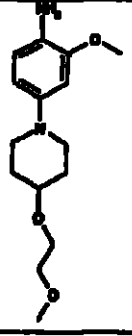
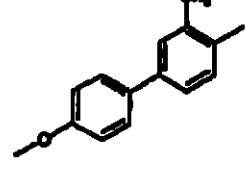
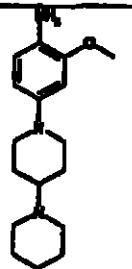
5

10

15

20

25

48-10		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm) : 1.72-1.88 (m, 2H), 1.88-2.10 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.73-2.84 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.55-3.57 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.41-6.43 (m, 1H), 6.53 (bs, 1H), 6.83 (d, 1H).
48-11		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm) : 1.22(t, 3H), 1.72-1.84 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.65 (q, 2H), 3.58-3.61 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.41-6.43 (m, 1H), 6.53 (bs, 1H), 6.83 (d, 1H).
48-12		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm) : 2.20 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.48 (d, 2H). R _f (n-hexane: acetate de etile) = 1:1; 0.50.
48-13		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm) : 1.48 - 1.69 (m, 3H), 1.70 - 1.95 (m, 8H), 2.00 - 2.20 (m, 2H), 2.60 - 2.90 (m, 7H), 3.50 - 3.60 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 - 3.91 (m, 1H), 6.41 (dd, 1H, J = 8.0, 2.5 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 8.0 Hz)

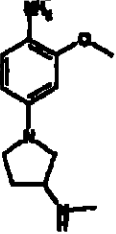
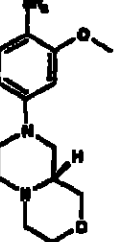
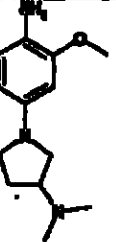
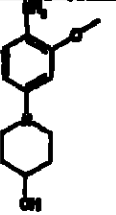
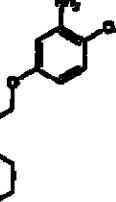
5

10

15

20

25

48-14		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , δ, ppm) : 1.87-1.79(m, 1H), 2.22 (ddd, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.05 (dd, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.00 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.60 (d, 1H)
48-15		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm): 2.35 - 2.73 (m, 4H), 2.68 - 2.75 (m, 1H), 2.82 - 2.93 (m, 2H), 3.14 - 3.19 (m, 1H), 3.29 - 3.40 (m, 2H), 3.50 - 3.60 (bs, 2H), 3.69 - 3.78 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.85 - 3.91 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H, J = 8.0, 2.5 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.0 Hz)
48-16		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , δ, ppm) : 1.85-1.88(m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.69-2.79 (m, 1H), 3.10 (t, 1H), 3.39-3.25 (m, 3H), 3.42 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.05 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 6.67 (d, 1H)
48-17		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃ , δ, ppm) : 1.88-1.81 (m, 2H), 1.97-2.09 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.40-6.48 (m, 1H), 6.65 (bs, 1H), 6.84 (d, 1H).
48-18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm): 2.85-2.81(m, 4H), 2.80(t, 2H), 3.72-3.77(m, 4H), 3.81(s, 3H), 4.05(t, 2H), 6.24 (dd, 1H, J=8.68, 2.62Hz), 6.34 (d, 1H, J=2.62Hz), 6.68 (d, 1H, J=8.68Hz). R _f = 0.31 (acetone/dichloromethane = 1:9).

246
203

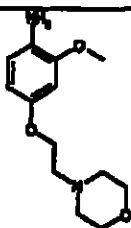
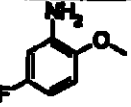
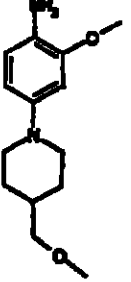
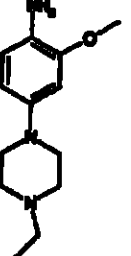
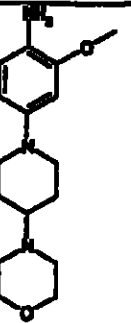
5

10

15

20

25

48-19		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm): 2.55-2.61(m, 4H), 2.78(t, 2H), 3.72-3.77(m, 4H), 3.82(s, 3H), 4.05(t, 2H), 6.35 (dd, 1H, J=6.56, 2.52-hz), 6.47 (d, 1H, J=2.52-hz), 6.63 (d, 1H, J=6.56-hz). RI = 0.61 (1 methanol: dichloromethane = 1:4).
48-20		¹ H-NMR (DMSO), δ (ppm): 3.84 (s, 3H), 6.85-7.00 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H).
48-21		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.47-1.34(m, 2H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.88-1.79(m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 3.28(d, 2H), 3.61(d, 3H), 3.87(s, 3H), 3.38(s, 1H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.84(s, 2H), 6.43(dd, 1H), 6.63(d, 1H) 6.64(d, 1H)
48-22		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.13(t, 3H), 2.48(dd, 2H), 2.66-2.69 (m, 4H), 3.10 (t, 4H), 3.84(s, 3H), 6.43(dd, 1H), 6.63(d, 1H) 6.66(d, 1H)
48-23		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.78-1.88 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 2.38-2.20(m, 1H), 2.87-2.60(m, 6H), 3.56-3.48(m, 2H), 3.79-3.69(m, 4H), 3.84(s, 3H), 6.42(dd, 1H), 6.62(d, 1H) 6.64(d, 1H)

277
204

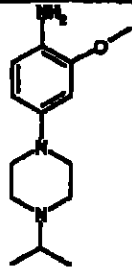
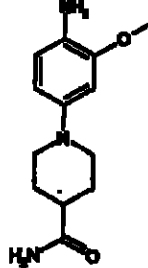
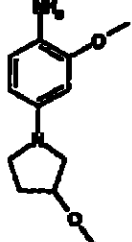
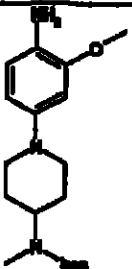
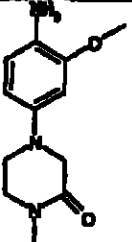
5

10

15

20

25

46-24		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.08 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 2.69(t, 4H), 2.72-2.88 (m, 1H), 3.06 (t, 4H), 3.63(s, 3H), 6.42(dd, 1H), 6.53(d, 1H) 6.64(d, 1H)
46-25		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.98-1.84 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 2H), 2.32-2.28(m, 1H), 2.70-2.60(m, 2H), 3.54-3.47(m, 2H), 3.84(s, 3H), 5.35-5.24(m, 1H), 5.50-5.45 (m, 1H), 6.42(dd, 1H), 6.52(d, 1H) 6.64(d, 1H)
46-26		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.18-2.03 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.39-3.31(m, 1H), 3.36(s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.07(dd, 1H), 6.16(d, 1H), 6.66(d, 1H)
46-27		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.46(s, 3H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.84-2.64(m, 2H), 3.55-3.48(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.64 (s, 3H), 6.43(d, 1H), 6.52(m, 1H), 6.64(d, 1H)
46-28		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.02(s, 3H), 3.33(dd, 2H), 3.44(t, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.83(s, 3H), 6.38(dd, 1H), 6.47(d 1H), 6.66(d, 1H)

248
205

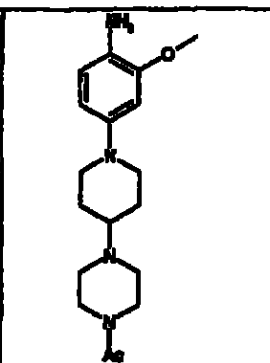
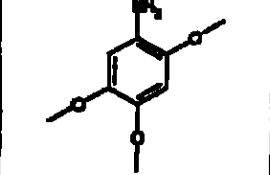
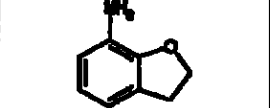
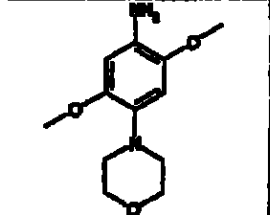
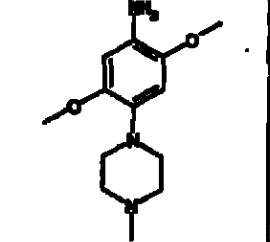
5

10

15

20

25

46-29		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.78-1.98 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.39-2.31(m, 1H), 2.55-2.42(m, 4H), 2.71-2.58(m, 6H), 3.35-3.49 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.41(dd, 1H), 6.52(d, 1H) 6.53(d, 1H)
46-30		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.80(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.40(s, 1H), 6.54(s, 1H)
46-31		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.20(t, 2H), 4.57(t, 2H), 6.55(dd, 1H), 6.70-6.85(m, 1H), 6.88 (d, 1H). Rf 040 (AcOEt)
46-32		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.98 (t, 4H), 3.82 (bs, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.87(t, 4H), 6.36(s, 1H), 6.53(s, 1H)
46-33		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.37 (s, 3H), 2.51 (t, 4H), 3.27 (t, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.48(s, 1H), 7.58(s, 1H)

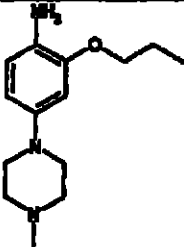
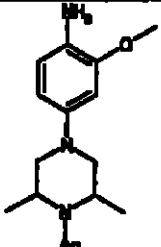
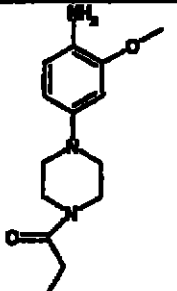
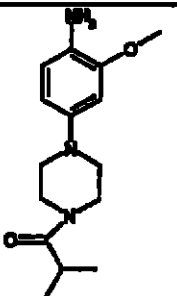
5

10

15

20

25

46-34		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.08(t, 3H), 1.83(ddd, 2H), 2.35(s, 3H), 2.58(t, 4H), 3.07(t, 4H), 3.94(t, 2H), 6.41(dd, 1H), 6.51(d, 1H), 6.65(d, 1H)
46-35		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.28(s, 3H), 1.90(s, 3H), 2.04(s, 2H), 2.17(s, 3H), 2.64-2.72(m, 2H), 3.20(d, 2H), 3.86(s, 3H), 6.41(d, 1H), 6.46(dd, 1H), 6.66(d, 1H)
46-36		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.18(t, 3H), 2.38(dd, 2H), 3.07-2.98(m, 4H), 3.61(t, 2H), 3.78(t, 2H), 3.88(s, 3H), 6.41(dd, 1H), 6.51(d, 1H), 6.65(d, 1H)
46-37		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.16(s, 3H), 1.16(s, 3H), 2.63(sept, 1H), 3.07-2.98(m, 4H), 3.73-3.84(m, 2H), 3.83-3.76(m, 2H), 3.84(s, 3H), 6.41(dd, 1H), 6.51(d, 1H), 6.66(d, 1H)

220
209

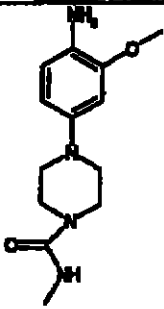
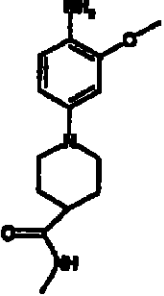
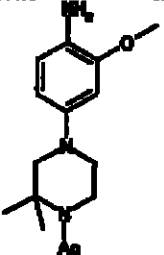
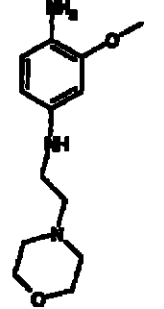
5

10

15

20

25

46-38		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.84(d, 3H), 3.02(t, 4H), 3.51(t, 4H), 3.84(s, 3H), 4.48-4.38(m, 1H), 6.41(dd, 1H), 6.51(d, 1H), 6.65(d, 1H)
46-39		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.89-1.81 (m, 2H), 2.23-2.12(m, 2H), 2.69-2.58(m, 2H), 2.84 (d, 3H), 3.54-3.46(m, 2H), 3.84(s, 3H), 5.55-5.45(m, 1H), 6.42(dd, 1H), 6.52(d, 1H), 6.64(d, 1H)
46-40		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.53 (s, 6H), 2.11(s, 3H), 3.06(s, 2H), 3.28(t, 2H), 3.64(t, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.26 (dd, 1H), 6.33(d, 1H), 6.67(d, 1H)
46-41		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.55-2.41 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 3.13(t, 2H), 3.77-3.88(m, 4H), 3.83(s, 3H), 6.16(dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.62(d, 1H)

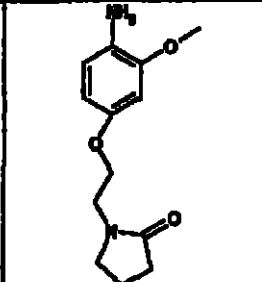
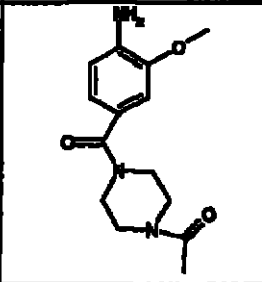
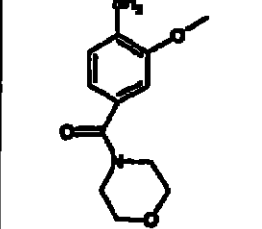
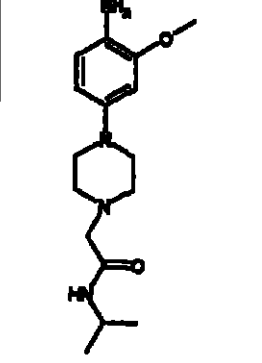
5

10

15

20

25

48-42		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.05-2.00 (m, 2H), 2.38(t, 2H), 3.57(t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.83(s, 3H), 4.04(t, 2H), 6.32 (dd, 1H), 6.44(d, 1H), 6.63(d, 1H)
48-43		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.13 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.85-3.55(m, 4H), 3.71-3.66(m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.67(d, 1H), 6.57(dd, 1H), 6.95(d, 1H)
48-44		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.73-3.61(m, 8H), 3.87(s, 3H), 6.85(d, 1H), 6.88(dd, 1H), 6.98(d, 1H)
48-46		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.17 (s, 3H), 1.19(s, 3H), 2.69(t, 4H), 3.04 (s, 2H), 3.08(t, 4H), 4.15-4.07(m, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.51(d, 1H), 6.66(d, 1H), 7.01-6.94(m 1H)

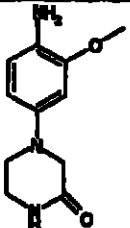
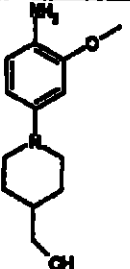
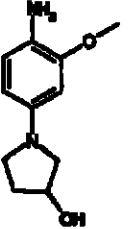
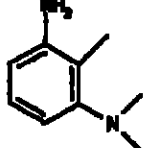
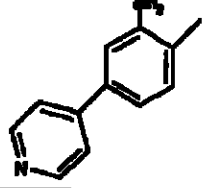
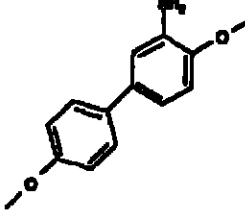
5

10

15

20

25

48-47		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.35-3.28 (m, 2H), 3.53-3.48(m, 2H), , 3.78 (s, 2H), 3.84(s, 3H), 6.82-6.83 (m, 1H), 6.40(dd, 1H), 6.48(d, 1H), 6.67 (d,1H)
48-48		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.08-2.00 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.51-3.40(m, 4H), 3.85(s, 3H), 4.82-4.88(m, 1H), 6.08(d, 1H), 6.18(d, 1H), 6.67(d, 1H)
48-49		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.52-1.40 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 3.51-3.45(m, 2H), 3.84(s, 3H), 6.44(dd, 1H), 6.54(d, 1H), 6.84(d, 1H)
48-50		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) : 2.14 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 6.44 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.88 (t, 1H).
48-51		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) :2.63 (s, 3H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.24(d, 1H), 8.77-8.84 (m, 2H).
48-52		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) :3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.78(d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.00-6.88 (m, 3H), 7.45 (d, 1H).

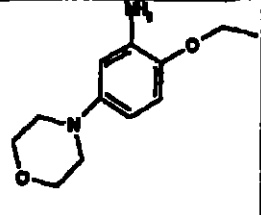
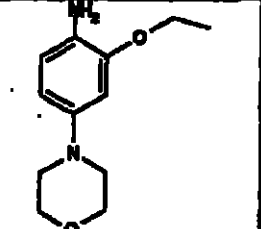
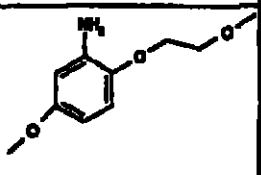
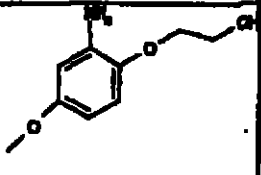
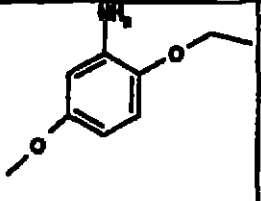
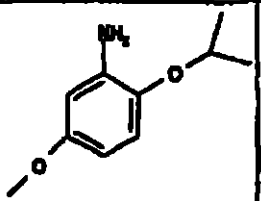
5

10

15

20

25

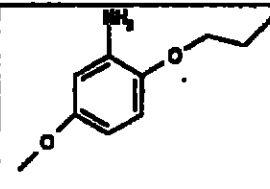
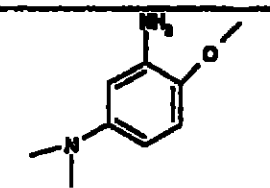
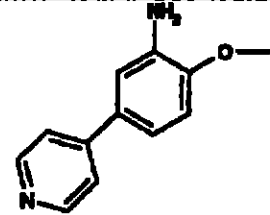
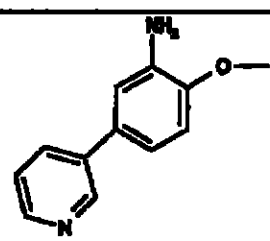
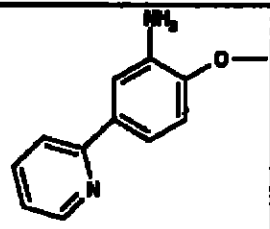
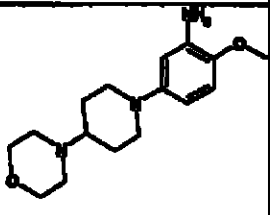
46-53		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.40 (t, 3H), 3.03 (t, 4H), 3.84 (t, 4H), 4.00 (q, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H).
46-54		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.26 (t, 3H), 3.02 (t, 4H), 3.66 (t, 4H), 4.05 (q, 2H), 6.40 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.66 (d, 1H).
46-55		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.44 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.74-3.86 (m, 2H), 3.95-3.95 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 6.21 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.75 (d, 1H).
46-56		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.85-2.26 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.83-3.86 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.76 (d, 1H).
46-57		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.40 (t, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 6.22 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.69 (d, 1H).
46-58		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.32 (d, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.65-3.71 (m, 2H), 4.37 (sept, 1H), 6.22 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.72 (d, 1H).

5

10

15

20

46-59		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1.04 (t, 3H), 1.80 (ddd, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.22 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.69 (d, 1H).
46-60		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 2.94 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 6.16 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.72 (d, 1H).
46-61		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.91 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.44 (dd, 2H), 8.59 (dd, 2H).
46-62		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.91 (s, 3H), 6.88 (d, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H).
46-63		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 3.91 (s, 3H), 6.87 (dd, 1H), 7.16 (ddd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.72-7.84 (m, 2H), 8.83-8.81 (m, 1H).
46-64		mp 148.6°C; ¹ H-NMR (600MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.83 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.80 (m, 8H), 3.52 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.36 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.73 (d, 1H).

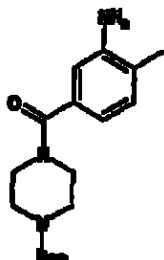
46-65		
-------	--	--

25

47

Preparación de éster tert-butil de ácido 4-(3-amino-4-metilbenzoi)-piperazina-1-carboxílico

5



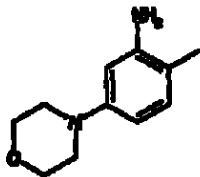
- A una solución de ácido 4-metil-3-nitro-benzóico (300 mg, 2.76 mmol), N-butoxicarbonil-piperazina (340 mg, 1.83 mmol) en DMF (3.0 mL), trietilamina (300 μ L, 3.59 mmol), TBTU (800 mg, 2.49 mmol) y HOAt (270.5 mg, 1.99 mmol) se agregan y se agita a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se enjuaga con agua y después salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica con cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar éster tert-butil de ácido 4-(4-metil-3-nitrobenzoi)-piperazina-1-carboxílico como un sólido sin color.
- $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm): 1.47 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 3.88-3.28 (m, 8H), 7.42 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H). Rf (hexano: acetato de etilo = 10:1): 0.13.

El compuesto del título se obtiene por reducción con hidrógeno sobre 10% paladio en carbón vegetal en solución de metanol.

25

48

Preparación de 4-(3-amino-4-metilfenil)-morfolina



5

A una suspensión de 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno (225 mg, 1.04 mmol), morfolina (125 μ L, 1.25 mmol), y carbonato de cesio (474.4 mg, 1.46 mmol) en tolueno, diacetato de paladio (31.2 mg, 0.139 mmol) y 2-(di-t-butilfosfino) bifenil (125 mg, 0.403 mmol) se agregan y se agita a 100°C por 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtra para remover material insoluble. El filtrado se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se enjuaga con agua y después salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica con cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 4-(4-metil-3-nitrofenil)-morfolina como un sólido amarillo.

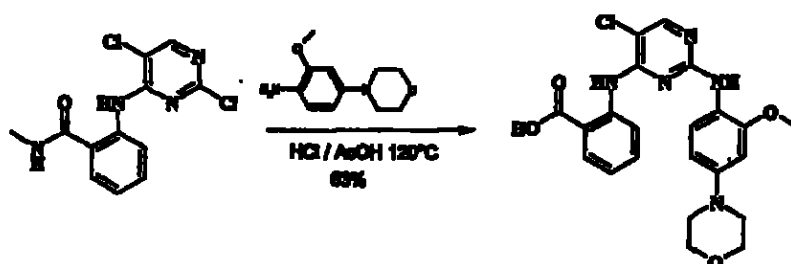
¹H-NMR (δ , ppm): 2.50 (s, 3H), 3.19-3.17 (m, 4H), 3.88-3.86 (m, 4H), 7.04 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.47 (d, 1H). R_f (hexano: acetato de etilo = 5: 1): 0.20.

20

El compuesto del título se obtiene por reducción con hidrógeno sobre 10% paladio en carbón vegetal en solución de metanol.

49

25 **Preparación de ácido 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-**

fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzóico

5

- A una solución de 1.0 g (3.37 mmol) de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida en 15 mL de ácido acético se agregan 2-metoxi-4-morfolinoanilina dihidrocloruro (1.9 g, 6.73 mmol) y 6.0 mL de solución etanólica 1N de cloruro de hidrógeno (6.0 mmol).
- 10 Después la mezcla de reacción se agita a 120°C por 16 horas se enfría a temperatura ambiente, solución de NaHCO₃ acuosa se agrega para ajustar la acidez entre pH 5 y pH 6. El precipitado resultante se recolecta por una filtración y se seca bajo presión reducida para dar
- 15 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-benzóico (970 mg, 2.12 mmol, 63%) como sólido marfil.

- NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 3.10-3.20 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.80 (m, 4H), 6.52 (dd, 1H, J = 8.56, 2.52 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 2.52 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 8.04, 8.04 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.56 Hz), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H, J = 8.04, 1.52 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.28 (s,
- 20 1H) 8.70-8.80 (m, 1H).

Ejemplo 50: Porciones de sulfonamida se preparan como sigue:

Preparación de 2-amino-4-cloro-5-metil-bencenosulfonil cloruro

- A una solución de 2-amino-5-cloro-4-metil-bencenosulfónico (3.0 g, 1.35 mmol) en dicloroetano (10 mL) se
- 25 agrega cloruro de sulfurilo (4.4 mL, 3.83 mmol) y se agita a 60°C.

Después de una hora, cloruro de tionilo (1.3 mL) se agrega y la mezcla se agita además a 100°C por 7.0 horas. La mezcla se vierte en agua fría y se extrae con éter tres veces. La capa orgánica se enjuaga con agua y después salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora *in vacuo*.

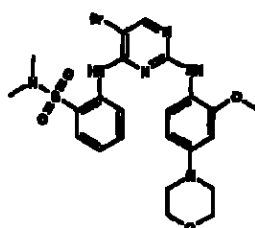
¹H-NMR (δ, ppm): 2.35 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

Cloruro de sulfonil substituido se reacciona con una amina adecuada. En la reacción, por ejemplo, con metilamina, 2-amino-5-cloro-4, N-dimetilbencenosulfonamida se forma.

10 Ejemplo 51

Preparación de 2-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-benzensulfonamida

15



A una solución de 2-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida (Ej3-19) (1.0g, 1.82mmol) en DMF (10mL), carbonato de potasio (300mg, 2.17mmol) y yodometano (116, µl 1.86mmol) se agregan. La suspensión resultante se agita a 50°C por 1h. A la mezcla de reacción, agua se agrega y se extrae con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se enjuaga con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía de columna de óxido de aluminio (AcOEt) para proporcionar el compuesto del título

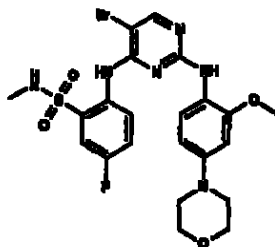
(728mg, 71% producción).

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 2.74 (s, 6H), 3.05-3.18 (m, 4H), 3.84-3.93 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.43 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.27 (s, 1H). Rf: 0.23 (AcOEt: Hexano=1:1).

Ejemplo 52

Preparación de 2-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida

10



Preparación de 7-Fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona

15 A una solución de clorosulfonilisocianato (1.2mL, 13.5mmol) en nitroetano (10mL), 4-fluoroanilina (1.0g, 8.97mmol) se agrega gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agita por 30 min. A la solución, cloruro de aluminio (1.3g, 9.87mmol) se agrega a 0°C y la mezcla se agita a 100°C por 1 hora. Después de enfriar a

20 temperatura ambiente, agua se agrega y la mezcla se extrae con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra bajo presión reducida. Los sólidos resultantes se recolectan por una filtración y enjuagan con éter para dar sólidos ligeramente grises (803.9mg, 41

25 %). NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 7.22-7.28 (m, 1H), 7.45-7.57 (m,

1H), 7.80 (m, 1H), 11.15-11.30 (m, 1H). Rf: 0.43 (MeOH: AcOEt=1: 5).

Preparación de 7-Fluoro-2-metil-1,1-oxo-1,4-dihidro-2H-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona

A una solución de 7-Fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-1λ⁶-benzo [1,2,4]tiadiazin-3-ona (5.19g, 24.0mmol) en DMF (50mL),
 5 hidruro de sodio (1.04g, 26.0mmol) y yodometano (1.5mL, 24.0mmol) se agregan sucesivamente y la mezcla se agita por 1 hora a 70°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en agua y el precipitado se recolecta por una filtración y enjuaga con
 10 agua y hexano, sucesivamente, para dar sólidos ligeramente grises (5.38g, 94%). NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 3.32 (s, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H).

Rf (MeOH: AcOEt = 1: 5): 0.21. Rf: 0.39 (Hexano: AcOEt=1:1).

Preparación de 2-Amino-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida

15 6.79g de 7-Fluoro-2-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2H-1λ⁶-benzo [1,2,4]tiadiazin-3-ona (29.5mmol) se disuelve en 20% hidróxido de sodio ac. y la solución resultante se agita a 100°C por 13.5 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y vierte en agua. 78mL de 5M HCl ac. se agrega y el precipitado se recolecta por una
 20 filtración y enjuaga con agua para proporcionar sólidos ligeramente morados (3.96g, 65%).

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 2.60 (d, 3H), 4.55-4.82 (m, 3H), 6.74 (dd, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H). Rf: 0.41 (Hexano: AcOEt=1:1).

2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-

25 **bencenosulfonamida**

La reacción de pirimidina con 2-Amino-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida se realiza en la misma manera descrita en el ejemplo B.

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 2.67 (d, 3H), 4.56 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.26 (s, 1H). Rf 0.59 (Hexano: AcOEt = 1:1).

2-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida

La introducción de anilina sustituida se realiza de acuerdo a la manera descrita en Ejemplo A.

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 2.65 (d, 3H), 3.09-3.16 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.50 (q, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.70 (s, 1H). Rf 0.30 (Hexano: AcOEt = 1:1)

15

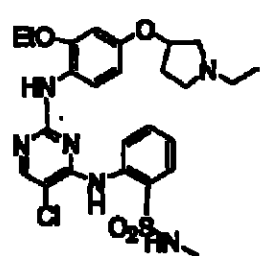
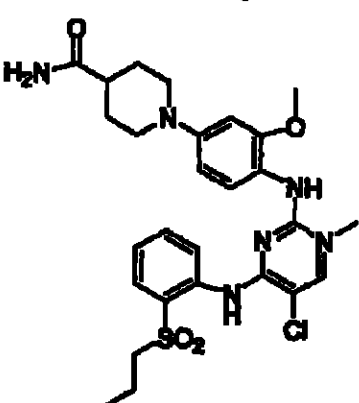
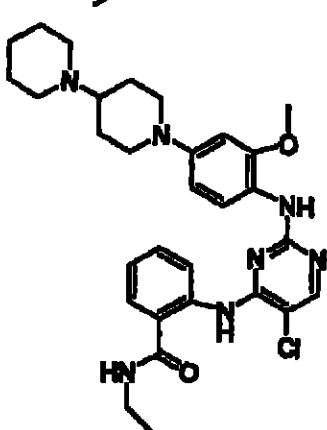
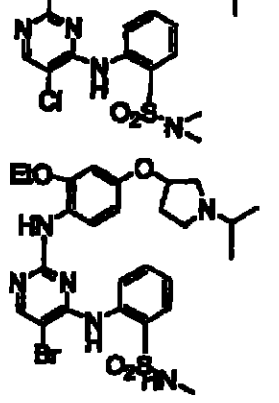
20

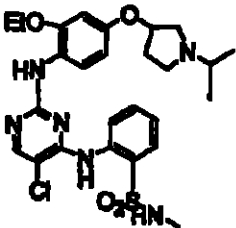
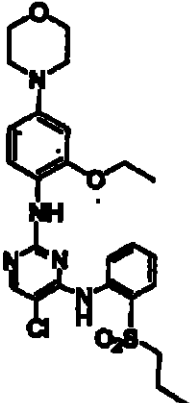
25

Número de compuesto	Estructura	Datos Físicos
		¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆): δ 12.6 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J = 8.36 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H, J = 1.83, 7.85 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 8.89 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 2.49 Hz), 6.43 (dd, 1H, J = 2.81, 8.73 Hz), 4.70 (s, 1H), 4.04 (q, 2H, J = 8.88 Hz), 3.81 (m, 2H), 3.29 (d, 1H, J = 18.2 Hz), 3.18 (m, 2H), 2.69 (d, 3H, J = 3.26 Hz), 2.77 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.48 (t, 3H, J = 8.97 Hz). MS m/z 591.4 (M + 1)
5		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 12.6 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J = 8.36 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H, J = 1.83, 7.85 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 8.89 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 2.49 Hz), 6.43 (dd, 1H, J = 2.81, 8.73 Hz), 4.70 (s, 1H), 4.04 (q, 2H, J = 8.88 Hz), 3.81 (m, 2H), 3.29 (d, 1H, J = 18.2 Hz), 3.18 (m, 2H), 2.69 (d, 3H, J = 3.26 Hz), 2.77 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.48 (t, 3H, J = 8.97 Hz). MS m/z 591.4 (M + 1)
8		MS m/z 591.4 (M + 1)

219
282

7		MS m/z 633.4/635.4 ($M + 1$).
5	8	MS m/z 591.3/593.3 ($M + 1$).
9	9	MS m/z 547.4 ($M + 1$).
10	10	¹ H NMR 400 MHz (acetone- d_6) δ 9.45 (br, 1H), 8.88 (br, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H, $J = 1.25$, 7.98 Hz), 7.45 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.79 (br, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 3.97 (t, 2H, $J = 6.98$ Hz), 3.63 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (m, 4H), 1.17 (t, 3H, $J = 6.98$ Hz). MS m/z 560.4 ($M + 1$).
15	11	MS m/z 561.4 ($M + 1$).
20	12	MS m/z 591.3/593.3 ($M + 1$).
25		

	13		MS <i>m/z</i> 547.4 (M + 1).
5	14		MS <i>m/z</i> 559.4 (M + 1).
10	15		MS <i>m/z</i> 584.5 (M + 1).
15	16		MS <i>m/z</i> 575.4 (M + 1).
20	17		MS <i>m/z</i> 605.3/607.3 (M + 1).
25			

18		MS m/z 561.4 ($M + 1$).
5	19	MS m/z 532.4 ($M + 1$).
10		
15	20	¹ H NMR 400 MHz (acetone- d_6) δ 8.80 (d, 1H, $J = 8.27$ Hz), 8.40 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.55, 7.95$ Hz), 7.75 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.94$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 3.00, 8.81$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 4.89$ Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.44$ Hz, 3H). MS m/z 562.4 ($M + 1$).
20		
25		

5

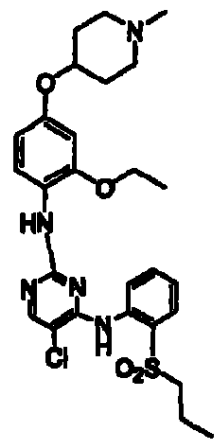
10

15

20

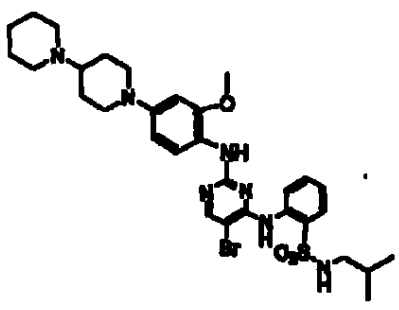
25

21



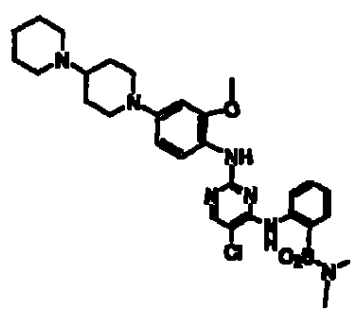
MS m/z 500.4 ($M + 1$).

22



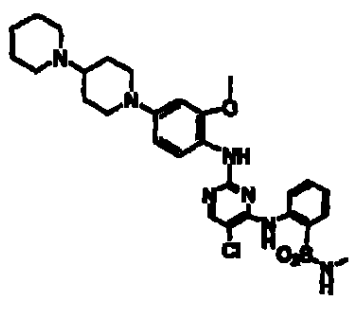
^1H NMR 600 MHz (acetone- d_6) δ 11.20 (br, 1H), 8.75 (d, $J = 15.25$ Hz, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.04 (dd, $J = 1.12, 7.83$ Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.13 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.08 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.68$ Hz, 6H). MS m/z 672.4/674.4 ($M + 1$).

23



MS m/z 600.4 ($M + 1$).

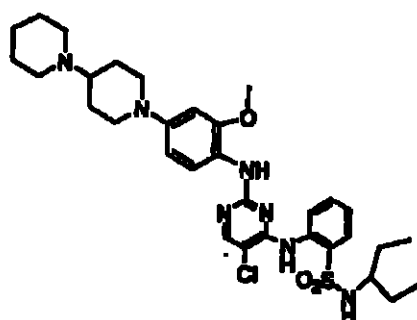
24



MS m/z 500.4 ($M + 1$).

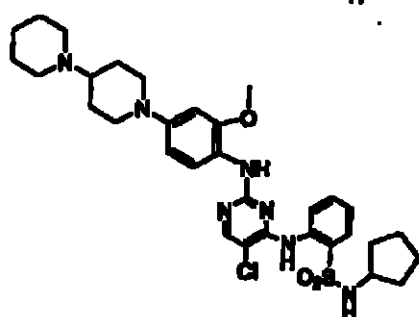
25

MS m/z 842.5 ($M + 1$).



5

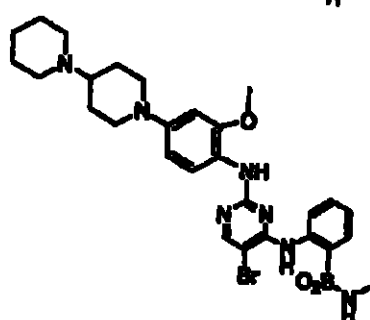
28

MS m/z 640.5 ($M + 1$).

10

27

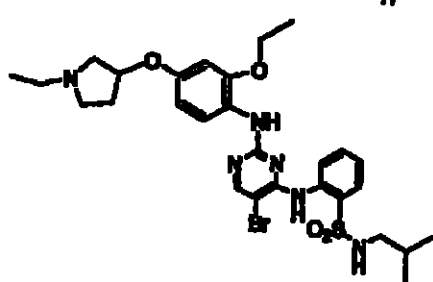
MS m/z 830.3/832.3 ($M + 1$).



15

20

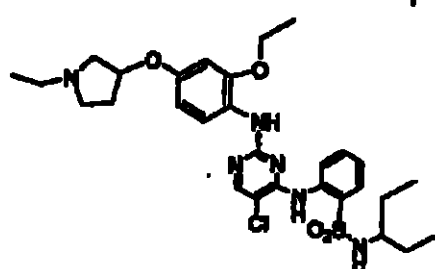
MS m/z 633.4/635.3 ($M + 1$).



20

29

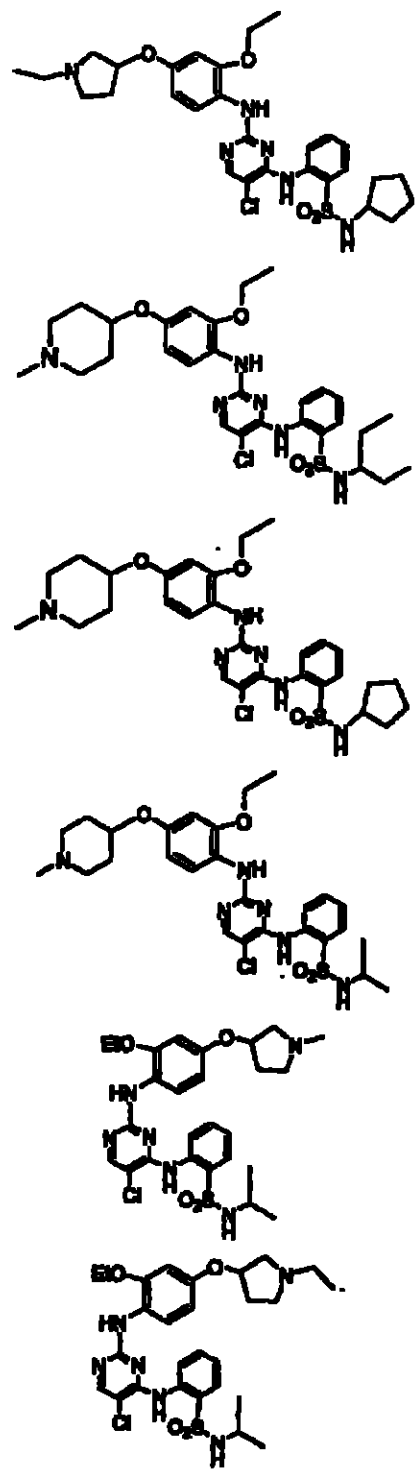
MS m/z 603.4 ($M + 1$).



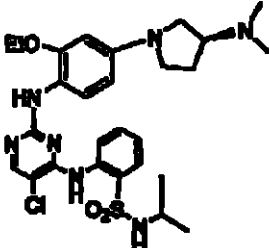
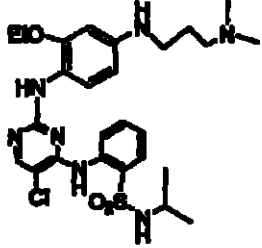
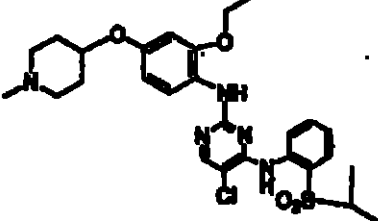
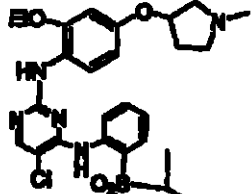
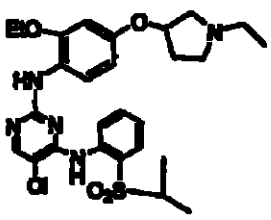
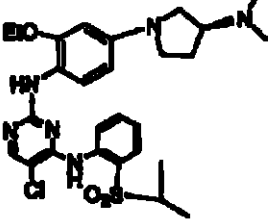
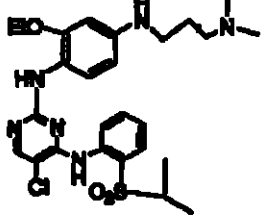
25

5
10
15
20
25

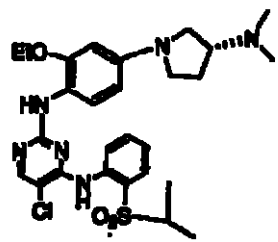
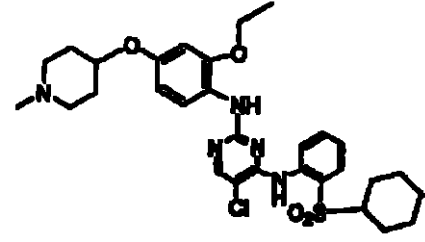
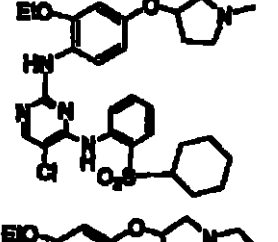
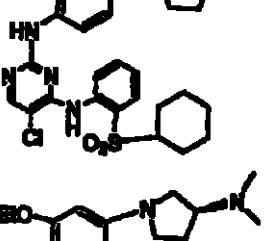
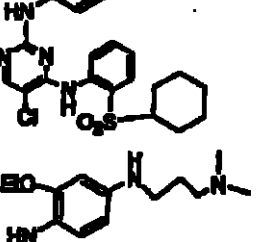
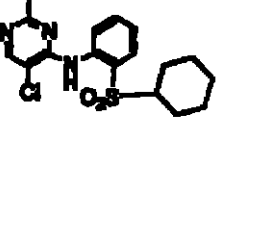
30
31
32
33
34
35



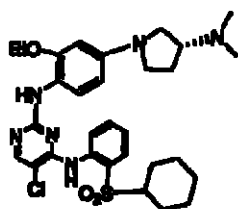
MS m/z 601.4 ($M + 1$).
MS m/z 603.4 ($M + 1$).
MS m/z 601.4 ($M + 1$).
MS m/z 575.4 ($M + 1$).
MS m/z 581.4 ($M + 1$).
 ^1H NMR 600 MHz (acetone- d_6) δ 8.47 (d, J = 7.13, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.85 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.73 (t, J = 7.57 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.46 (d, J = 31.2 Hz, 1H), 4.22 (m, 3H), 3.55 (m, 5H), 2.51 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.90 (m, 6H), 1.10 (d, J = 6.58 Hz, 6H). MS m/z 575.4 ($M + 1$).

5	36		MS m/z 574.4 ($M + 1$).
	37		MS m/z 562.4 ($M + 1$).
	38		MS m/z 580.4 ($M + 1$).
10	39		MS m/z 548.4 ($M + 1$).
	40		MS m/z 560.4 ($M + 1$).
15	41		MS m/z 569.4 ($M + 1$).
	42		MS m/z 547.4 ($M + 1$).
20			
25			

226
239

	43		MS m/z 589.4 (M + 1).
5	44		MS m/z 600.4 (M + 1).
10	45		MS m/z 586.4 (M + 1).
	46		MS m/z 600.4 (M + 1).
15	47		MS m/z 589.4 (M + 1).
20	48		MS m/z 587.4 (M + 1).

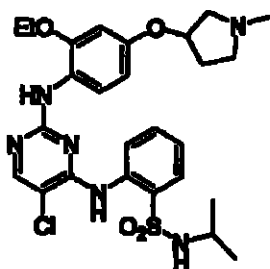
49



¹H NMR 600 MHz (acetone-d₆) δ 10.35 (m, 1H), 8.72 (s, br, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.77 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.43 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.22 (q, J = 6.93 Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.80 (t, J = 6.45 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 8.38 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.73 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.43 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.25 (m, 1H). MS m/z 559.4 (M + 1).

5

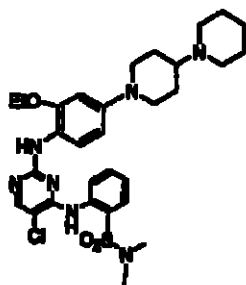
50



MS m/z 552.4 (M + 1).

10

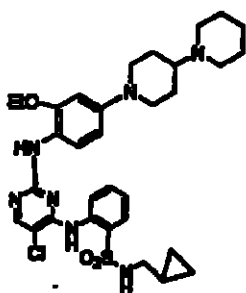
51



MS m/z 614.5 (M + 1).

15

52



MS m/z 640.5 (M + 1).

20

25

5

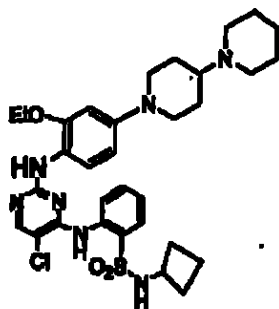
10

15

20

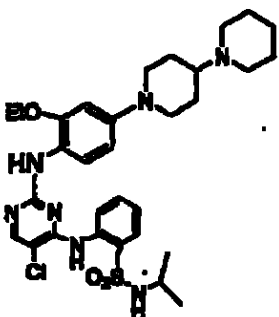
25

53



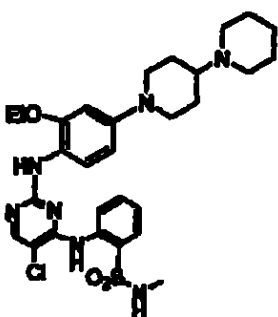
MS m/z 640.5 ($M + 1$).

54



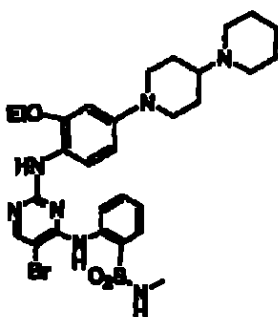
MS m/z 628.5 ($M + 1$).

55



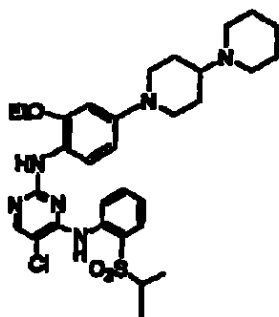
MS m/z 600.4 ($M + 1$).

56



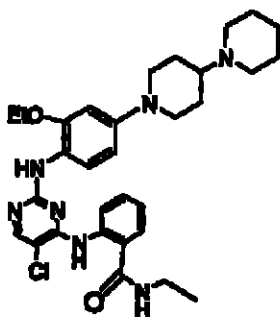
MS m/z 644.4/646.4 ($M + 1$).

57



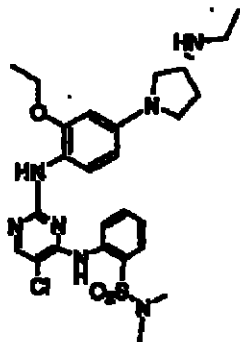
MS m/z 613.5 ($M + 1$).

58

MS m/z 578.5 (M + 1).

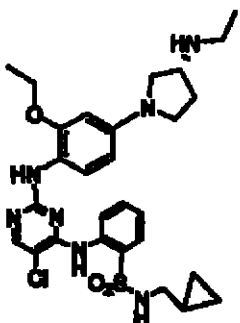
5

59

MS m/z 580.4 (M + 1).

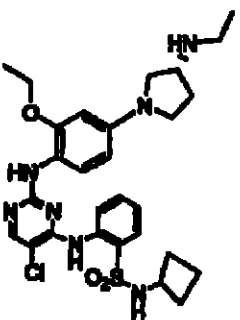
10

60

MS m/z 580.4 (M + 1).

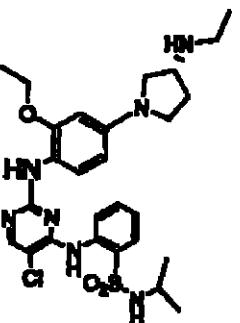
15

61

MS m/z 580.4 (M + 1).

20

62

MS m/z 574.4 (M + 1).

25

5

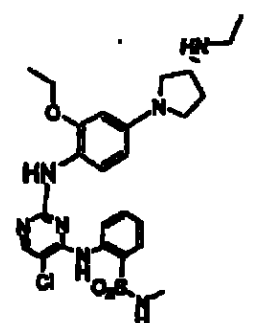
10

15

20

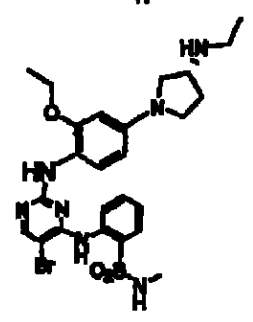
25

63



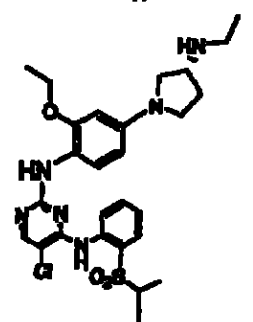
MS m/z 540.4 ($M + 1$).

64



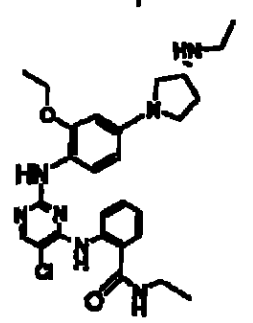
MS m/z 550.4/552.4 ($M + 1$).

65



MS m/z 550.4 ($M + 1$).

66



^1H NMR 600 MHz (CD_3OD) δ 8.85 (br, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.78 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.49 (br, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.33 (dd, $J = 1.00, 6.64$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 6.98$ Hz, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 6.68, 10.74$ Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 4.71, 10.78$ Hz, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.22 (q, $J = 7.28$ Hz, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.39 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J = 6.98$ Hz, 3H). MS m/z 524.4 ($M + 1$).

244
231

5

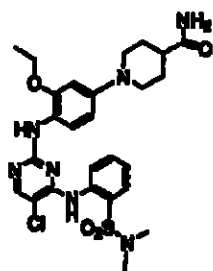
10

15

20

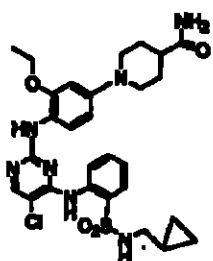
25

67



MS m/z 574.4 ($M + 1$).

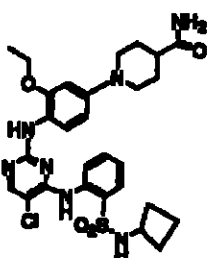
68



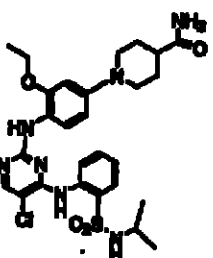
^1H NMR 600 MHz (CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 2.28$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 2.30$, 8.81 Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 6.99$ Hz, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.75 (d, $J = 7.03$ Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.18 (m, 4H), 1.47 (t, $J = 8.97$ Hz, 3H), 0.75 (m, 1H), 0.30 (m, 2H), 0.00 (m, 2H). MS m/z 600.4 ($M + 1$).

MS m/z 600.4 ($M + 1$).

69

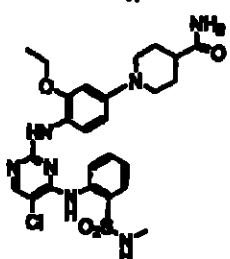


70



MS m/z 588.4 ($M + 1$).

71

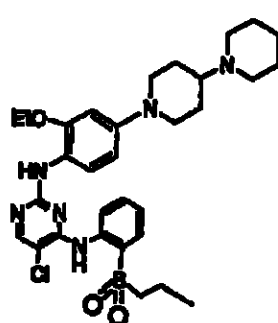
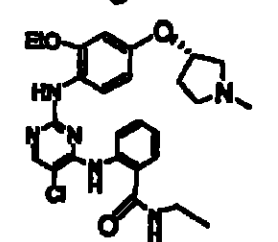
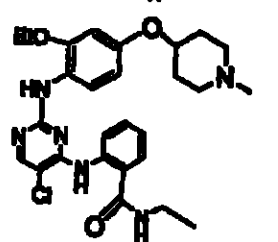
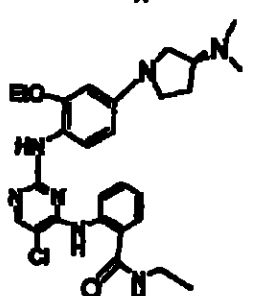
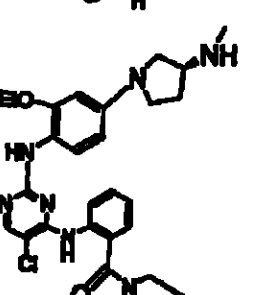
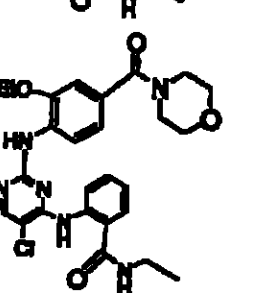


MS m/z 560.4 ($M + 1$).

245
232

- 5
- 72
- CCOC1=CC=C(NC2=NC=CC(=N2)NC(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)N4CCN(CC4)C(=O)N)C=C1
- MS m/z 504.3/508.3 ($M + 1$).
- 10
- 73
- CCOC1=CC=C(NC2=NC=CC(=N2)NC(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)N4CCN(CC4)C(=O)N)C=C1
- MS m/z 573.4 ($M + 1$).
- 15
- 74
- CCOC1=CC=C(NC2=NC=CC(=N2)NC(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)N4CCN(CC4)C(=O)N)C=C1
- MS m/z 538.4 ($M + 1$).
- 20
- 75
- CCOC1=CC=C(NC2=NC=CC(=N2)NC(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)N4CCN(CC4)C(=O)N)C=C1
- MS m/z 573.4 ($M + 1$).
- 25
- 76
- CCOC1=CC=C(NC2=NC=CC(=N2)NC(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)N4CCN(CC4)C(=O)N)C=C1
- MS m/z 578.5 ($M + 1$).

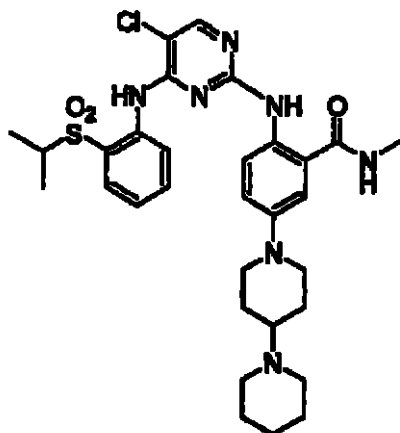
24
233

5	77		MS m/z 613.5 (M + 1).
	78		MS m/z 511.4 (M + 1).
10	79		MS m/z 525.5 (M + 1).
	80		MS m/z 524.5 (M + 1).
15	81		MS m/z 510.5 (M + 1).
20	82		MS m/z 525.4 (M + 1).
25			

247
234

83

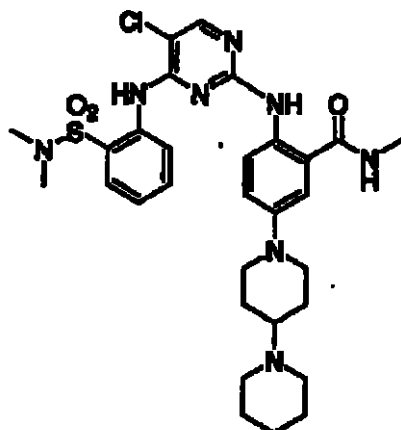
MS m/z 627.5 ($M + 1$).



5

84

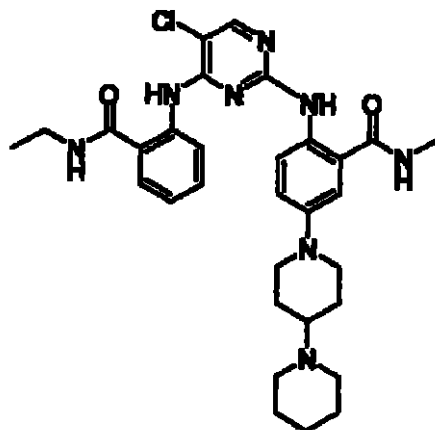
^1H NMR 800 MHz (CD_3OD) δ 9.18 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.58 (t, $J = 7.54$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.34 (br, 4H), 2.88 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), m, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.00 (br, 7H), 1.81 (br, 2H). MS m/z 627.5 ($M + 1$).



10

85

MS m/z 591.5 ($M + 1$).

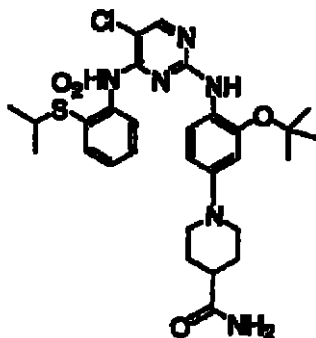


15

20

86

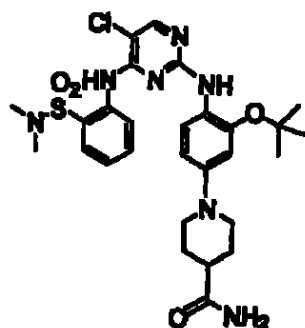
MS m/z 601.5 ($M + 1$).



25

87

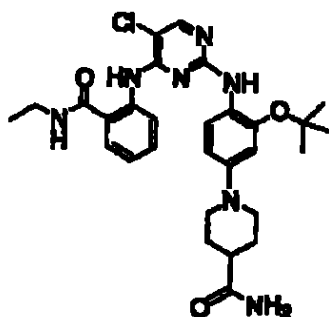
MS m/z 802.4 ($M + 1$).



5

88

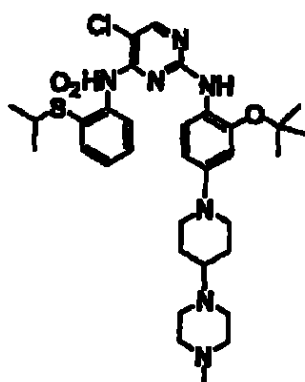
MS m/z 686.5 ($M + 1$).



10

89

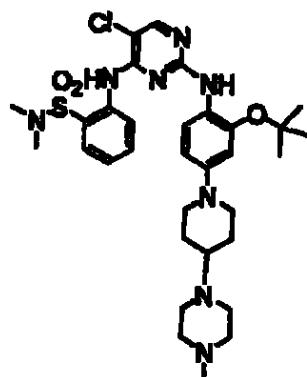
MS m/z 686.5 ($M + 1$).



15

90

^1H NMR 600 MHz (CD_3OD) δ 8.16 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 1.42, 7.98 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.24 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.58, 8.91 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.82 (d, J = 12.63 Hz, 2H), 3.50 (s, br, 4H), 3.28 (m, 5H), 3.19 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.26 (d, J = 12.40 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.40 (s, 6H). MS m/z 667.5 ($M + 1$).

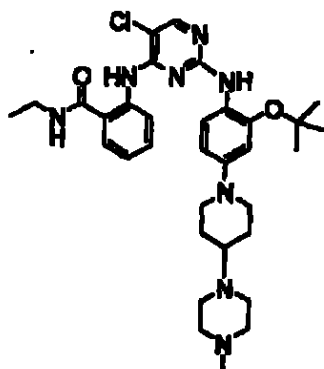


20

25

247
236

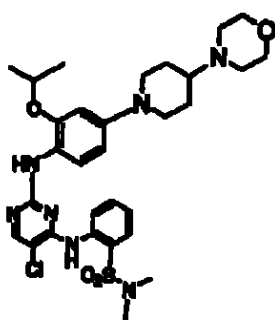
91



MS m/z 621.6 ($M + 1$).

5

92



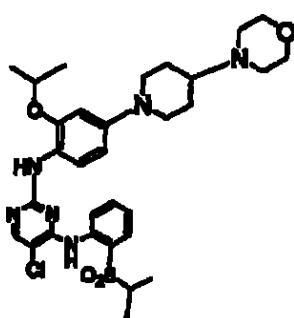
^1H NMR 600 MHz (CD_3OD) δ 8.31 (d, $J = 7.65$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 1.33, 7.98$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.70$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.68$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 1.37$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.11 (br, 2H), 3.91 (d, $J = 12.68$ Hz, 2H), 3.83 (br, 2H), 3.58 (br, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.23 (br, 2H), 3.00 (t, $J = 12.19$ Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.33 (d, $J = 12.14$ Hz, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.04$ Hz, 6H).

10

MS m/z 630.5 ($M + 1$).

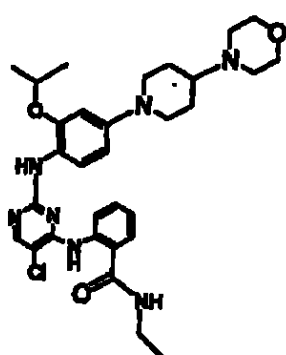
MS m/z 629.5 ($M + 1$).

93



15

94



MS m/z 694.5 ($M + 1$).

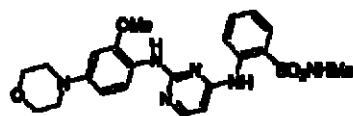
20

25

250
231

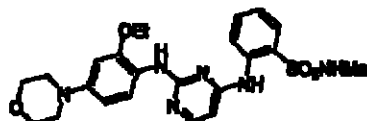
5

95



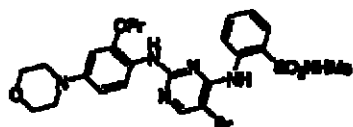
MS m/z 471.1 ($M + 1$).

96



^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ 11.7 (bs, 1H), 11.14 (bs, 1H), 9.50 (d, 2H), 7.89 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.72 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.08 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.11 (m, 4H), 2.40 (m, 3H), 1.24 (m, 3H); MS m/z 485.1 ($M + 1$).

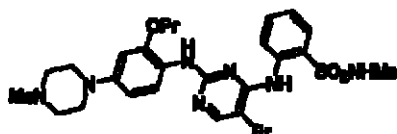
97



MS m/z 577.1 ($M + 1$).

10

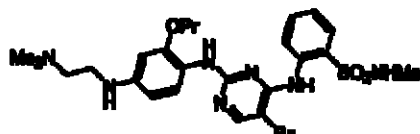
98



^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ 9.97 (bs, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (q, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.25 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.71 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.93 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.65 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3.54 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3.18 (q, 2H, $J = 9.0$ Hz), 2.94 (t, 2H, $J = 11$ Hz), 2.88 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, $J = 4.8$ Hz), 1.84 (m, 2H), 0.85 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); MS m/z 580.1 ($M + 1$).

15

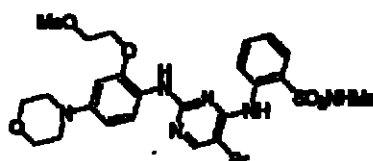
99



MS m/z 578.1 ($M + 1$).

20

100



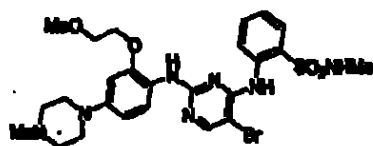
MS m/z 583.1 ($M + 1$).

25

201
238

5

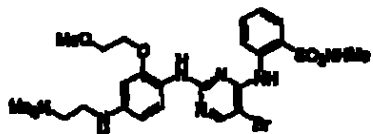
101



^1H NMR 800 MHz (DMSO- d_6) δ 10.0 (bs, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.50 (m, 2H), 7.27 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.75 (s, 1H), 6.53 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.12 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.84 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3.59 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.53 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3.23 (s, 3H), 3.17 (q, 2H, $J = 9.0$ Hz), 2.94 (t, 2H, $J = 11$ Hz), 2.88 (s, 3H), 2.43 (d, 3H, $J = 4.8$ Hz); MS m/z 608.1 ($M + 1$).

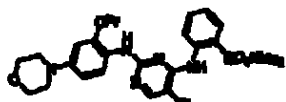
10

102



MS m/z 584.1 ($M + 1$).

103



MS m/z 547.1 ($M + 1$).

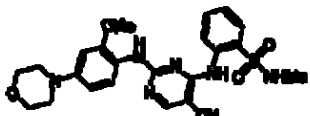
104



MS m/z 533.1 ($M + 1$).

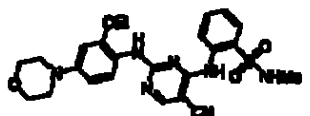
15

105



MS m/z 496.4 ($M + 1$).

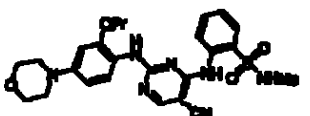
106



^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.46 (bs, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.47 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.02 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.76 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.14 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 2.41 (d, 3H, $J = 4.0$ Hz), 1.23 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); MS m/z 510.4 ($M + 1$).

20

107



MS m/z 524.5 ($M + 1$).

25

5

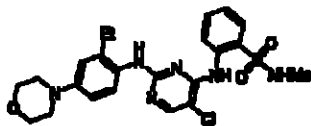
10

15

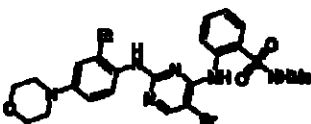
20

25

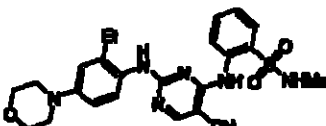
108



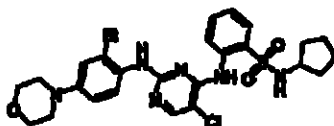
109



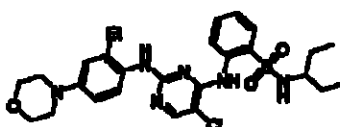
110



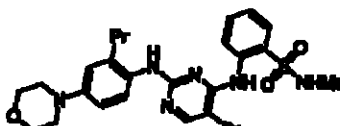
111



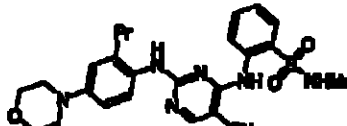
112



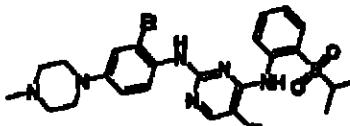
113



114



115



¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.41 (bs, 1H), 7.26 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 3.77 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.15 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 2.52 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.41 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 1.08 (t, 3H, J = 7.2 Hz); MS m/z 503.2 (M + 1).

MS m/z 547.2 (M + 1).

MS m/z 494.2 (M + 1).

MS m/z 557.3 (M + 1).

MS m/z 559.3 (M + 1).

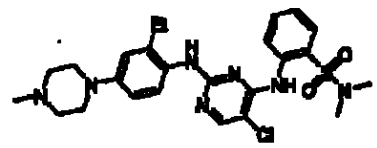
MS m/z 581.2 (M + 1).

MS m/z 508.2 (M + 1).

MS m/z 529.2 (M + 1).

5

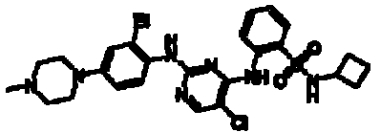
116



¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8.81 (bs, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.41 (bs, 1H), 7.23 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.89 (m, 2H), 3.84 (d, 2H, J = 11.4 Hz), 3.54 (d, 2H, J = 11.4 Hz), 3.16 (q, 2H, J = 8.0 Hz), 2.95 (t, 2H, J = 11.4 Hz), 2.88 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 1.06 (t, 3H, J = 8.0 Hz); MS m/z 580.2 (M + 1).

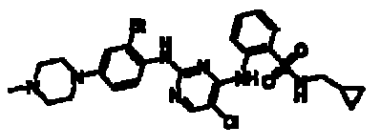
10

117



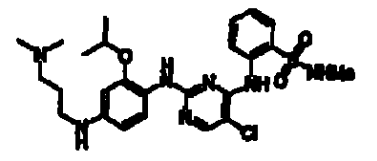
MS m/z 558.2 (M + 1).

118



MS m/z 558.2 (M + 1).

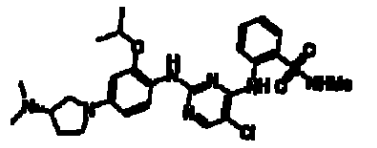
119



MS m/z 548.2 (M + 1).

15

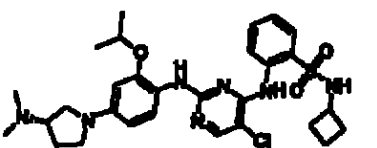
120



¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10.24 (bs, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.90 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.21 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.50 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.32 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.17 (dd, 1H, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz), 4.81 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.25 (q, 1H, J = 8.8 Hz), 2.88 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 2.19 (m, 1H), 1.20 (d, 6H, J = 4.8 Hz); MS m/z 680.2 (M + 1).

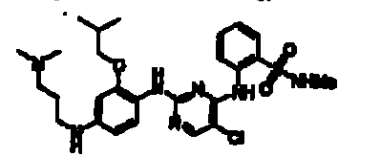
20

121



MS m/z 600.2 (M + 1).

122



MS m/z 582.2 (M + 1).

25

5

10

15

20

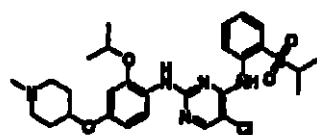
25

133		MS m/z 689.2 (M + 1).
134		MS m/z 575.2 (M + 1).
135		MS m/z 574.2 (M + 1).
136		MS m/z 601.2 (M + 1).
137		MS m/z 689.2 (M + 1).
138		MS m/z 575.2 (M + 1).
139		^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ 10.36 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.23 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.88 (s, 0.4H), 6.84 (s, 0.6H), 6.50 (s, 0.6H), 6.49 (s, 0.4H), 6.19 (s, 0.6H), 6.16 (s, 0.4H), 4.68 (m, 1H), 3.99 (m, 0.4H), 3.73 (m, 1.6H), 3.38 (m, 0.6H), 3.28 (m, 0.6H), 3.15 (m, 0.6H), 2.98 (s, 1.2H), 2.89 (s, 1.6H), 2.84 (s, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.24 (m, 0.6H), 2.07 (m, 0.4H), 1.20 (d, 6H, J = 6.0 Hz); MS m/z 681.2 (M + 1).
140		MS m/z 587.2 (M + 1).

258
243

141		MS m/z 587.2 (M + 1).
142		MS m/z 580.2 (M + 1).
143		MS m/z 575.2 (M + 1).
144		MS m/z 581.2 (M + 1).
145		MS m/z 587.2 (M + 1).
146		MS m/z 587.2 (M + 1).

147



^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ 9.81 (bs, 0.4H), 9.74 (bs, 0.8H), 9.59 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.34 (s, 0.4H), 8.33 (s, 0.8H), 8.232 (s, 0.8H), 8.228 (s, 0.4H), 7.82 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.59 (m, 1H), 7.49 (d, 0.8H, J = 8.4 Hz), 7.47 (d, 0.4H, J = 8.4 Hz), 7.34 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 6.75 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.57 (dd, 0.8H, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz), 6.54 (dd, 0.4H, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz), 4.73 (m, 0.8H), 4.58 (m, 1H), 4.52 (m, 0.4H), 3.82 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.35 (m, 0.4H), 3.33 (m, 0.8H), 3.21 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.85 (d, 1.8H, J = 4.8 Hz), 2.82 (d, 1.2H, J = 3.0 Hz), 2.28 (m, 1H), 2.07 (m, 0.4H), 2.05 (m, 0.8H), 1.86 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.20 (d, 3.6H, J = 6.0 Hz), 1.18 (d, 2.4H, J = 6.0 Hz), 1.15 (d, 6H, J = 7.2 Hz); MS m/z 574.2 (M + 1).

5

10

15

20

25

257
244

5

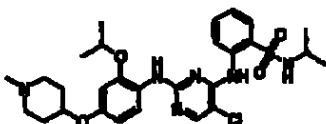
10

15

20

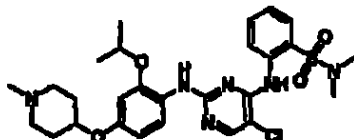
25

148



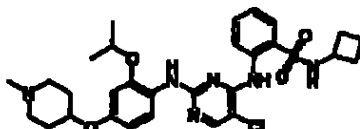
MS m/z 589.3 ($M + 1$).

149



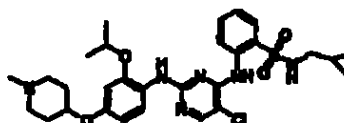
MS m/z 575.2 ($M + 1$).

150



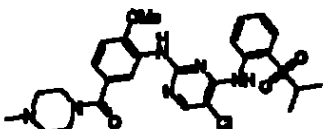
MS m/z 601.3 ($M + 1$).

151



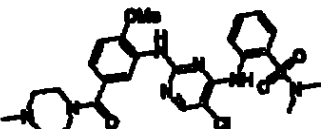
MS m/z 601.3 ($M + 1$).

152



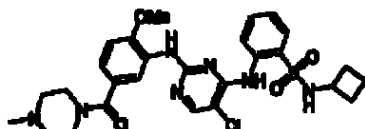
MS m/z 589.1 ($M + 1$).

153



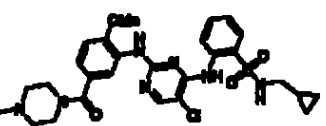
^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO-}d_6$) δ 10.07 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.10 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.66 (s, 6H); MS m/z 589.1 ($M + 1$).

154



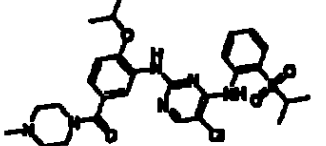
MS m/z 589.1 ($M + 1$).

155



MS m/z 589.1 ($M + 1$).

156

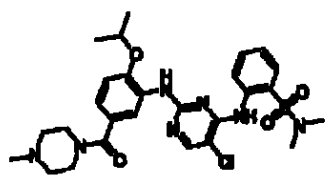


MS m/z 587.2 ($M + 1$).

258
245

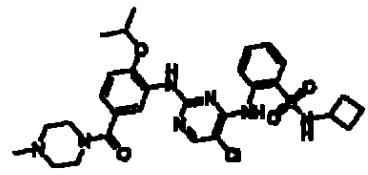
5

157



¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10.05 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H, J₁ = 1.8 Hz, J₂ = 8.0 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.15 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 1.27 (d, 6H, J = 6.0 Hz); MS m/z 568.2 (M + 1).

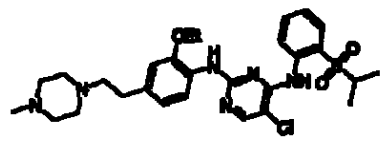
158



MS m/z 614.2 (M + 1).

10

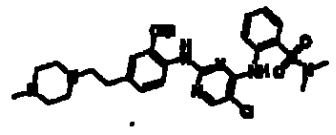
159



MS m/z 573.2 (M + 1).

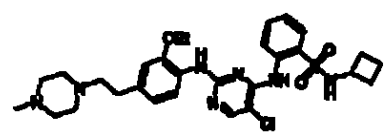
15

160



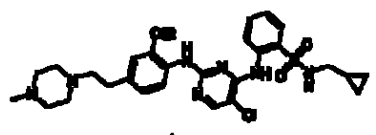
¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.84 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.97 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.08 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.59 (m, 6H), 3.29 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.84 (s, 6H), 1.31 (t, 3H, J = 6.8 Hz); MS m/z 574.2 (M + 1).

161



MS m/z 600.2 (M + 1).

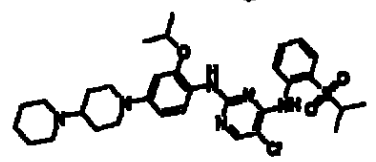
162



MS m/z 600.2 (M + 1).

20

163



MS m/z 627.5 (M + 1).

25

251
246

5

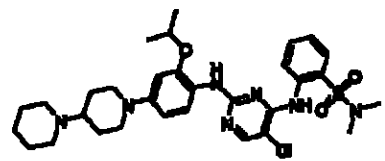
10

15

20

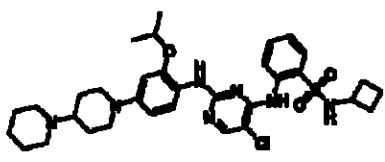
25

164



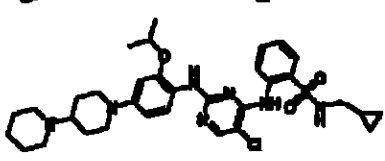
MS m/z 628.5 ($M + 1$).

165



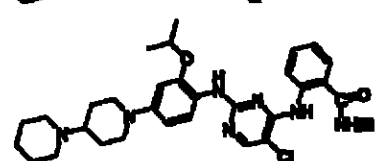
MS m/z 654.5 ($M + 1$).

166



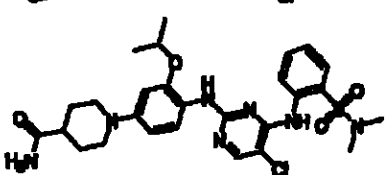
MS m/z 654.5 ($M + 1$).

167



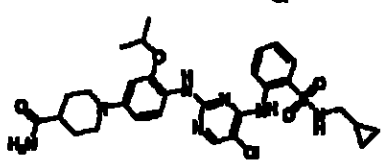
MS m/z 582.3 ($M + 1$).

168



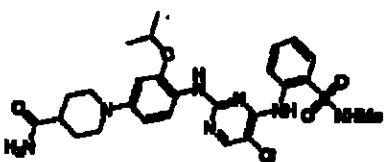
MS m/z 588.2 ($M + 1$).

169



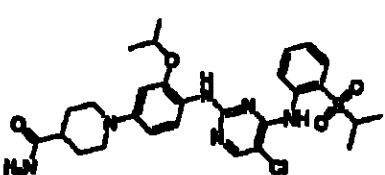
MS m/z 614.2 ($M + 1$).

170



MS m/z 574.2 ($M + 1$).

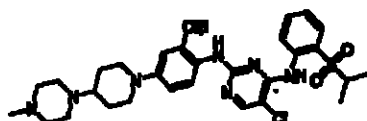
171



^1H NMR 800 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.40 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.30 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H, $J = 1.6$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz), 7.71 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (s, 1H), 7.41 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (bs, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (bs, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.02 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.85 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.28 (d, 8H, $J = 8.0$ Hz), 1.18 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz); MS m/z 657.2 ($M + 1$).

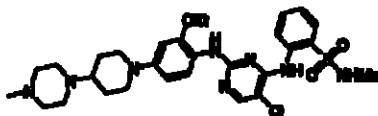
5

172



¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9.63 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.81 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 4.04 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.82 (m, 2H), 3.76 (m, 6H), 3.44 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.25 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.16 (d, 6H, J = 7.2 Hz); MS m/z 626.2 (M + 1).

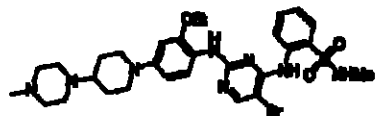
173



MS m/z 616.2 (M + 1).

10

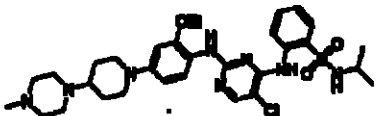
174



MS m/z 669.1 (M + 1).

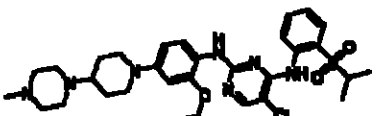
15

175



¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 4.05 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 3.82 (m, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.30 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.25 (t, 3H, J = 6.6 Hz), 0.82 (d, 6H, J = 7.2 Hz); MS m/z 643.2 (M + 1).

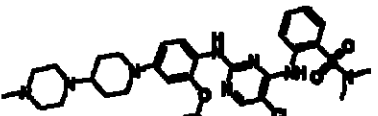
176



MS m/z 642.2 (M + 1).

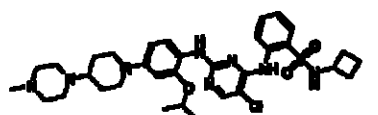
20

177



MS m/z 643.3 (M + 1).

178

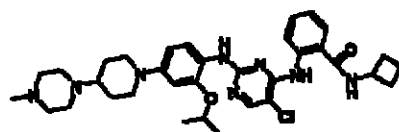


MS m/z 669.3 (M + 1).

25

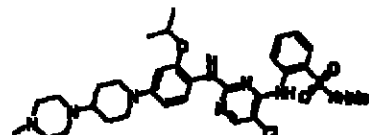
5

179



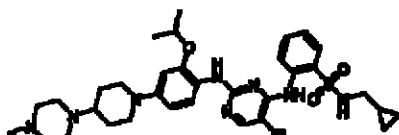
MS m/z 633.3 ($M + 1$).

180



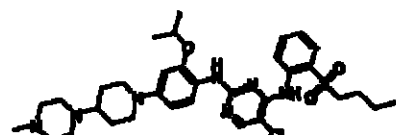
MS m/z 629.2 ($M + 1$).

181



MS m/z 669.2 ($M + 1$).

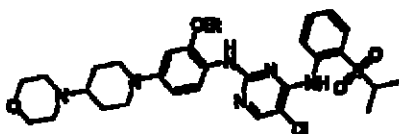
182



MS m/z 642.2 ($M + 1$).

10

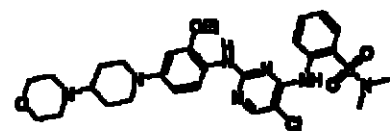
183



MS m/z 616.3 ($M + 1$).

15

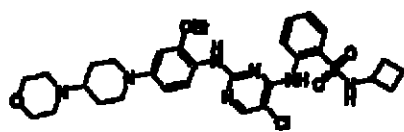
184



^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (bs, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.51 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz), 4.21 (m, 2H), 4.04 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.88 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3.68 (t, 2H, $J = 12$ Hz), 3.51 (d, 2H, $J = 11.2$ Hz), 3.38 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 3.13 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, $J = 11.2$ Hz), 2.64 (s, 3H), 2.16 (d, 2H, $J = 11.2$ Hz), 1.73 (m, 2H), 1.24 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); MS m/z 616.3 ($M + 1$).

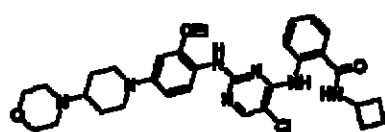
20

185



MS m/z 642.3 ($M + 1$).

186



MS m/z 606.7 ($M + 1$).

25

262
249

5

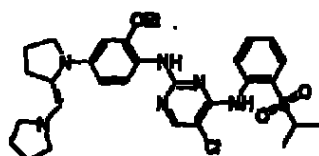
10

15

20

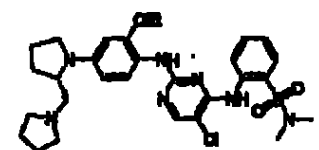
25

187



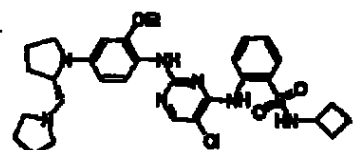
MS m/z 699.3 ($M + 1$).

188



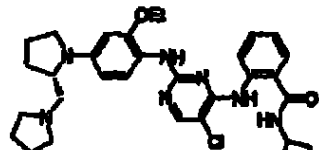
MS m/z 699.3 ($M + 1$).

189



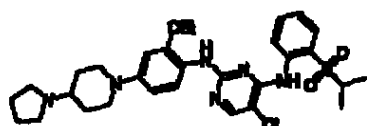
MS m/z 626.3 ($M + 1$).

190



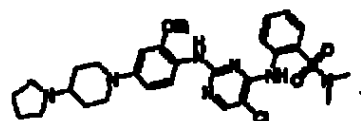
MS m/z 699.3 ($M + 1$).

191



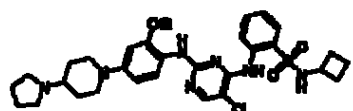
MS m/z 699.3 ($M + 1$).

192



^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.59 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.51 (dd, 1H, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz), 4.03 (q, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.81 (d, 2H, $J = 12.4$ Hz), 3.58 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.74 (t, 2H, $J = 12$ Hz), 2.64 (s, 6H), 2.15 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 2.03 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.24 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz); MS m/z 600.2 ($M + 1$).

193

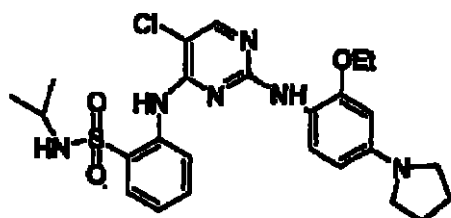


MS m/z 626.2 ($M + 1$).

230

5

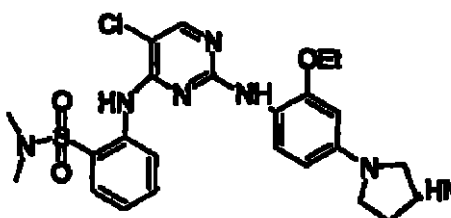
194



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.29 (s, br, 1H), 8.07 (s, br, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.80 (m, 1H), 7.39 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.22 (s, br, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.22 (s, br, 1H), 4.08 (q, 1H, $J=8.6$ Hz), 3.95 (p, 1H, $J=8.0$ Hz), 3.91 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H, $J=4.2, 11.4$ Hz), 3.35 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.31 (t, 3H, $J=8.6$ Hz), 0.98 (d, 6H, $J=8.6$ Hz); MS m/z 560.40 ($M+1$).

10

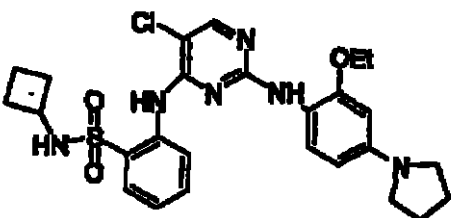
195



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.30 (s, br, 1H), 8.05 (s, br, 1H), 7.87 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.80 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.17 (s, br, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.19 (s, br, 1H), 4.04 (q, 2H, $J=8.6$ Hz), 3.91 (p, 1H, $J=8.4$ Hz), 3.80 (m, 2H), 3.50 (dd, 1H, $J=3.8, 10.8$ Hz), 3.33 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (s, 6H), 2.48 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.27 (t, 3H, $J=8.6$ Hz); MS m/z 548.40 ($M+1$).

15

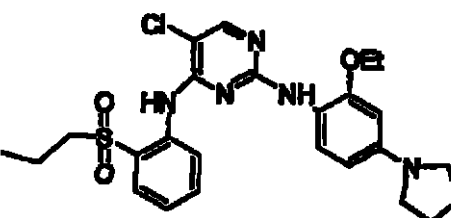
196



MS m/z 572.40 ($M+1$).

20

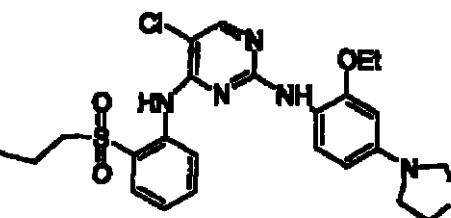
197



MS m/z 545.40 ($M+1$).

25

198

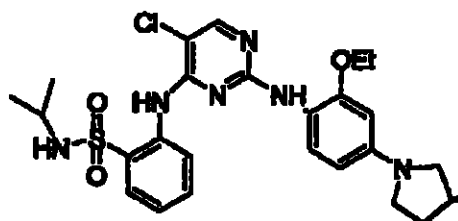


MS m/z 545.40 ($M+1$).

251

5

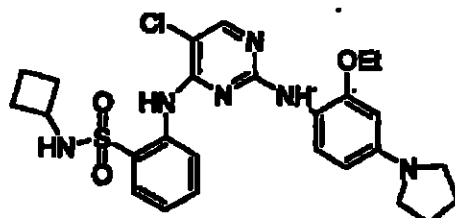
199



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.37 (s, br 1H), 8.11 (s, br, 1H), 8.00 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.85 (s, br, 1H), 7.43 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.25 (s, br, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.11 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.99 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.57 (dd, 1H, $J=8.8, 10.8$ Hz), 3.41 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.35 (t, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.01 (d, 6H, $J=6.8$ Hz); MS m/z 580.40 ($M + 1$).

10

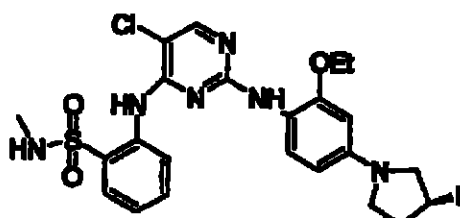
200



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.30 (s, br, 1H), 8.10 (s, br, 1H), 7.91 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.57 (s, br, 1H), 7.38 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.21 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.08 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.95 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H, $J=4.2, 10.8$ Hz), 3.38 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.31 (t, 3H, $J=7.2$ Hz); MS m/z 572.40 ($M + 1$).

15

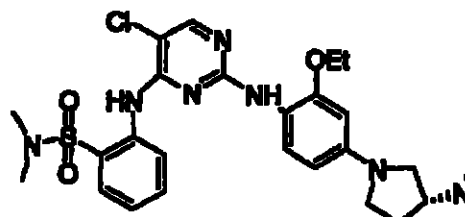
201



MS m/z 532.40 ($M + 1$).

20

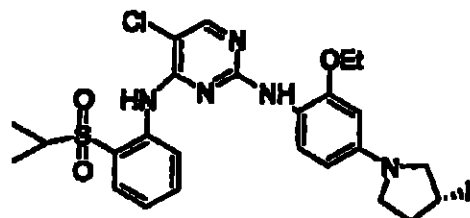
202



MS m/z 548.40 ($M + 1$).

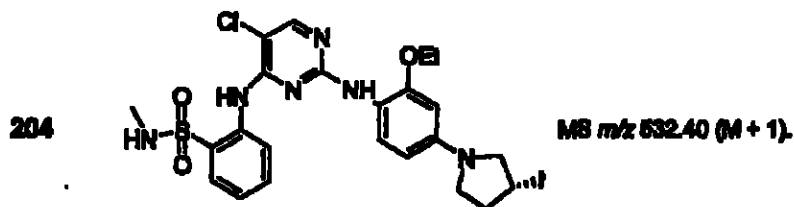
25

203

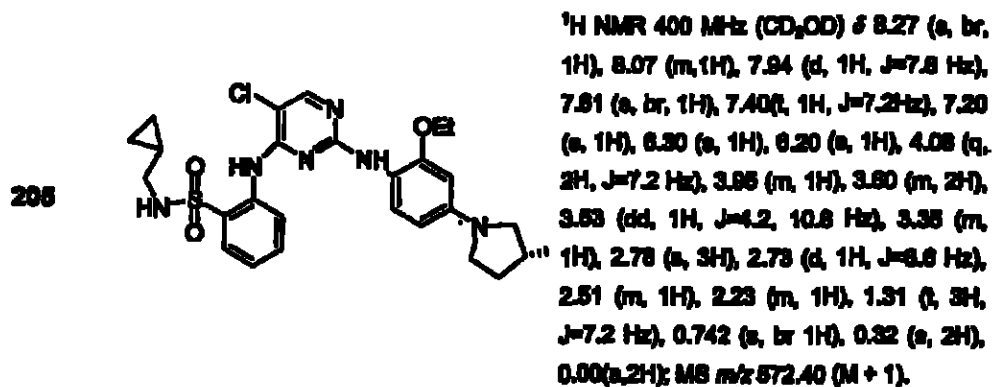


MS m/z 545.40 ($M + 1$).

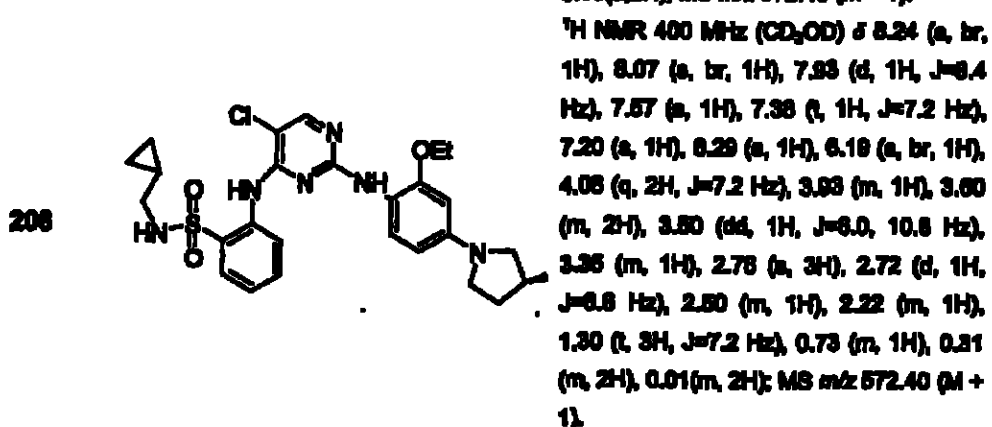
265
252



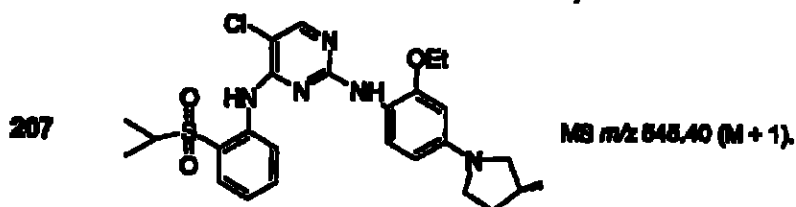
5



10



15

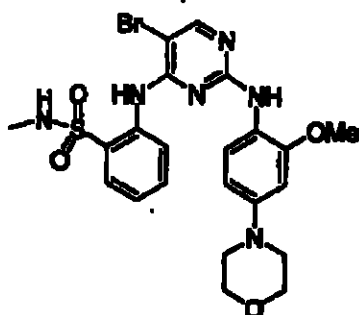


20

25

266
23

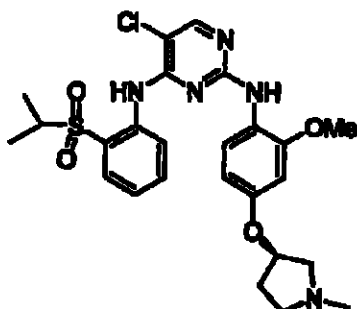
208



MS m/z 549.10 ($M + 1$).

5

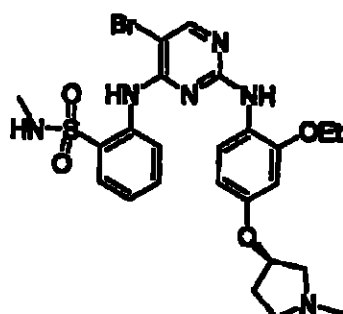
209



MS m/z 532.40 ($M + 1$).

10

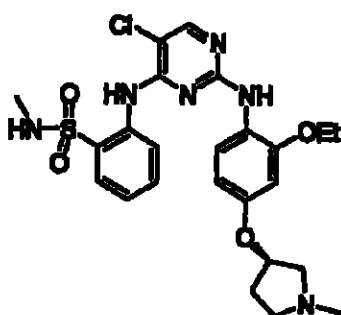
210



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.22 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.20 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H, $J=1.2, 7.8\text{ Hz}$), 7.88 (t, 1H, $J=6\text{ Hz}$), 7.48 (d, 1H, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.38 (t, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.85 (s, 1H), 6.48 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 5.20 (s, 1H), 4.08 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.86 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.05 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.34 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$); MS m/z 577.30 ($M + 1$).

15

211



MS m/z 533.30 ($M + 1$).

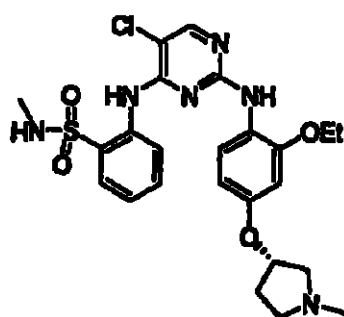
20

25

254

5

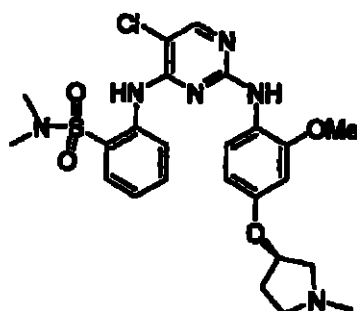
212



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.30 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.58 (s, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.55 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.38 (t, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.85 (s, 1H), 6.47 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.20 (s, 1H), 4.07 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.57 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 1.35 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$); MS m/z 533.30 ($M + 1$).

10

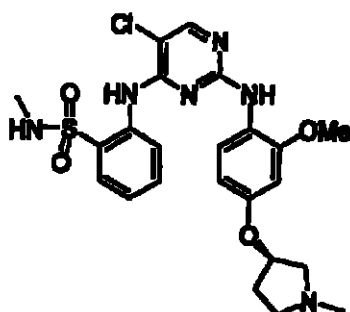
213



MS m/z 533.30 ($M + 1$).

15

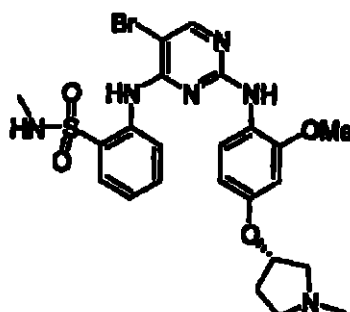
214



MS m/z 519.30 ($M + 1$).

20

215

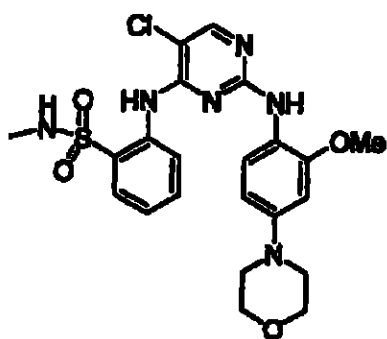


MS m/z 533.30 ($M + 1$).

25

224
255

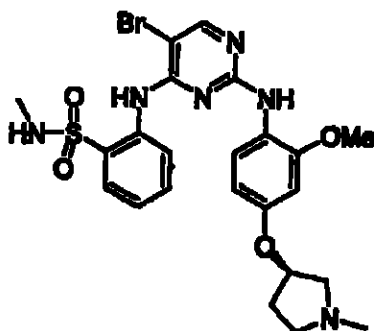
216



MS m/z 505.10 ($M + 1$).

5

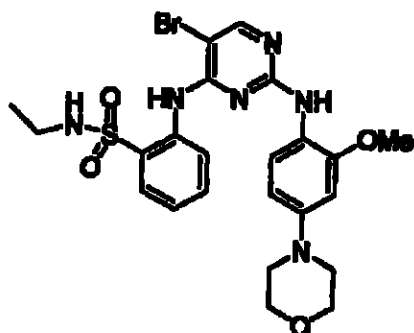
217



MS m/z 563.30 ($M + 1$).

10

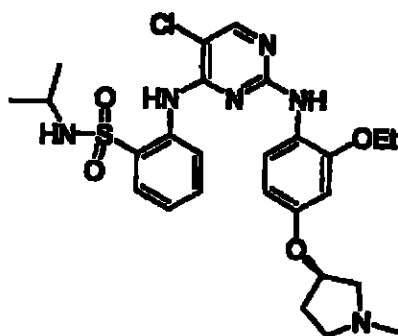
218



MS m/z 503.10 ($M + 1$).

15

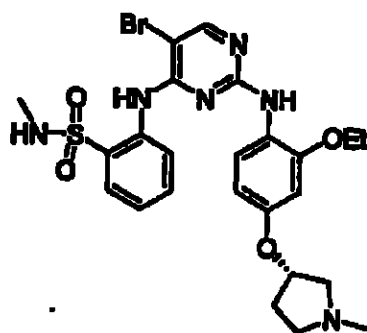
219



MS m/z 561.40 ($M + 1$).

20

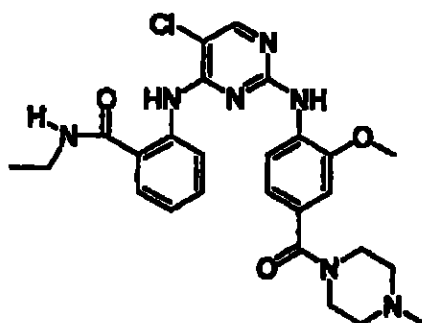
220



MS m/z 577.30 ($M + 1$).

25

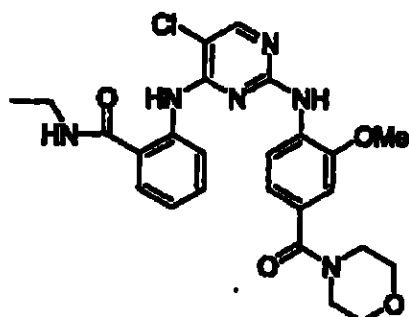
221



MS m/z 524.45 ($M + 1$).

5

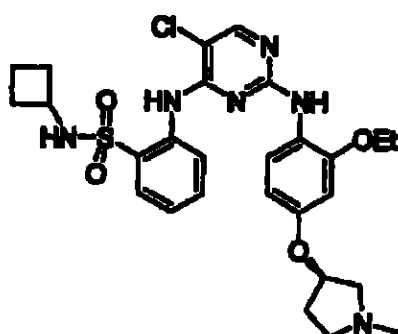
222



MS m/z 511.20 ($M + 1$).

10

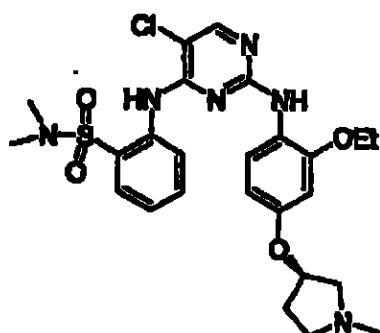
223



MS m/z 573.40 ($M + 1$).

15

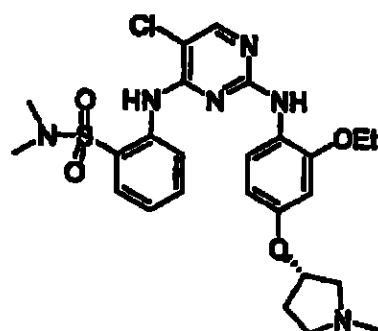
224



MS m/z 547.40 ($M + 1$).

20

225



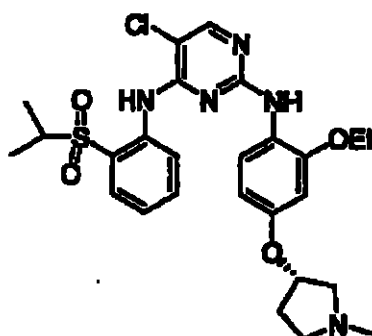
MS m/z 547.40 ($M + 1$).

25

290
251

- 233 -

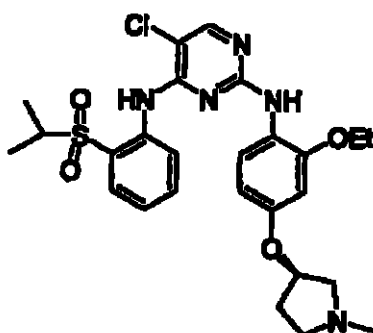
226



MS m/z 548.40 ($M + 1$).

5

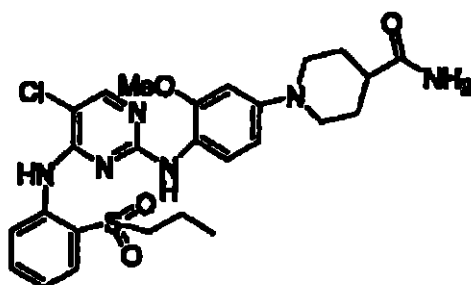
227



MS m/z 548.40 ($M + 1$).

10

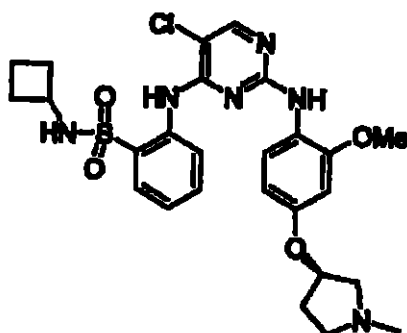
228



MS m/z 559.40 ($M + 1$).

15

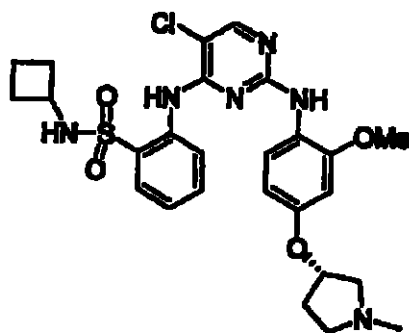
229



MS m/z 559.40 ($M + 1$).

20

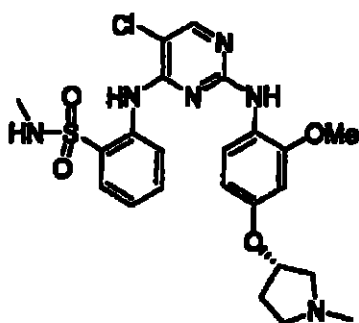
230



MS m/z 559.40 ($M + 1$).

25

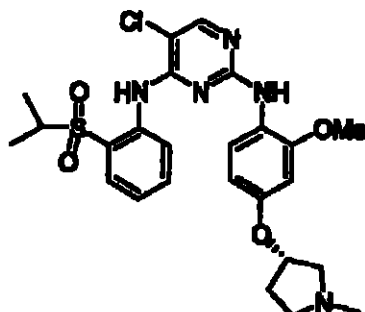
231



MS m/z 519.35 ($M + 1$).

5

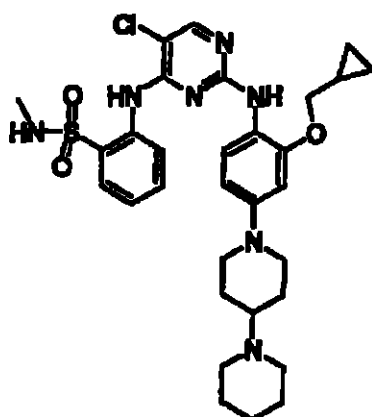
232



MS m/z 532.35 ($M + 1$).

10

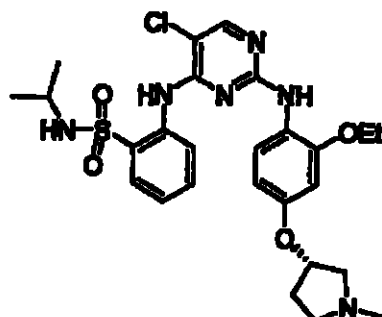
233



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.09 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.92 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, $J=1.5, 8.0$ Hz), 7.40 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.22 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 6.38 (dd, 1H, $J=2.0, 8.8$ Hz), 3.67 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 7H), 1.27 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.05 (m, 2H); MS m/z 628.5 ($M + 1$).

15

234



MS m/z 551.4 ($M + 1$).

20

25

296
259

5

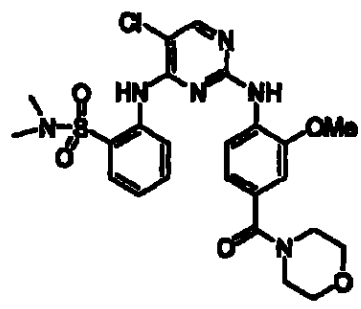
10

15

20

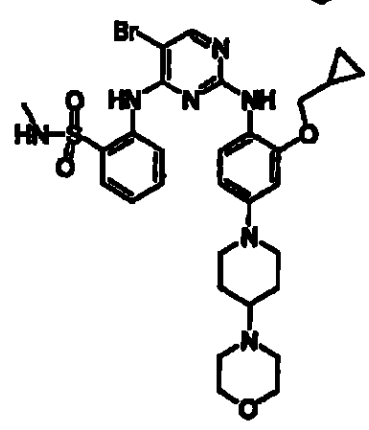
25

235



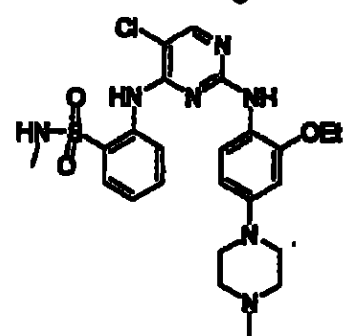
MS m/z 547.25 ($M + 1$).

236



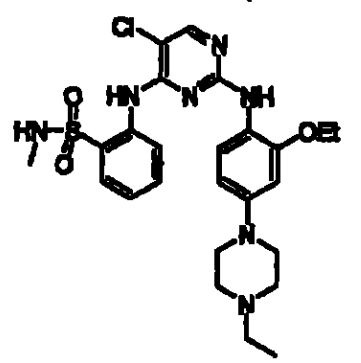
^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.23 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.15 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H, $J=1.8, 8.0\text{ Hz}$), 7.85 (t, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.38 (t, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.31 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.83 (d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.51 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.83 (m, 6H), 3.54 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.23 (m, 2H); MS m/z 672.4 ($M + 1$).

237



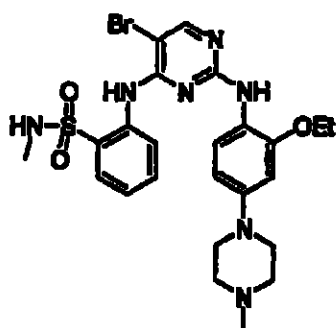
MS m/z 632.4 ($M + 1$).

238



MS m/z 646.4 ($M + 1$).

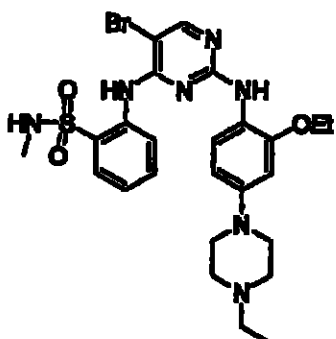
239



MS m/z 576.3 ($M + 1$).

5

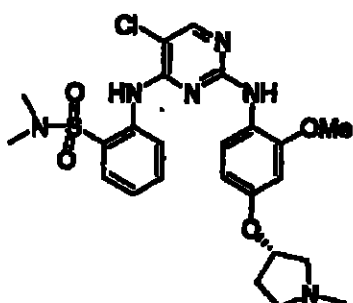
240



MS m/z 590.4 ($M + 1$).

10

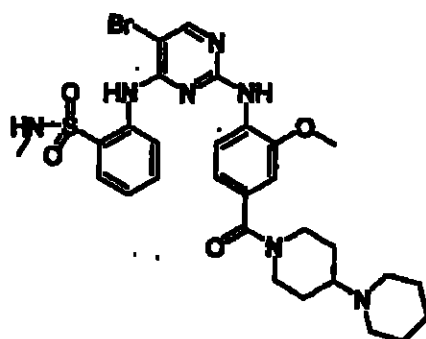
241



MS m/z 533.3 ($M + 1$).

15

242



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.90 (dd, 1H, $J=1.2, 8.0$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.82 (m, 1H), 7.38 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 6.93 (dd, 1H, $J=1.8, 8.4$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.72 (m, 6H), 1.45 (m, 2H); MS m/z 658.4 ($M + 1$).

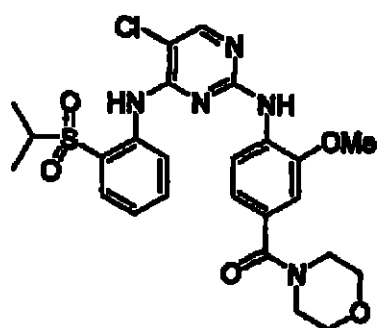
20

25

274
261

5

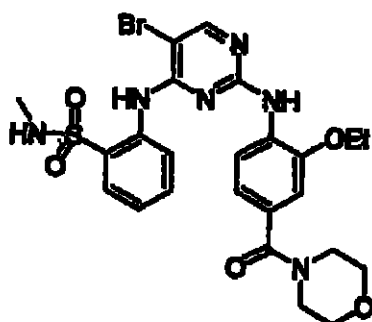
243



MS m/z 548.3 (M + 1).

10

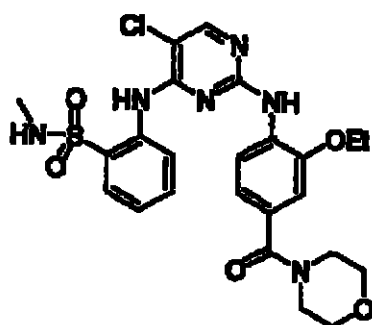
244



MS m/z 591.2 (M + 1).

15

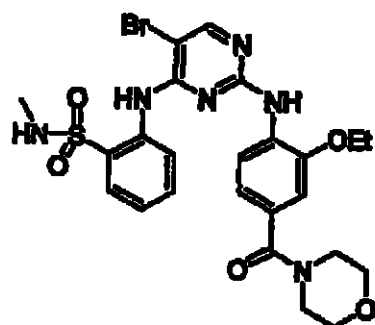
245



MS m/z 547.3 (M + 1).

20

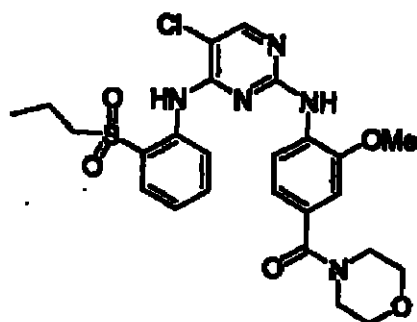
246



MS m/z 591.2 (M + 1).

25

247

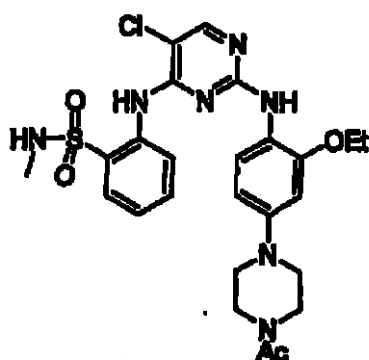


MS m/z 546.1 (M + 1).

295
262

- 238 -

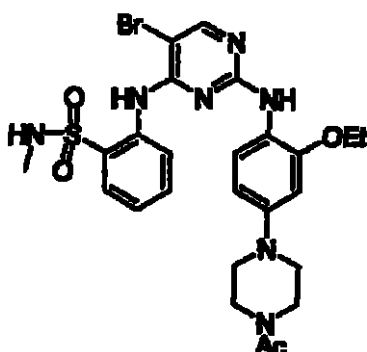
248



MS m/z 580.2 (M + 1).

5

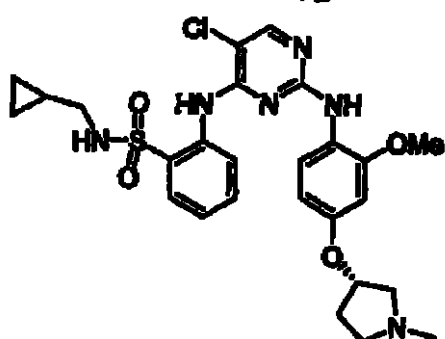
249



MS m/z 604.3 (M + 1).

10

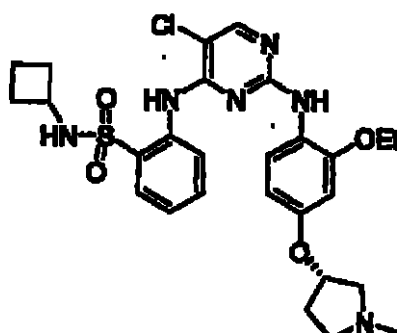
250



MS m/z 586.4 (M + 1).

15

251



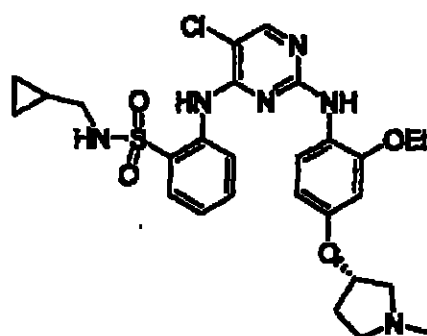
MS m/z 573.4 (M + 1).

20

25

246
263

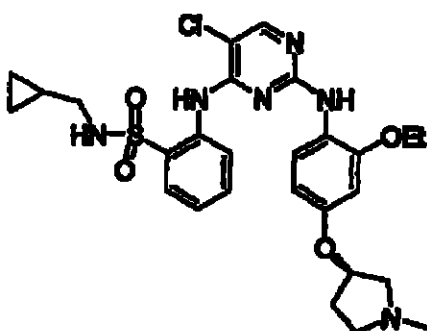
252



MS m/z 573.4 ($M + 1$).

5

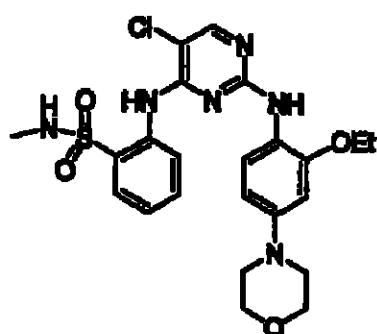
253



MS m/z 573.4 ($M + 1$).

10

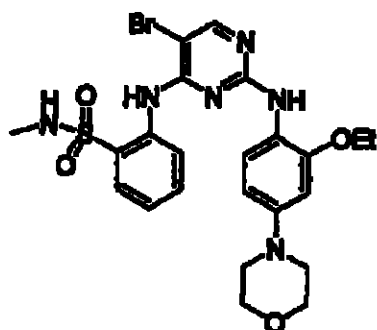
254



MS m/z 519.1 ($M + 1$).

15

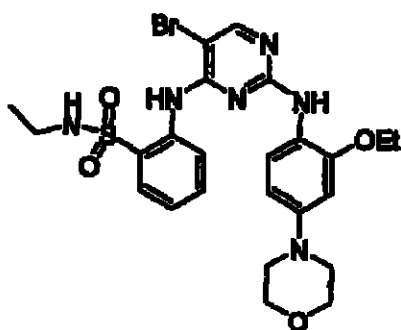
255



MS m/z 563.1 ($M + 1$).

20

256

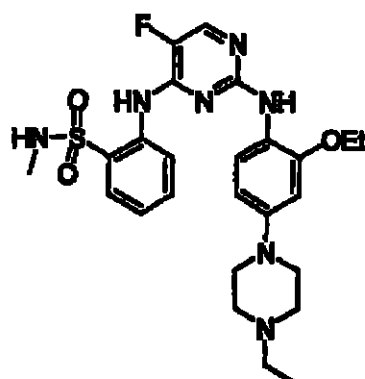


MS m/z 577.1 ($M + 1$).

25

5

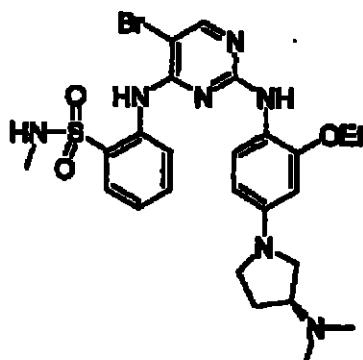
257



MS m/z 530.4 ($M + 1$).

10

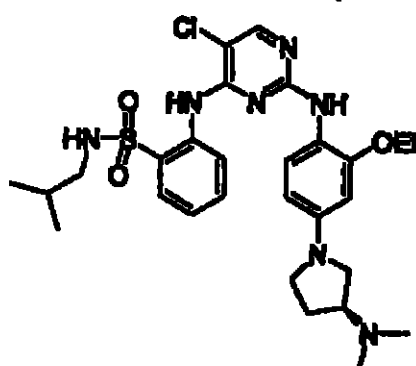
258



MS m/z 500.4 ($M + 1$).

15

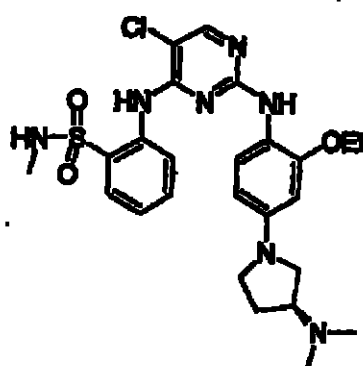
259



MS m/z 508.2 ($M + 1$).

20

260



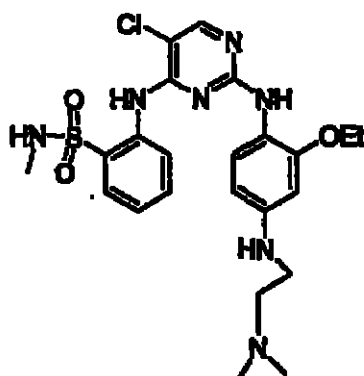
MS m/z 548.4 ($M + 1$).

25

298
265

- 241 -

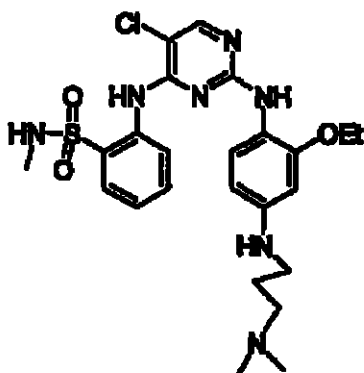
281



MS m/z 520.4 (M + 1).

5

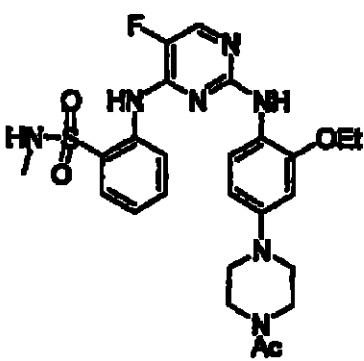
282



MS m/z 534.4 (M + 1).

10

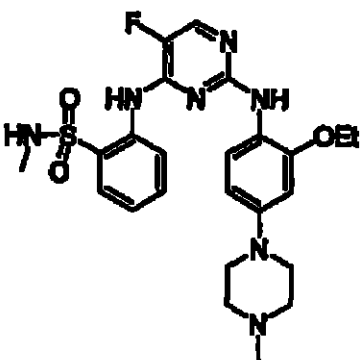
283



MS m/z 544.2 (M + 1).

15

284



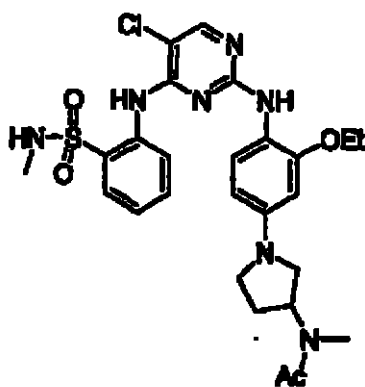
MS m/z 516.4 (M + 1).

20

25

279
286

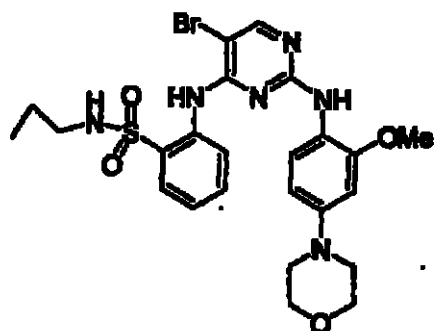
285



MS m/z 574.2 ($M + 1$).

5

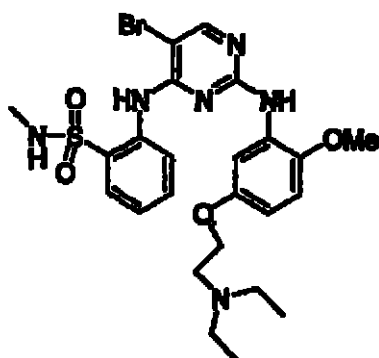
286



MS m/z 577.1 ($M + 1$).

10

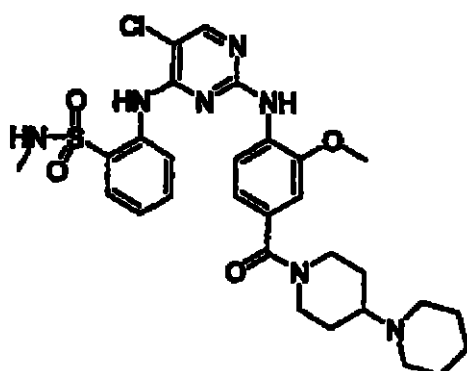
287



MS m/z 579.3 ($M + 1$).

15

288



MS m/z 614.5 ($M + 1$).

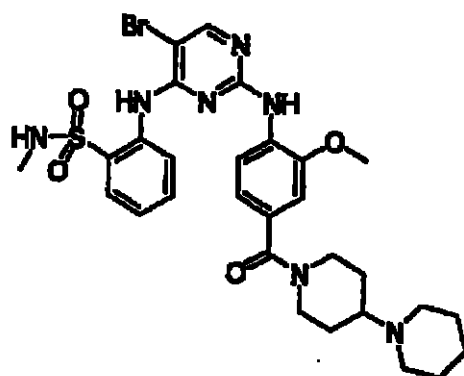
20

25

280
267

5

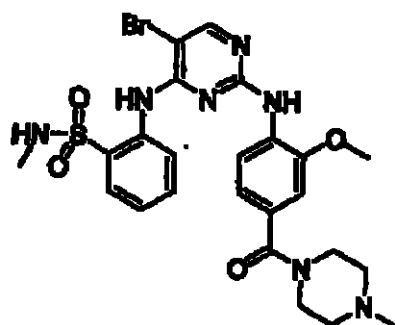
269



MS m/z 658.4 (M + 1)

10

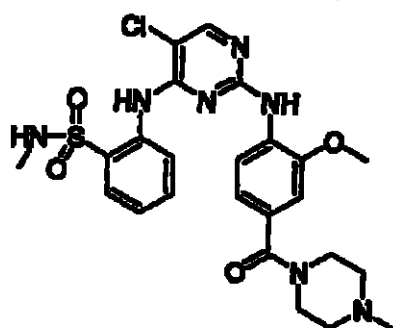
270



MS m/z 590.3 (M + 1)

15

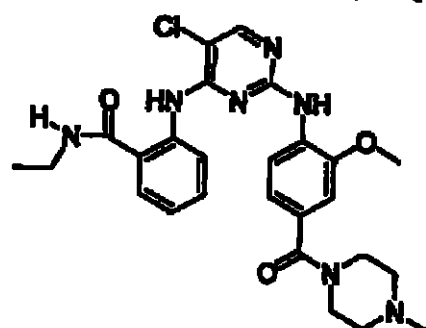
271



MS m/z 548.4 (M + 1)

20

272



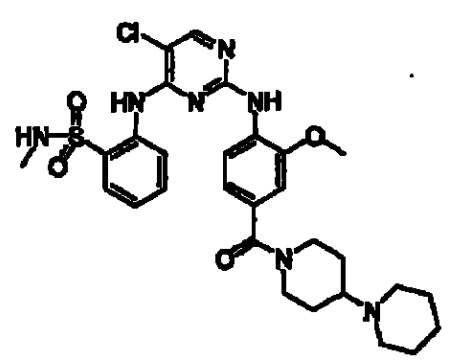
MS m/z 524.4 (M + 1)

25

28
268

5

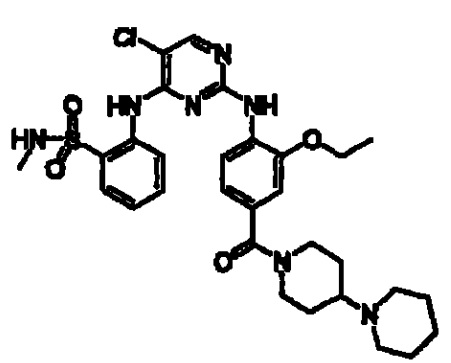
273



MS m/z 514.5 ($M + 1$)

10

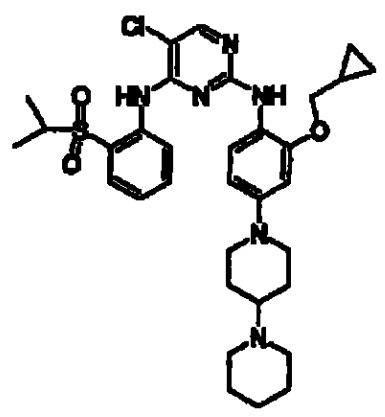
274



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.89 (dd, 1H, $J=1.2, 8.0\text{ Hz}$), 7.86 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.01 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.81 (dd, 1H, $J=1.8, 8.0\text{ Hz}$), 4.10 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.45 (m, 3H), 2.94 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.75 (m, 6H), 1.48 (m, 1H), 1.37 (t, 3H, $J=8.8\text{ Hz}$); MS m/z 528.5 ($M + 1$)

15

275



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.17 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.83 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, $J=1.8, 8.0\text{ Hz}$), 7.47 (t, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.25 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.48 (d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.37 (dd, 1H, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 3.66 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.68 (d, 2H, $J=12\text{ Hz}$), 1.98 (m, 7H), 1.30 (m, 1H), 1.02 (d, 6H, $J=6.5\text{ Hz}$), 0.99 (m, 1H), 0.32 (m, 2H), 0.04 (m, 2H); MS m/z 530.5 ($M + 1$)

20

25

282
269

5

10

15

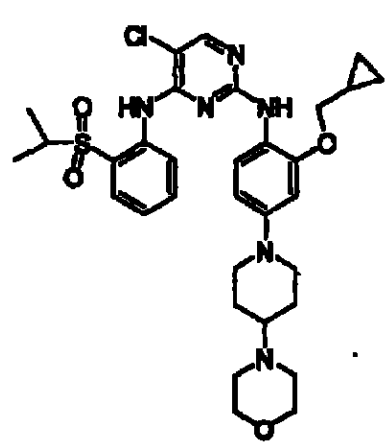
20

25

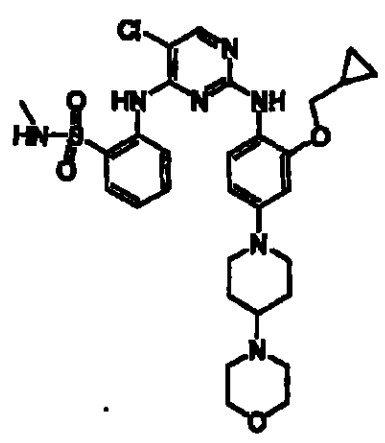
276

277

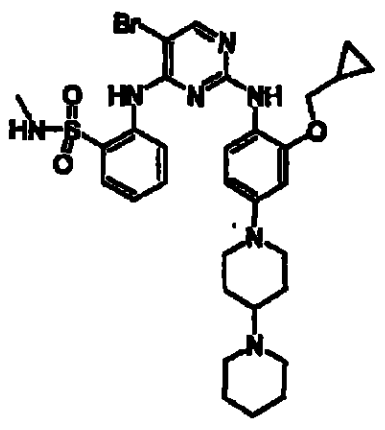
278



¹H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.11 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H, J=1.8, 8.0Hz), 7.65 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.43 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.28 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.67 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.56 (dd, 1H, J=2.4, 8.8Hz), 4.03 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.19 (d, 6H), 1.13 (m, 1H), 0.46 (m, 2H), 0.21 (m, 2H); MS m/z 641.5 (M + 1)



¹H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.06 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.91 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H, J=1.8, 8.0Hz), 7.39 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, J=4.8 Hz), 6.46 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.36 (dd, 1H, J=2.4, 8.8Hz), 3.86 (m, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, J=12Hz), 2.29 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 0.32 (m, 2H), 0.03 (m, 2H); MS m/z 628.5 (M + 1)

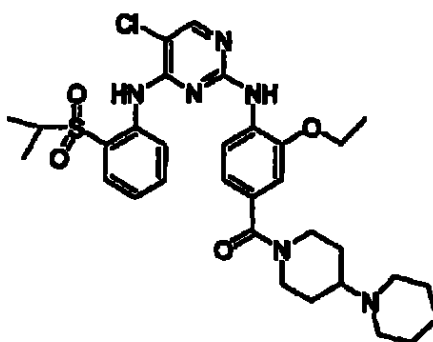


¹H NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.19 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.15 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H, J=1.8, 8.0Hz), 7.66 (t, 1H, J=7.2Hz), 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.66 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.53 (dd, 1H, J=2.4, 8.8 Hz), 3.82 (m, 4H), 3.49(m, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.89(m, 7H), 1.52 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.21 (m, 2H); MS m/z 670.4 (m + 1)

283
270

5

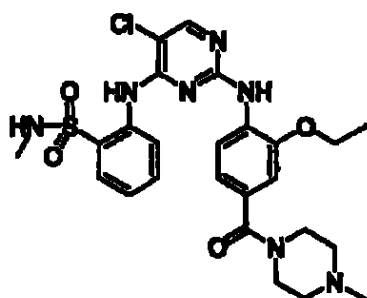
279



MS m/z 841.5 ($M + 1$)

10

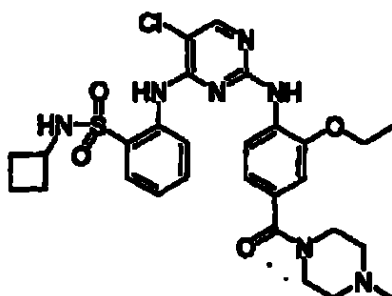
280



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.88 (t, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.83 (t, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.57 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$), 6.81 (dd, 1H, $J=1.8, 8.4\text{ Hz}$), 4.05 (q, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.36 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.33 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$); MS m/z 500.4 ($M + 1$)

15

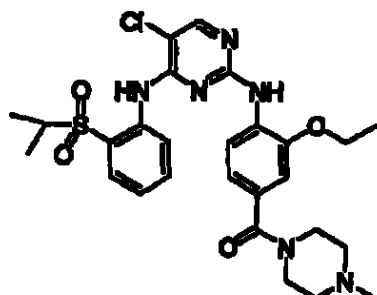
281



MS m/z 500.5 ($M + 1$)

20

282

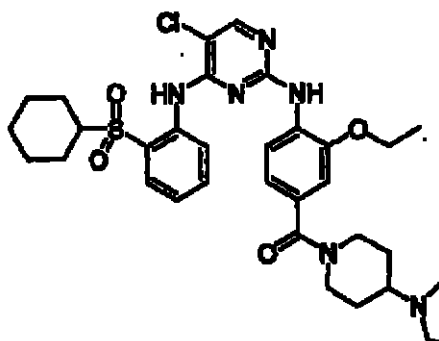


NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.30 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.21 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.91 (dd, 1H, $J=1.83, 8.0\text{ Hz}$), 7.71 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.08 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.81 (dd, 1H, $J=1.8, 8.4\text{ Hz}$), 4.30 (m, 2H), 4.13 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.80 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 1.41 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.90 (s, 6H, $J=6.6\text{ Hz}$); MS m/z 573.40 ($M + 1$)

25

281
281

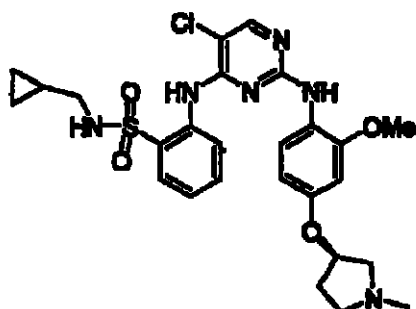
283



MS m/z 681.5 ($M + 1$)

5

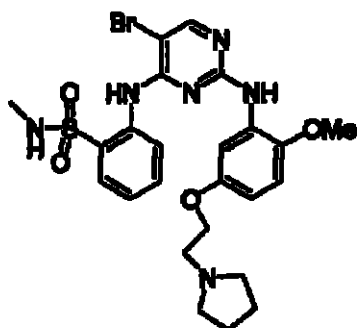
284



MS m/z 559.4 ($M + 1$)

10

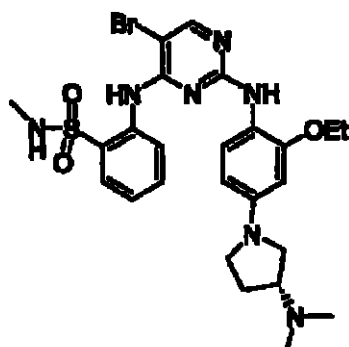
285



MS m/z 577.3 ($M + 1$)

15

286

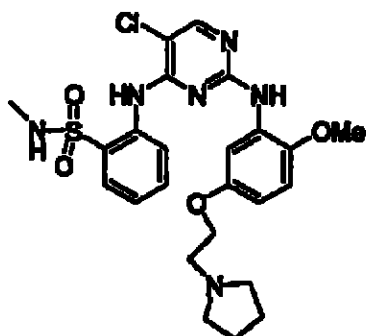


NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.28 (s, br, 1H), 8.11 (s, br, 1H), 7.89 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.83 (s, br, 1H), 7.36 (t, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.29 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.20 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 4.07 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 4.02 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.30 (t, 3H, $J=7.2$ Hz); MS m/z 590.3 ($M + 1$)

20

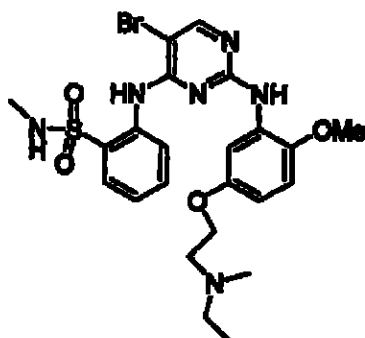
25

5

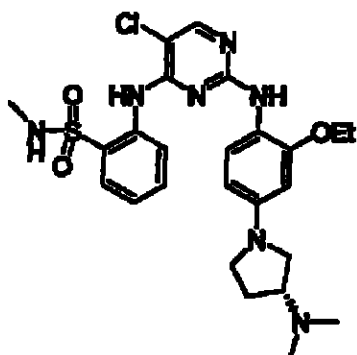


10

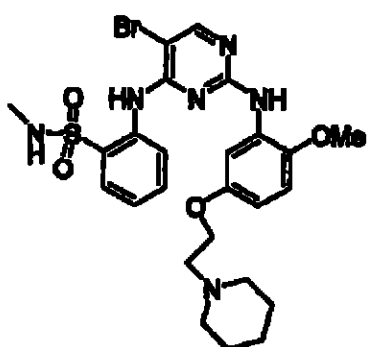
15



20

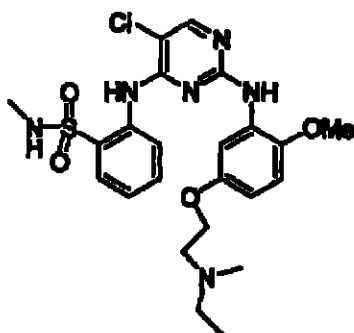


25



NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.29 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.24 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H, J=1.2, 7.8 Hz), 7.67 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, J=7.2 Hz), 6.98 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.77 (dd, 1H, J=8.0, 9.0 Hz), 4.18 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.17 (t, 2H, J=4.8 Hz), 3.3 (s, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.79 (m, 3H), 1.53 (m, 1H); MS *m/z* 591.3 (M + 1)

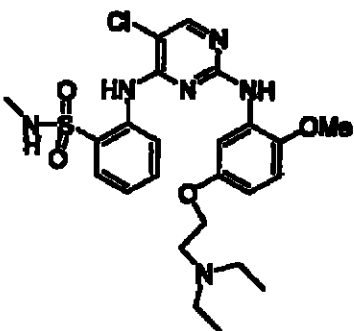
291



MS m/z 521.4 ($M + 1$)

5

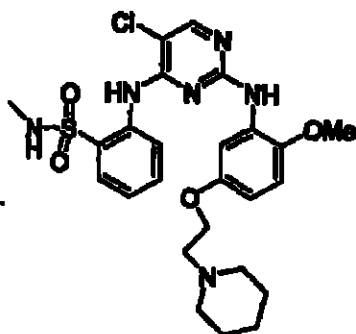
292



NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.26 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.15 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, $J=2.4, 7.8$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.99 (dd, 1H, $J=3.8, 9.0$ Hz), 6.80 (dd, 1H, $J=3.0, 9.0$ Hz), 4.18 (t, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.61 (t, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.29 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS m/z 535.4 ($M + 1$)

10

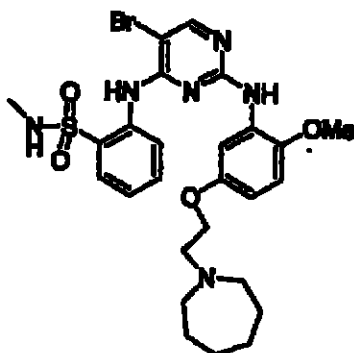
293



NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.31 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.14 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H, $J=1.2, 7.8$ Hz), 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J=3.0, 8.4$ Hz), 4.18 (t, 2H, $J=4.2$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.46 (t, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.00 (t, 2H, $J=12.0$ Hz), 2.50 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.52 (m, 1H); MS m/z 547.4 ($M + 1$)

15

294



MS m/z 505.3 ($M + 1$)

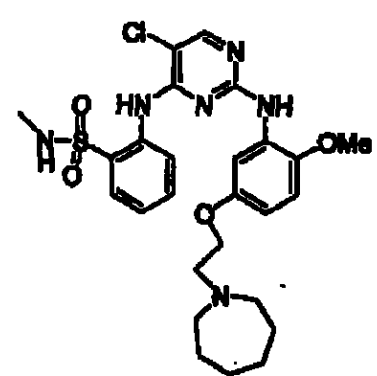
20

25

289
294

5

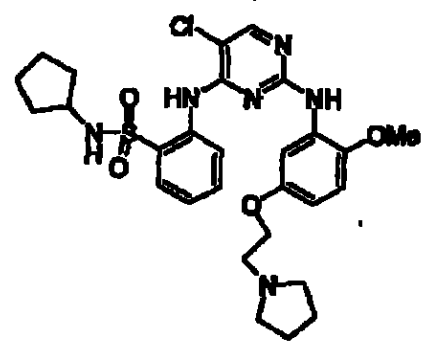
285



NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.33 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H, J=1.2, 7.8 Hz), 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.33 (t, 1H, J=7.2 Hz), 6.95 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.74 (dd, 1H, J=3.0, 8.0 Hz), 4.17 (t, 1H, J=4.8 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.51 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.70 (m, 4H); m/z 581.4 (M + 1)

10

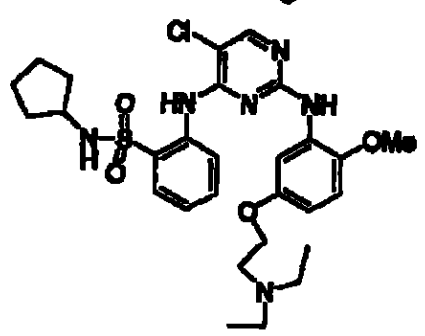
286



MS m/z 587.4 (M + 1)

15

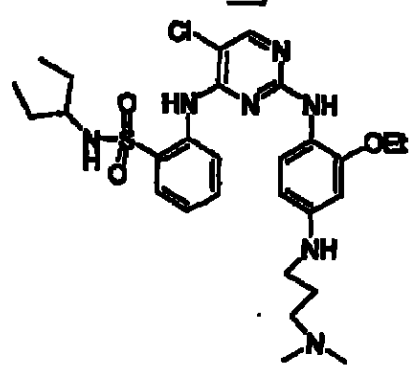
287



MS m/z 589.4 (M + 1)

20

288



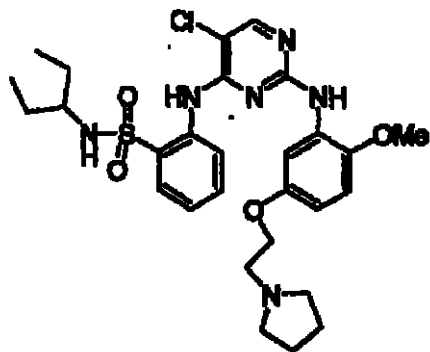
MS m/z 590.4 (M + 1)

25

298
275

- 251 -

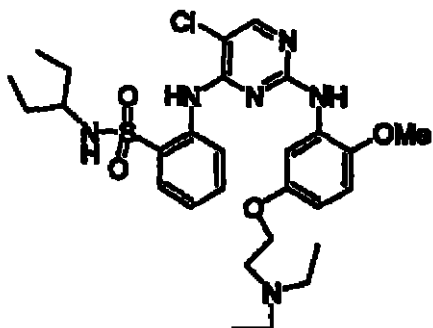
299



MS m/z 589.4 ($M + 1$)

5

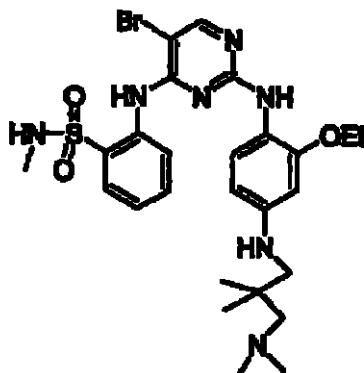
300



MS m/z 581.4 ($M + 1$)

10

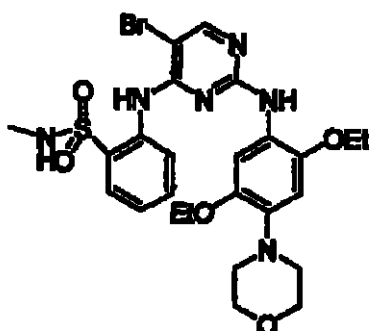
301



MS m/z 608.4 ($M + 1$)

15

302



MS m/z 607.1 ($M + 1$)

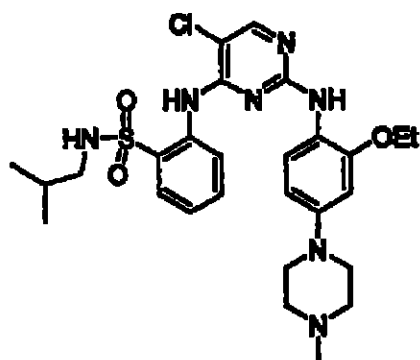
20

25

249
276

- 252 -

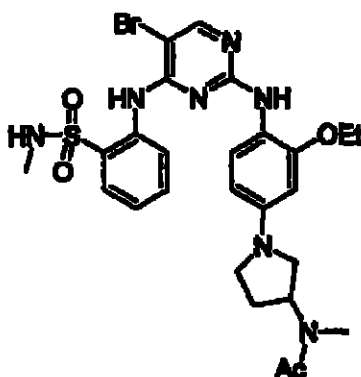
303



MS m/z 574.4 (M + 1)

5

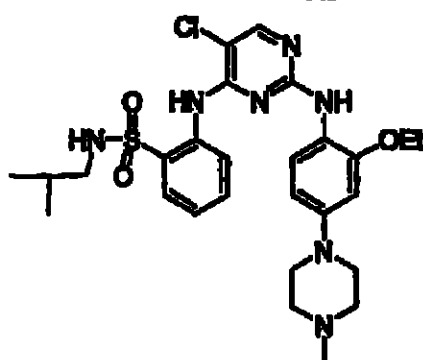
304



MS m/z 618.2 (M + 1)

10

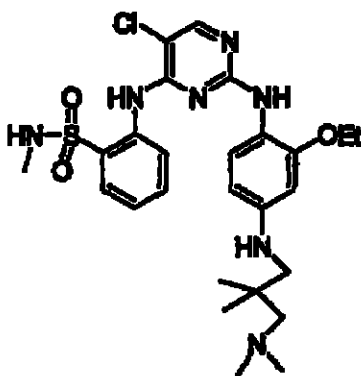
305



MS m/z 588.2 (M + 1)

15

306



MS m/z 582.4 (M + 1)

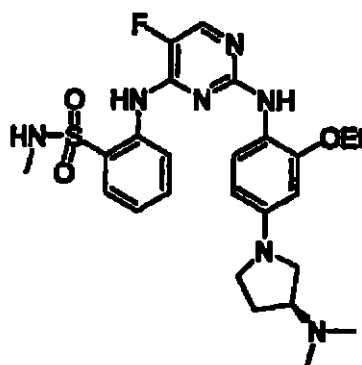
20

25

297

5

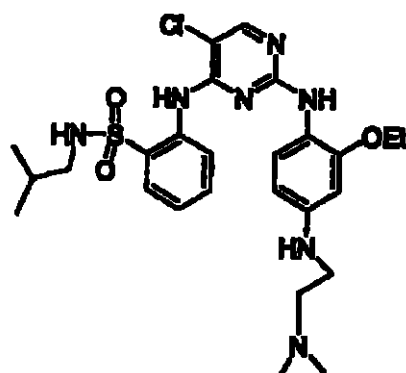
307



MS m/z 530.4 (M + 1)

10

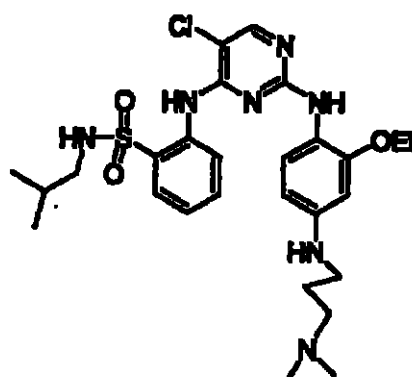
308



MS m/z 562.4 (M + 1)

15

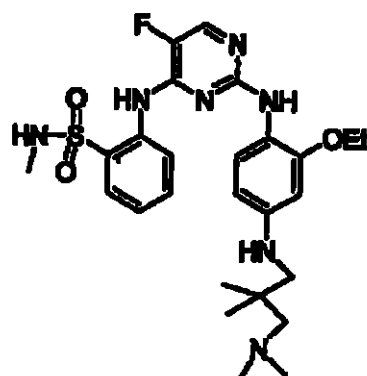
309



MS m/z 576.2 (M + 1)

20

310

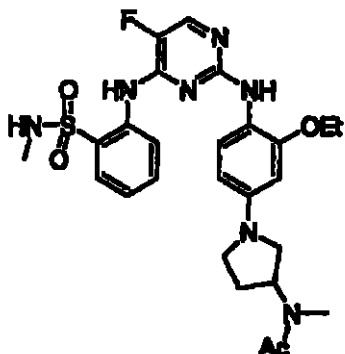


MS m/z 546.5 (M + 1)

25

224
218

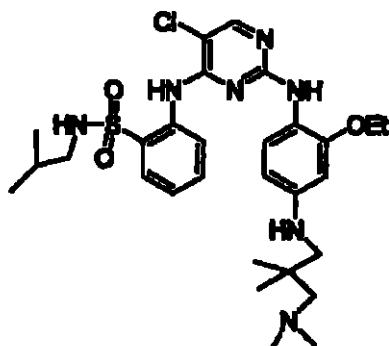
311



MS m/z 558.2 ($M + 1$)

5

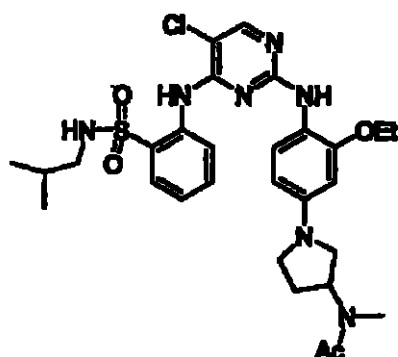
312



MS m/z 604.5 ($M + 1$)

10

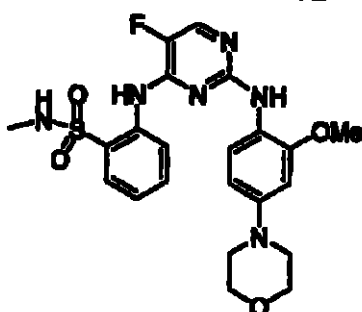
313



MS m/z 618.5 ($M + 1$)

15

314

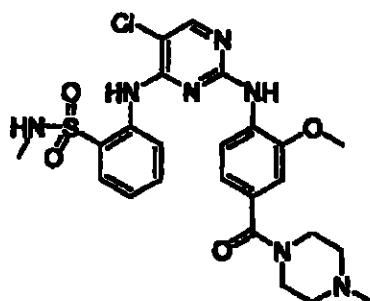


NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.17 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.88 (m, 2H), 7.88 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.37 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 6.47 (dd, 1H, $J=2.4, 8.4$ Hz), 3.78 (m, 7H), 3.12 (m, 4H), 2.42 (s, 3H); MS m/z 489.1 ($M + 1$)

20

25

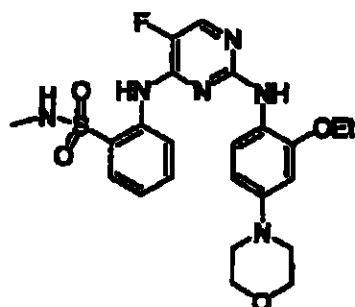
315



MS m/z 548.4 (M + 1)

5

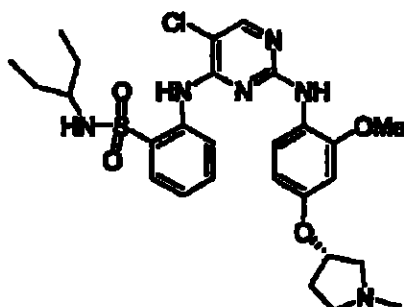
316



NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.22 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J=4.4$ Hz), 7.89 (dd, 1H, $J=1.8, 8.0$ Hz), 7.56 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 6.45 (dd, 1H, $J=1.8, 8.8$ Hz), 4.00 (q, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.75 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 3.10 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.94 (m, 6H), 1.25 (t, 3H, $J=8.8$ Hz); MS m/z 503.2 (M + 1)

10

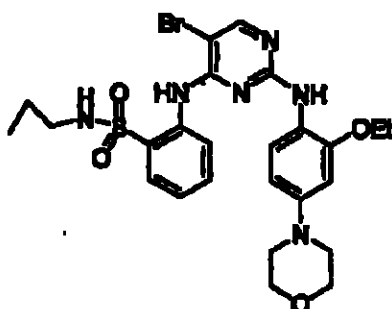
317



MS m/z 575.4 (M + 1)

15

318



NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.17 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H, $J=1.8, 8.0$ Hz), 7.60 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.44 (m, 1H), 7.39 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.88 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.10 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.84 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.83 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 1.37 (m, 6H), 0.75 (t, 3H, $J=7.8$ Hz); MS m/z 591.1 (M + 1)

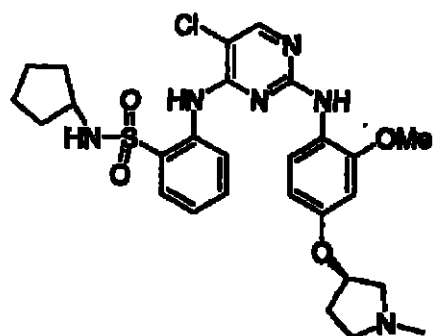
20

25

289
280

- 256 -

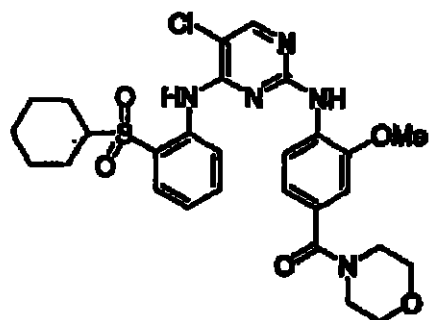
319



MS m/z 573.4 (M + 1)

5

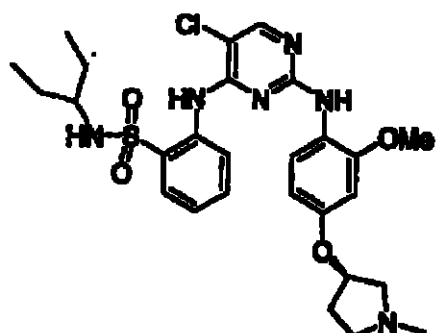
320



MS m/z 588.1 (M + 1)

10

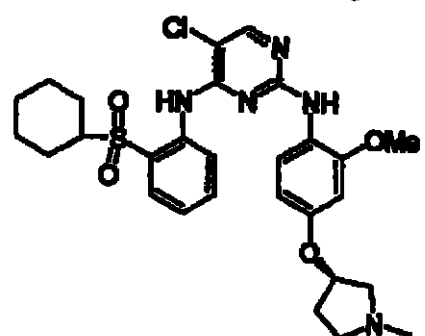
321



MS m/z 578.4 (M + 1)

15

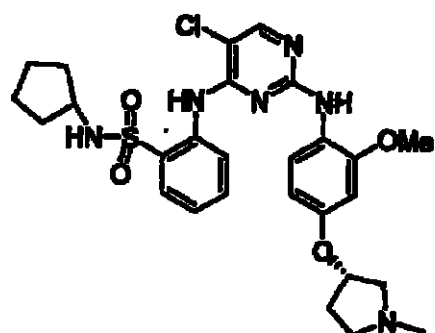
322



MS m/z 572.4 (M + 1)

20

323

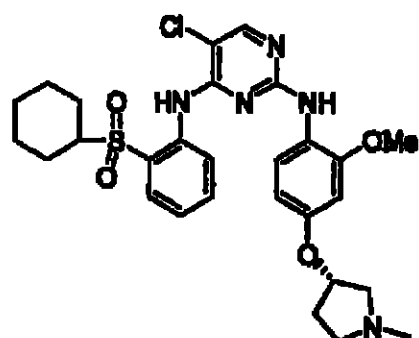


MS m/z 573.4 (M + 1)

25

224
285

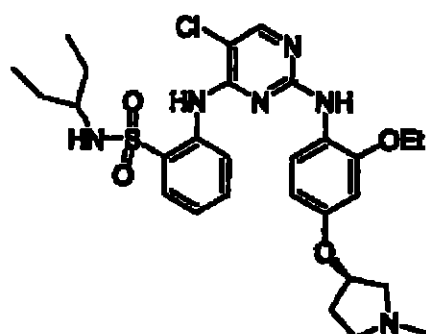
324



MS m/z 572.4 (M + 1)

5

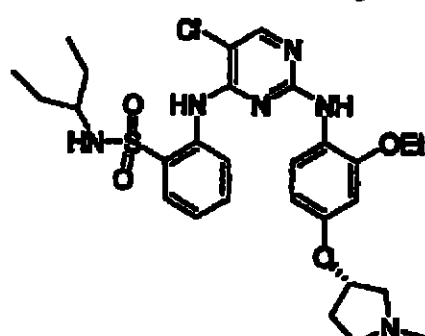
325



MS m/z 589.4 (M + 1)

10

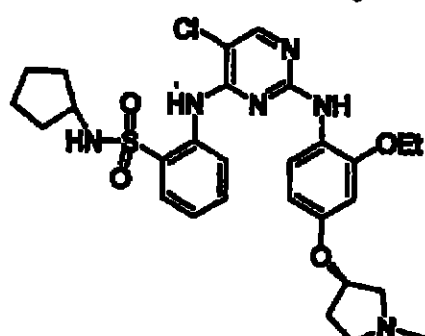
326



MS m/z 589.4 (M + 1)

15

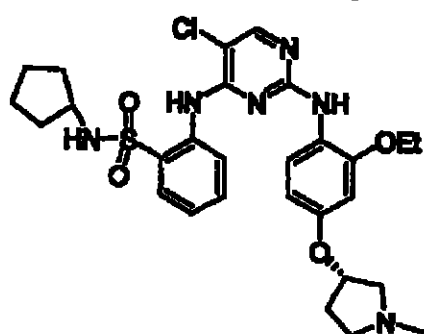
327



MS m/z 587.4 (M + 1)

20

328

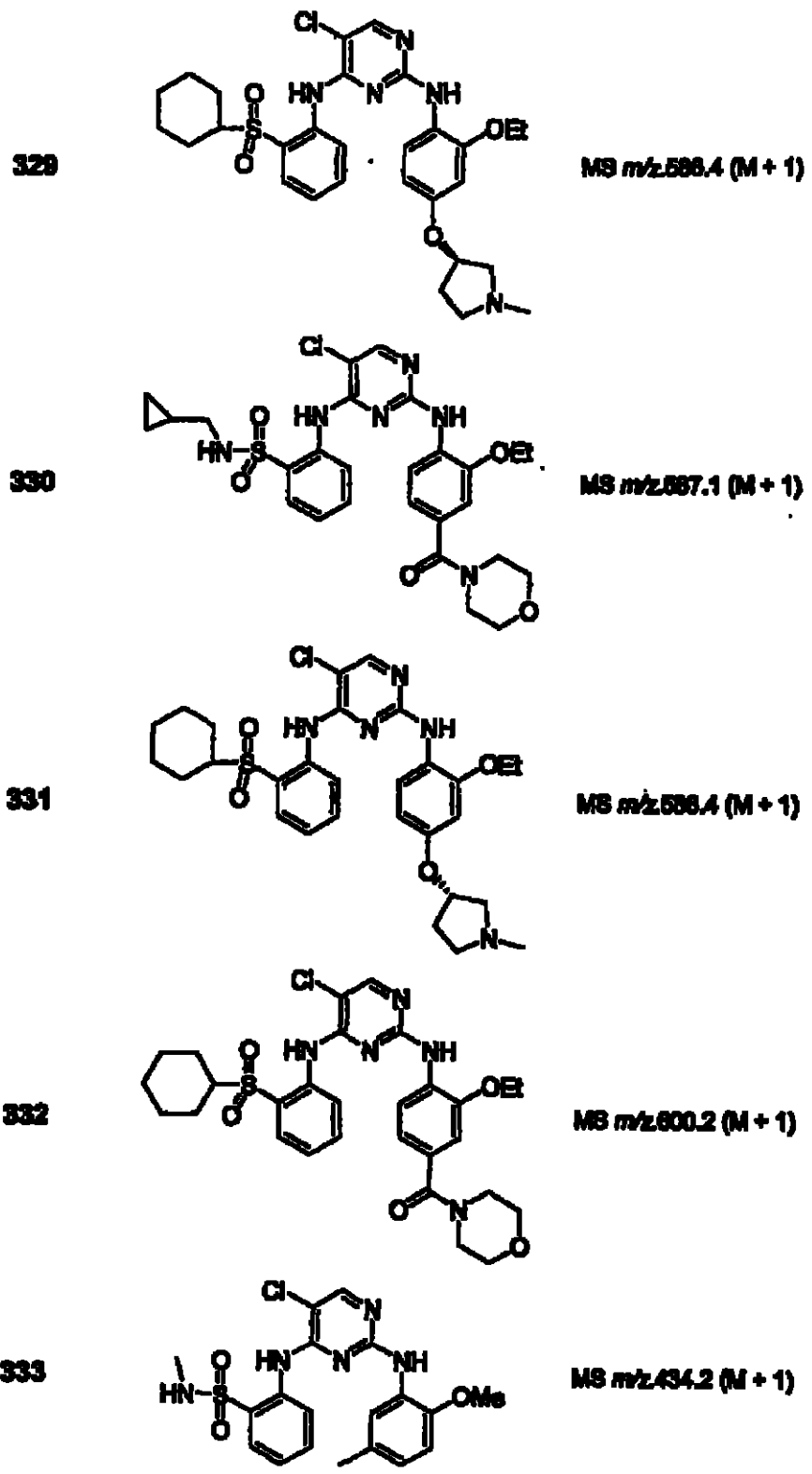


MS m/z 587.4 (M + 1)

25

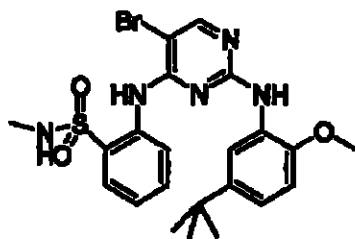
282

5
10
15
20
25



226
283

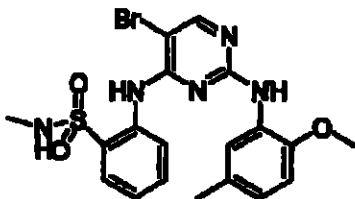
334



MS m/z 520.0 ($M + 1$)

5

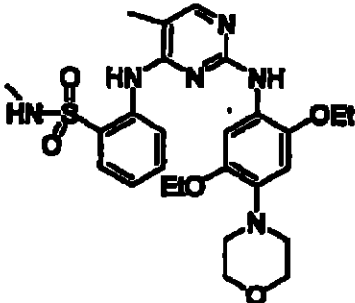
335



MS m/z 478.0 ($M + 1$)

10

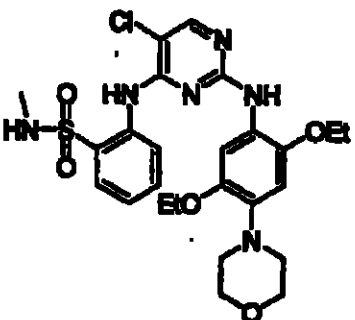
336



MS m/z 543.2 ($M + 1$)

15

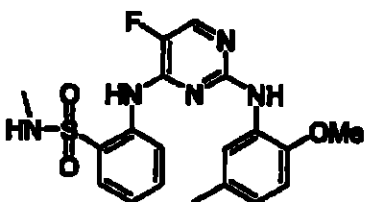
337



MS m/z 563.2 ($M + 1$)

20

338

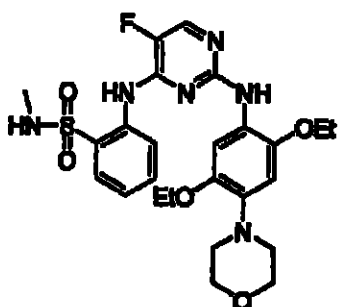


NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.18 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=4.4$ Hz), 7.88 (dd, 1H, $J=1.8, 8.0$ Hz), 7.58 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); MS m/z 418.1 ($M + 1$)

25

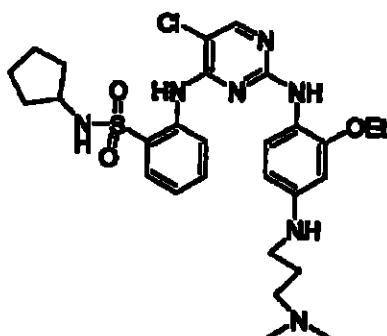
27A
28A

339



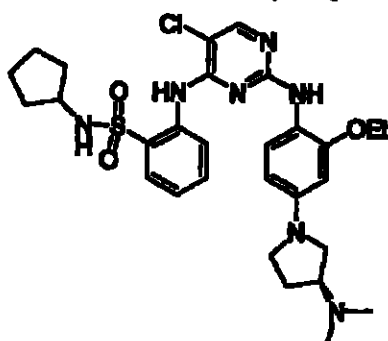
NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.17 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=4.4$ Hz), 7.88 (dd, 1H, $J=1.8, 8.0$ Hz), 7.53 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.00 (q, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.83 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.24 (t, 3H, $J=7.2$ Hz); MS m/z 547.2 ($M+1$)

340



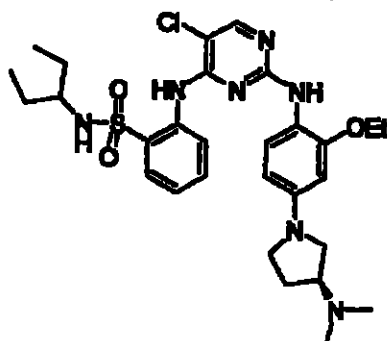
MS m/z 588.4 ($M+1$)

341



MS m/z 600.4 ($M+1$)

342

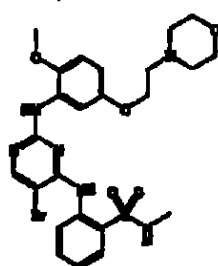


MS m/z 602.4 ($M+1$)

208
205

5

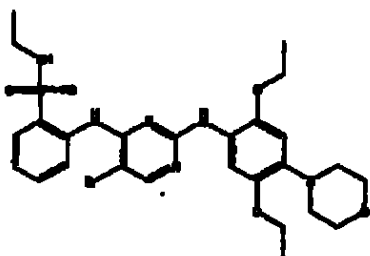
343



MS m/z 589.00 / 595.00 (M + 1)

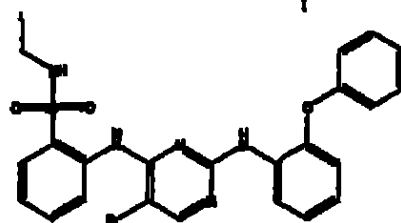
10

344



MS m/z 621.20 / 623.20 (M + 1)

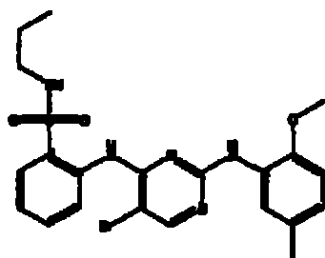
345



¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8.26 (s, br, 1H), 8.49 (s, br, 2H), 7.90 (dd, J = 7.54, 2.13 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.36, 2H), 7.14 (m, 3 H), 6.93 (m, 3 H); MS m/z 540.10 / 542.10 (M + 1)

15

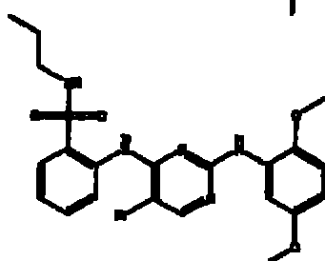
346



MS m/z 606.10 / 608.10 (M + 1)

20

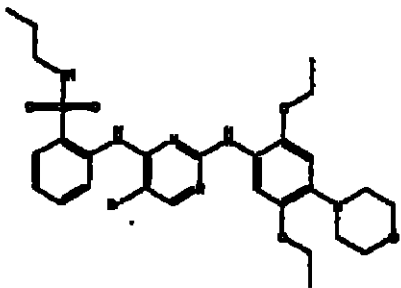
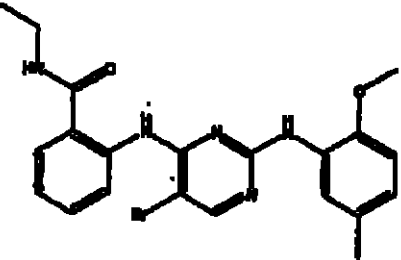
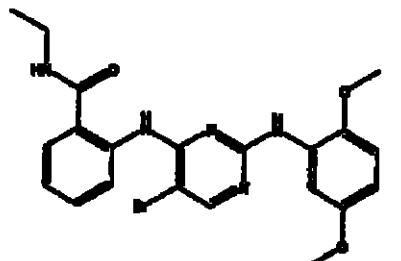
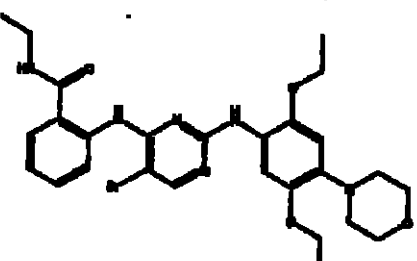
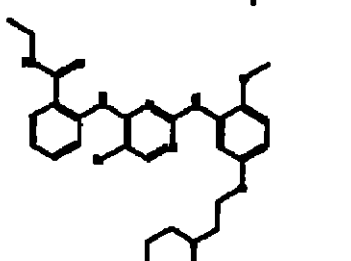
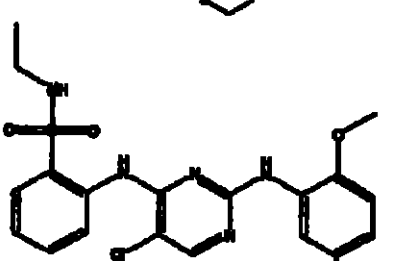
347



MS m/z 622.10 / 624.10 (M + 1)

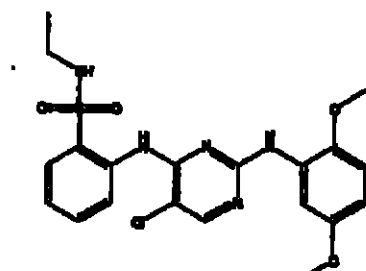
25

282

5	348		MS m/z 635.20 / 637.20 (M + 1)
	349		MS m/z 458.10 / 459.10 (M + 1)
10	350		MS m/z 472.10 / 474.10 (M + 1)
15	351		MS m/z 685.20 / 687.20 (M + 1)
20	352		MS m/z 671.20 / 673.10 (M + 1)
25	353		MS m/z 448.10 / 450.10 (M + 1)

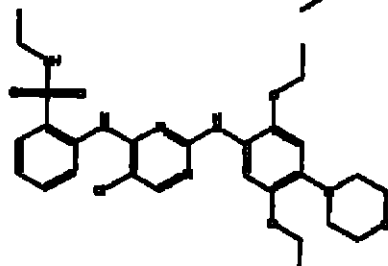
MS m/z 464.10 / 466.10 (M + 1)

354



5

355

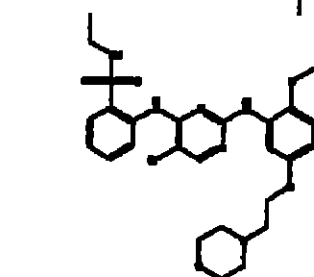


¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9.54 (s, br, 1H), 8.78 (s, br, 1H), 8.31 (s, 1), 8.28 (d, J = 8.14 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 5.84 Hz, 7.95 (dd, J = 7.95, 1.48 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.53 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.05 (q, J = 6.82, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.82 (br, J = 8.77 MHz 668.20 / 668.20 (M + 1)

MS m/z 583.20 / 585.20 ($M + 1$)

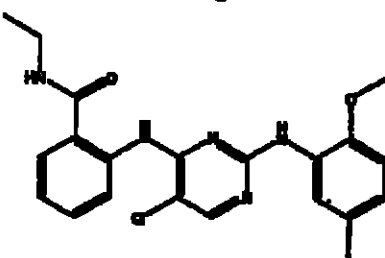
10

358



15

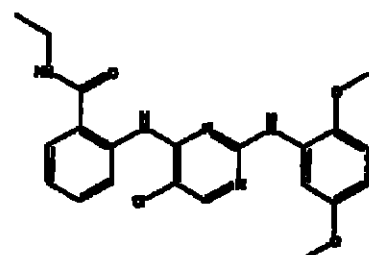
357



MS m/z 412.10 / 414.10 (M + 1)

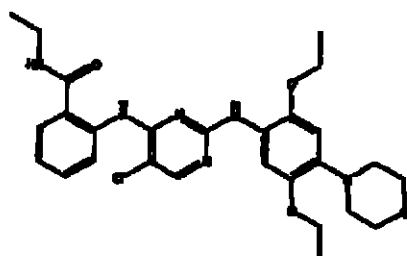
20

350

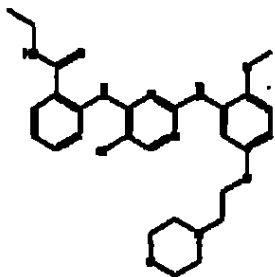
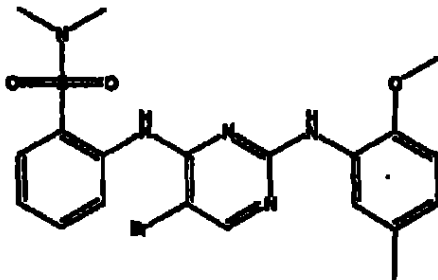
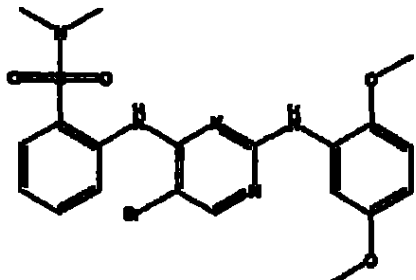
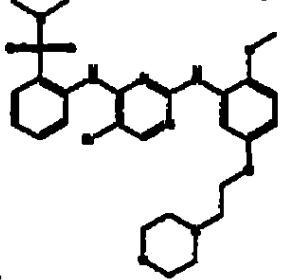
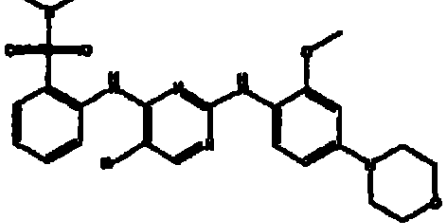
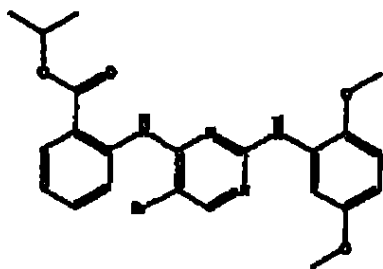
**MS m/z 428.10 / 430.10 (M + 1)**

25

150

**MS m/z 541.20 / 548.20 (M + 1)**

301
238

			MS m/z 527.20 / 529.20 (M + 1)
	360		
5			
	361		MS m/z 492.10 / 494.10 (M + 1)
10			
	362		MS m/z 508.00 / 510.06 (M + 1)
15			
	363		MS m/z 607.10 / 609.10 (M + 1)
20			
	364		MS m/z 563.10 / 565.10 (M + 1)
25			
	365		MS m/z 487.10 / 489.10 (M + 1)

288
289

5

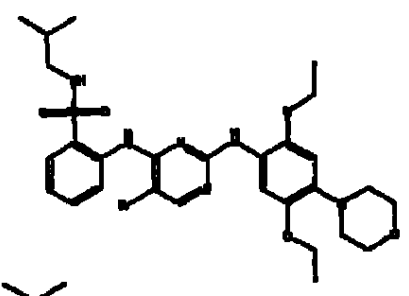
10

15

20

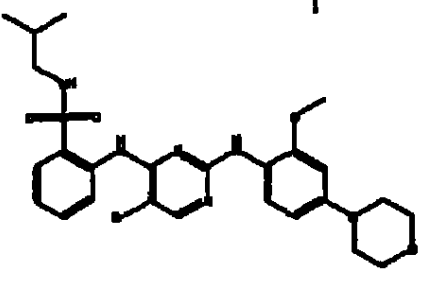
25

366



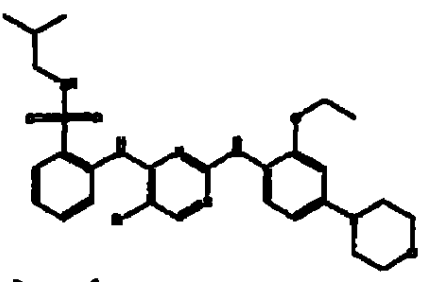
MS m/z 649.20 / 651.20 (M + 1)

367



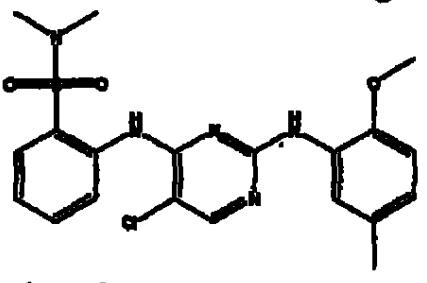
MS m/z 631.20 / 633.20 (M + 1)

368



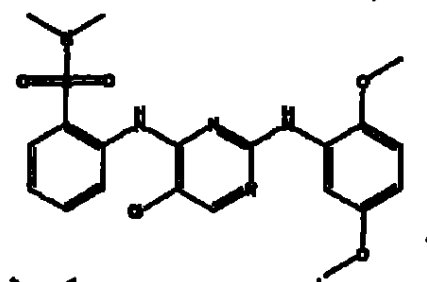
MS m/z 605.20 / 607.20 (M + 1)

369



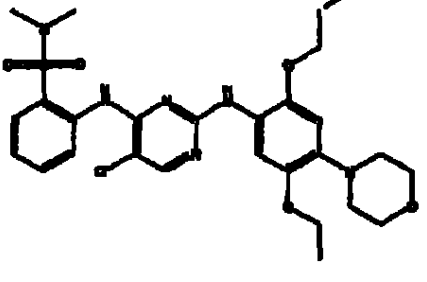
MS m/z 448.10 / 450.10 (M + 1)

370



¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 8.25 s, (1H), 7.75 (dd, 7.87, 1.40 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 8.05, 0.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.55, 3.04 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
MS m/z 577.20 / 579.20 (M + 1)

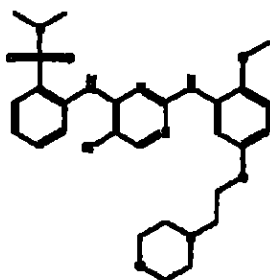
371



293
290

5

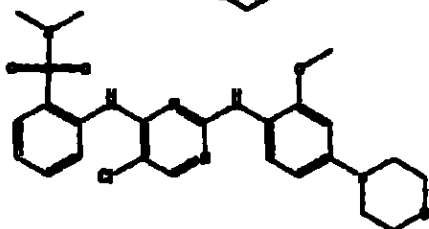
372



MS m/z 563.20 / 565.20 (M + 1)

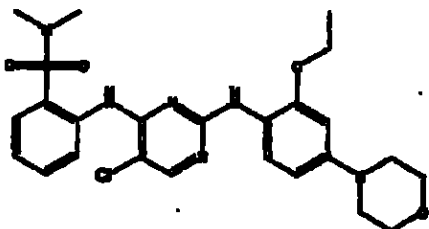
10

373



MS m/z 519.20 / 521.20 (M + 1)

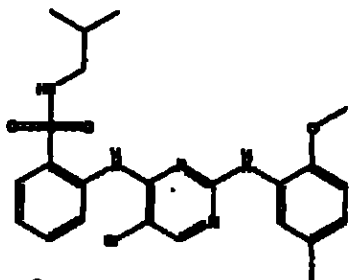
374



MS m/z 533.20 / 535.20 (M + 1)

15

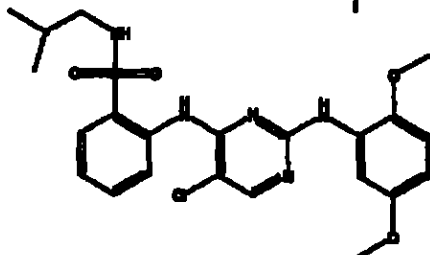
375



MS m/z 476.20 / 478.20 (M + 1)

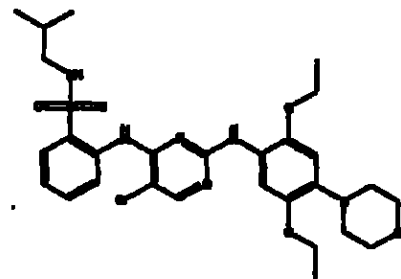
20

376



¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.94, 1.35 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 8.24, 1.69 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.39 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.92 Hz, 1H) 6.66 (dd, J = 8.87, 3.03 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)
MS m/z 605.30 / 607.20 (M + 1)

377

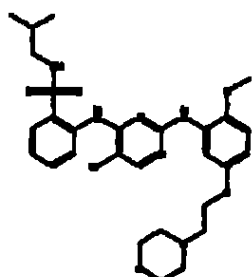


25

291

5

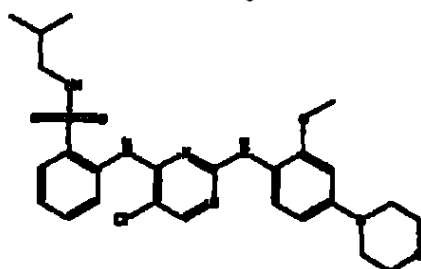
378



MS m/z 581.20 / 583.20 (M + 1)

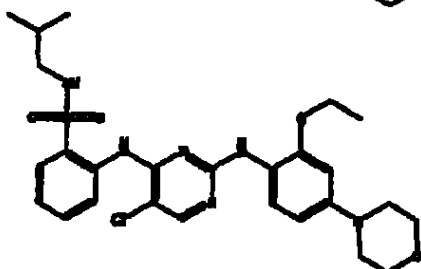
10

379



MS m/z 547.20 / 549.20 (M + 1)

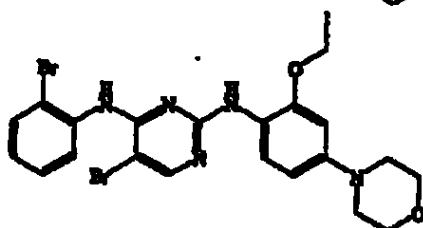
380



MS m/z 581.20 / 583.20 (M + 1)

15

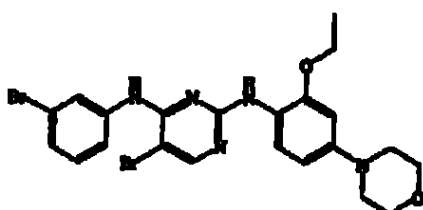
381



MS m/z 548.20 / 550.20 / 552.20 (M + 1)

20

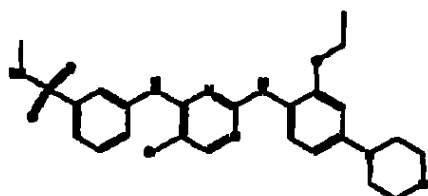
382



MS m/z 548.20 / 550.20 / 552.20 (M + 1)

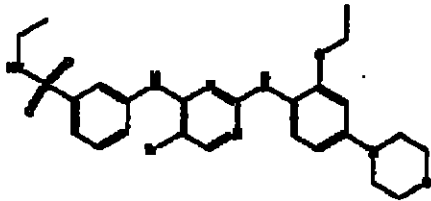
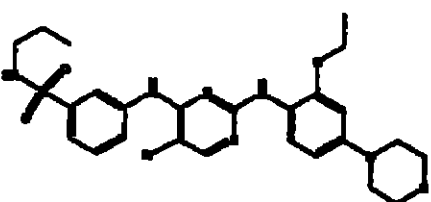
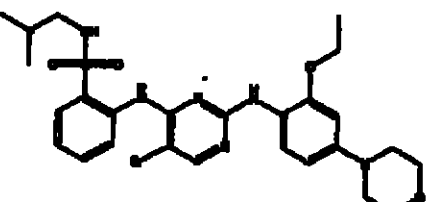
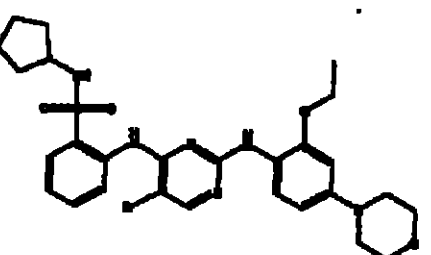
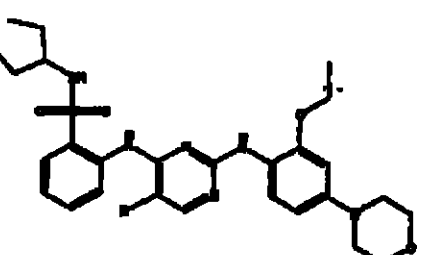
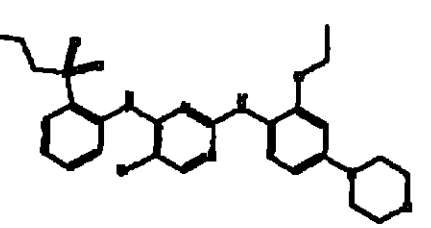
25

383

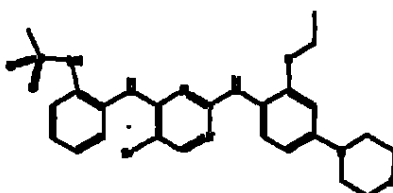
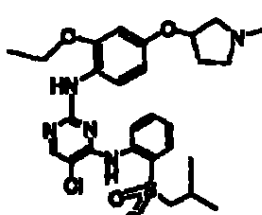
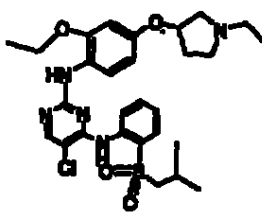
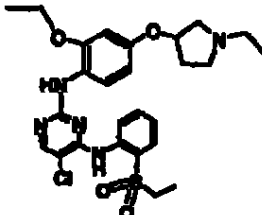
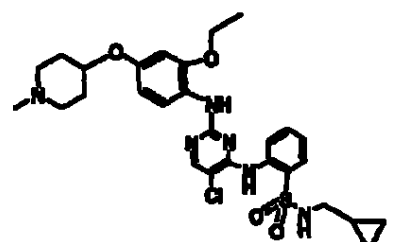
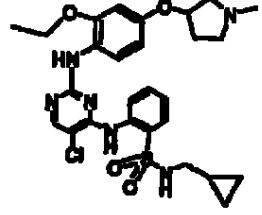


MS m/z 583.30 / 585.30 (M + 1)

805
292

5	384		MS m/z 577.30 / 579.30 (M + 1)
	385		MS m/z 591.40 / 593.30 (M + 1)
10	386		MS m/z 605.40 / 607.40 (M + 1)
15	387		MS m/z 617.40 / 619.40 (M + 1)
20	388		MS m/z 619.40 / 621.40 (M + 1)
25	389		MS m/z 575.30 / 577.30 (M + 1)

293

390		MS m/z 553.30 / 555.30 (M + 1)	
5	391		MS m/z 580.40 / 582.40 (M + 1)
10	392		MS m/z 574.40 / 576.50 (M + 1)
15	393		¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 9.47 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.37 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.07 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.89 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.54 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 12.57, 2.42 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 2H), 3.48- MS m/z 557.40 / 559.40 (M + 1)
20	394		
25	395		MS m/z 573.40 / 575.40 (M + 1)

307
294

5

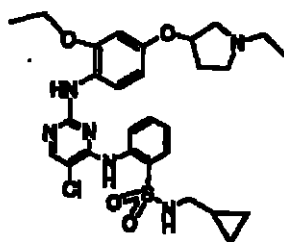
10

15

20

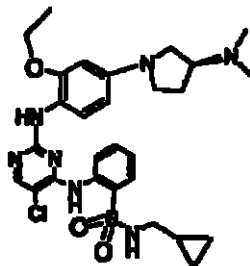
25

386



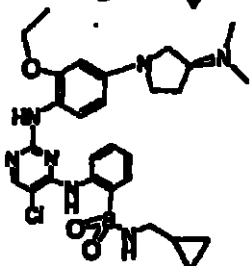
MS m/z 587.40 / 589.40 (M + 1)

387



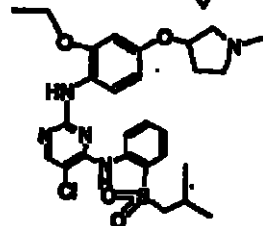
MS m/z 588.40 / 588.40 (M + 1)

388



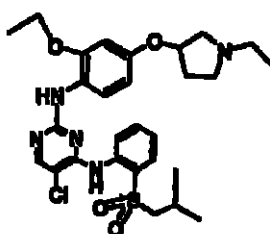
MS m/z 588.40 / 588.40 (M + 1)

389



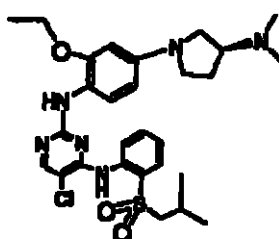
MS m/z 590.40 / 592.40 (M + 1)

400



¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10.30 (s, br, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 7.91, 1.25 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 13.68, 2.48 Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.04 (m, 1H).
MS m/z 573.20 / 575.20 (M + 1)

401



308
295

5

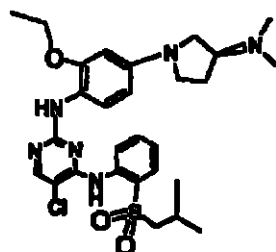
10

15

20

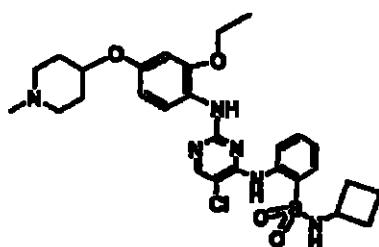
25

402



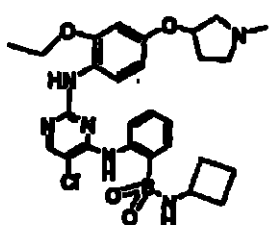
MS m/z 573.20 / 575.20 (M + 1)

403



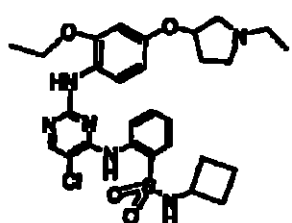
MS m/z 587.40 / 589.40 (M + 1)

404



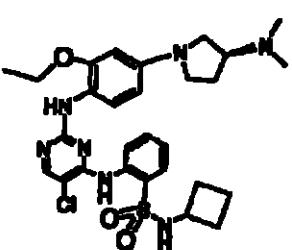
MS m/z 573.40 / 575.40 (M + 1)

405



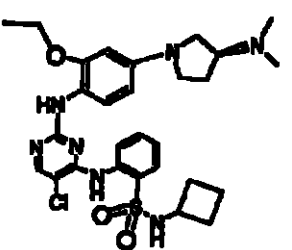
MS m/z 587.40 / 589.40 (M + 1)

406



MS m/z 588.40 / 590.40 (M + 1)

407



MS m/z 588.40 / 590.40 (M + 1)

296

5

10

15

20

25

408

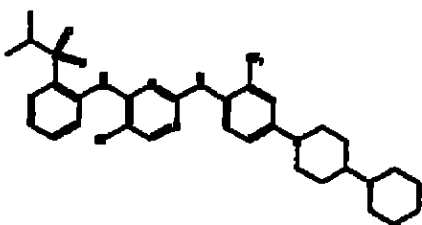
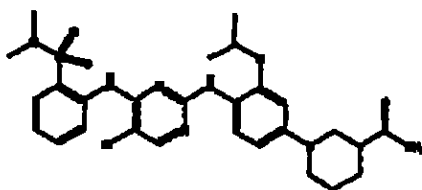
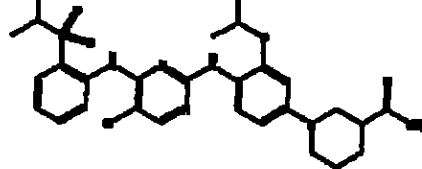
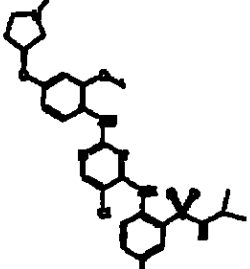
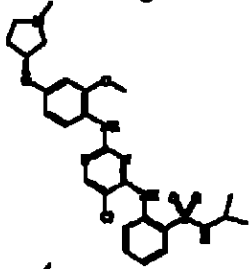
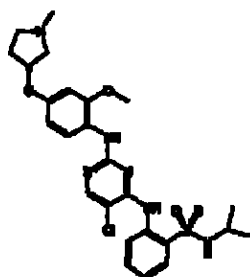
409

410

411

412

413



¹H NMR 600 MHz (CD₃OD) δ 8.18 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.98, 1.21 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.40 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 0.89 (d, J = MS m/z 547.40 / 549.40 (M + 1)

MS m/z 547.40 / 549.40 (M + 1)

MS m/z 587.50 / 589.40 (M + 1)

MS m/z 588.50 / 590.40 (M + 1)

MS m/z 637.50 / 639.50 (M + 1)

380
299

5

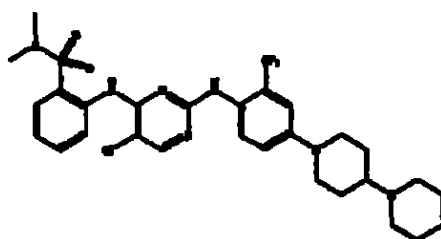
10

15

20

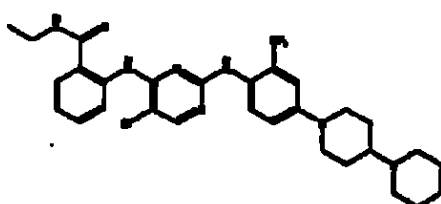
25

414



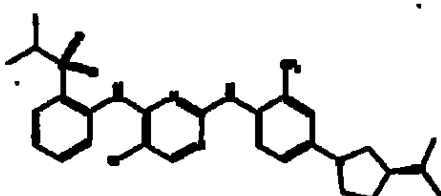
MS m/z 638.50 / 640.50 (M + 1)

415



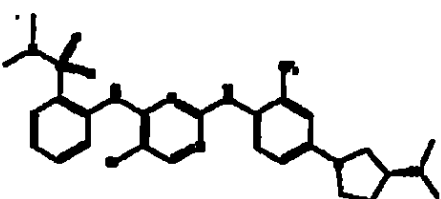
MS m/z 602.50 / 604.50 (M + 1)

418



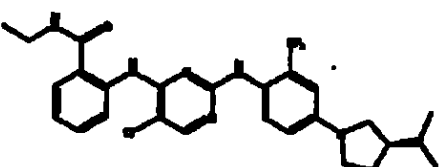
MS m/z 583.40 / 585.40 (M + 1)

417



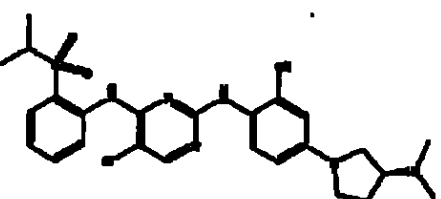
MS m/z 584.40 / 586.40 (M + 1)

418



MS m/z 548.40 / 550.40 (M + 1)

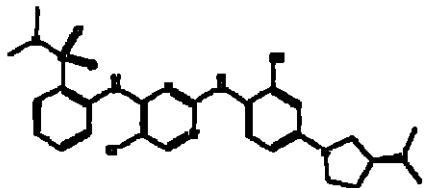
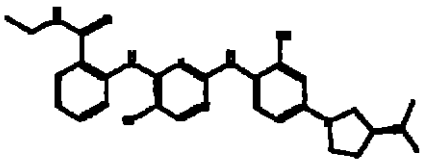
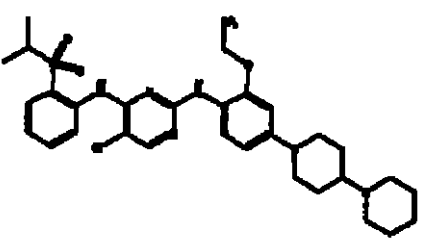
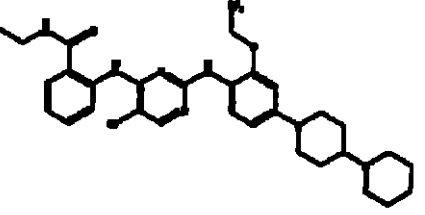
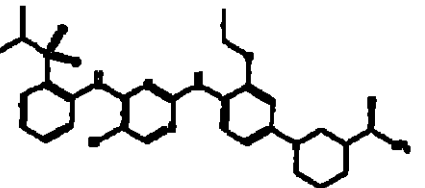
419



MS m/z 540.40 / 542.40 (M + 1)

34
298

- 274 -

420		MS m/z 541.40 / 543.40 (M + 1)
421		MS m/z 505.40 / 507.40 (M + 1)
422		MS m/z 667.30 / 669.30 (M + 1)
423		MS m/z 682.30 / 684.30 (M + 1)
424		MS m/z 573.40 / 575.40 (M + 1)

5

10

15

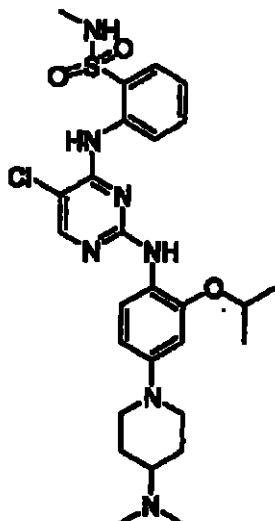
20

25

342
299

425

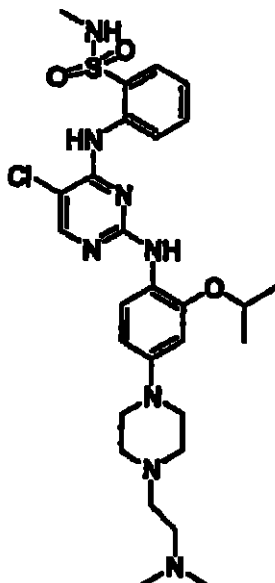
5



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.02 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.65 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.56 (m, 4H), 1.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H). MS m/z 574.20 ($M + 1$).

428

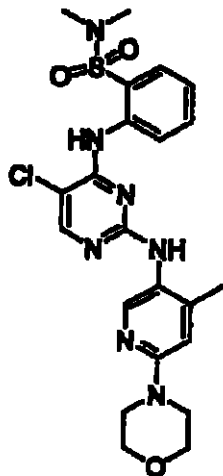
10



MS m/z 603.20 ($M + 1$).

427

20



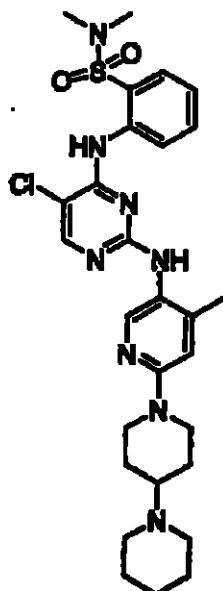
MS m/z 604.20 ($M + 1$).

25

313
300

428

MS m/z 585.30 (M + 1).

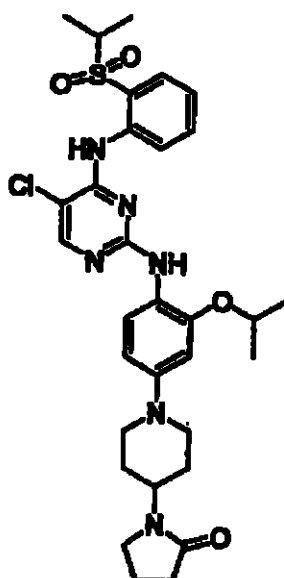


5

10

429

MS m/z 627.20 (M + 1).



15

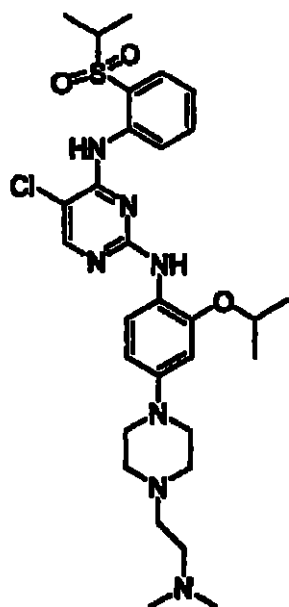
20

25

34
30

5

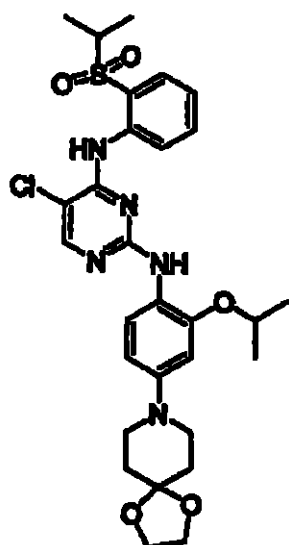
430



MS m/z 616.20 ($M + 1$).

10

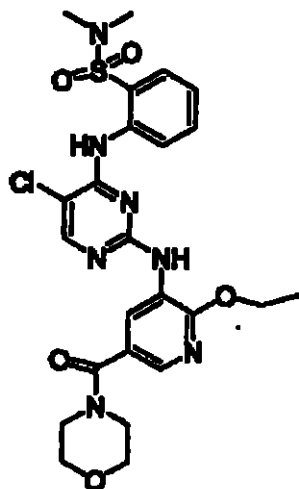
431



MS m/z 602.20 ($M + 1$).

15

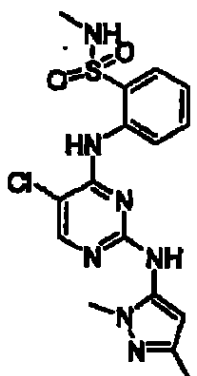
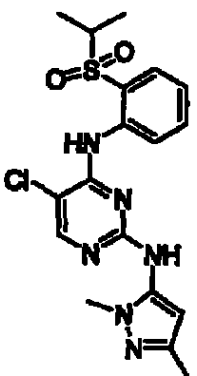
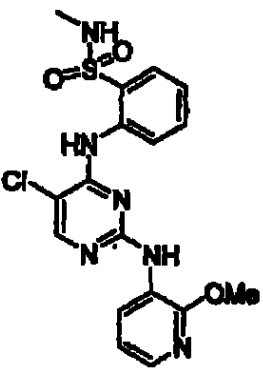
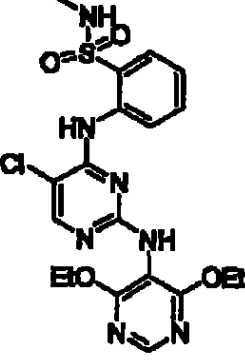
432



MS m/z 662.10 ($M + 1$).

20

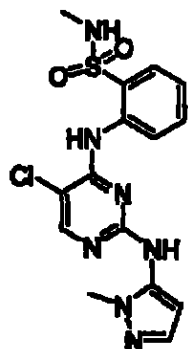
25

5	433		MS <i>m/z</i> 408.1 (M + 1).
10	434		MS <i>m/z</i> 421.1 (M + 1).
15	435		MS <i>m/z</i> 421.1 (M + 1).
20	436		MS <i>m/z</i> 480.10 (M + 1).
25			

316
303

5

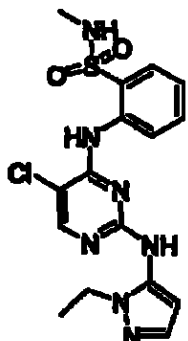
437



MS m/z 394.10 ($M + 1$).

10

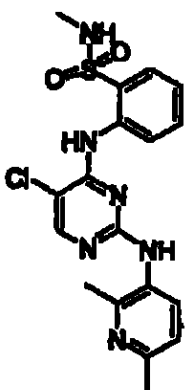
438



MS m/z 408.10 ($M + 1$).

15

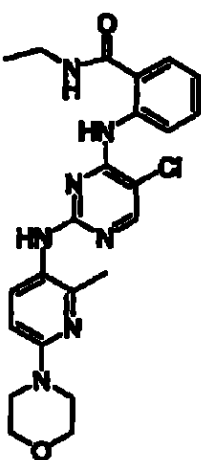
439



^1H NMR 400 MHz (CD_3OD) δ 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (s, 3H). MS m/z 574.20 ($M + 1$).

20

440



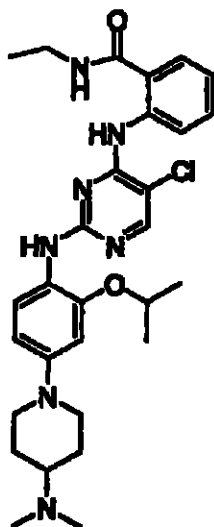
MS m/z 468.20 ($M + 1$).

25

3A
304

5

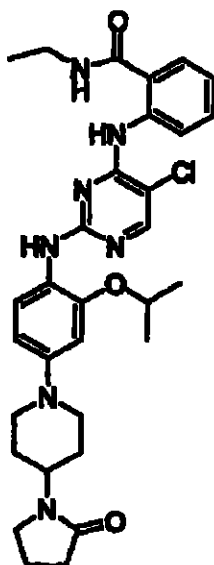
441



MS m/z 552.30 (M + 1).

10

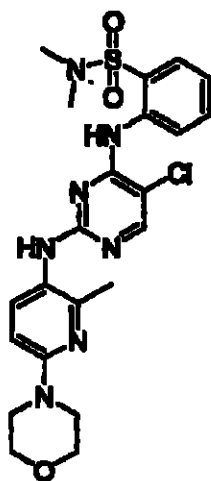
442



MS m/z 592.30 (M + 1)

15

443

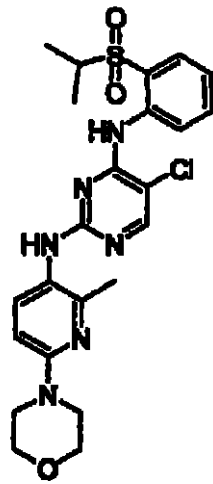
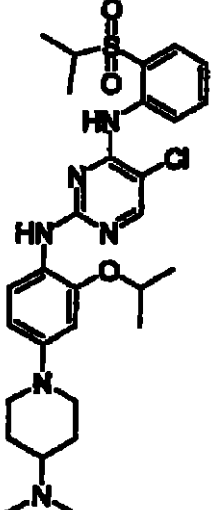
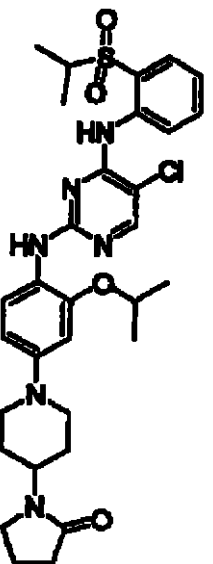


MS m/z 504.20 (M + 1)

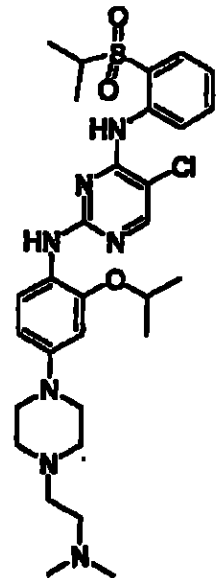
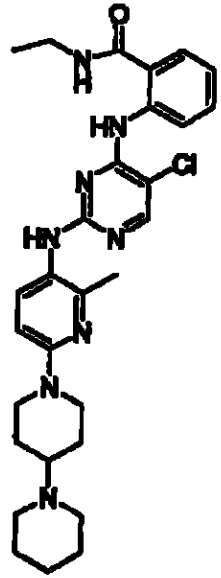
20

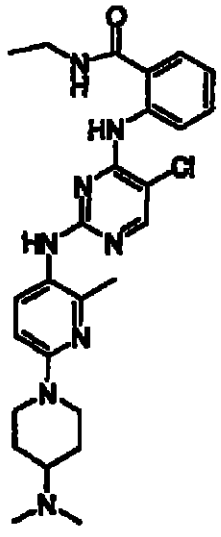
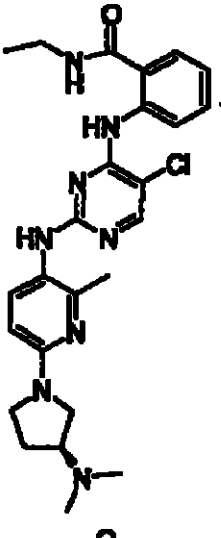
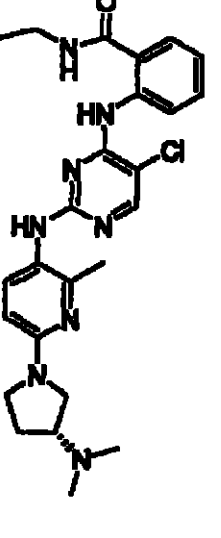
25

5	444		MS m/z 588.30 (M + 1)
10	445		MS m/z 628.30 (M + 1)
15	446		MS m/z 617.20 (M + 1)
20			
25			

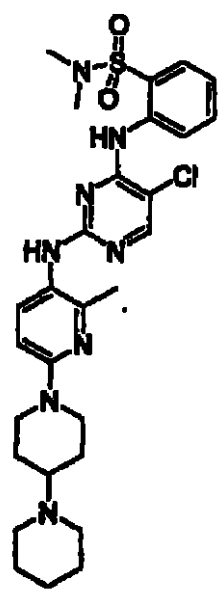
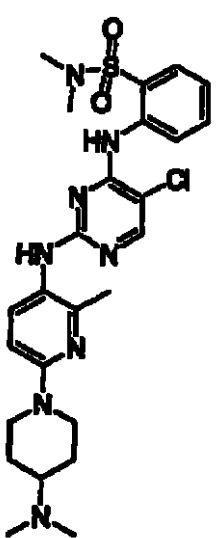
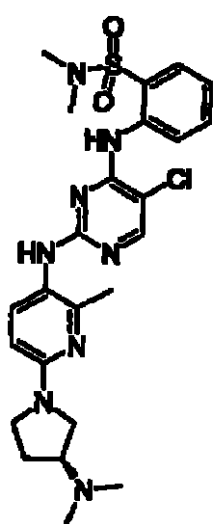
5	447		MS m/z 503.20 ($M + 1$)
10	448		MS m/z 587.20 ($M + 1$)
20	449		MS m/z 627.30 ($M + 1$)
25			

380
307

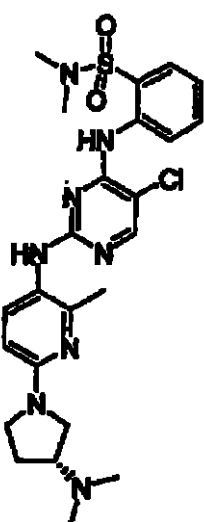
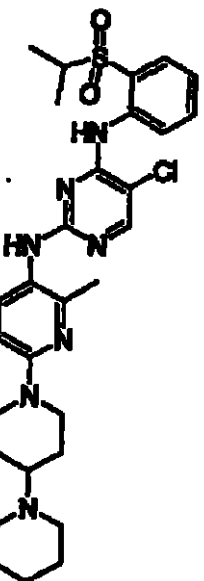
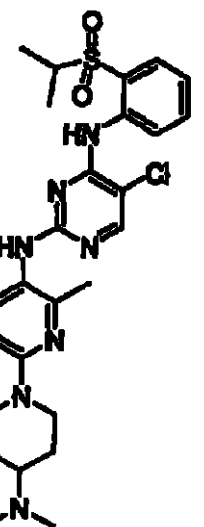
450		MS <i>m/z</i> 616.30 (M + 1)
451		MS <i>m/z</i> 549.30 (M + 1)

5	452		MS m/z 509.30 ($M + 1$)
10	453		MS m/z 495.20 ($M + 1$)
20	454		MS m/z 495.20 ($M + 1$)
25			

288
309

5	455		MS m/z 585.20 (M + 1)
10	456		MS m/z 545.20 (M + 1)
20	457		MS m/z 531.20 (M + 1)

310 368

5	458		MS m/z 531.20 (M + 1)
10	458		MS m/z 584.30 (M + 1)
20	460		MS m/z 544.20 (M + 1)
25			

32A
311

- 287 -

5

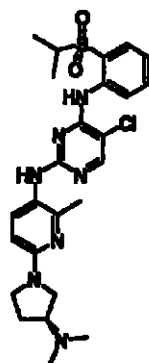
10

15

20

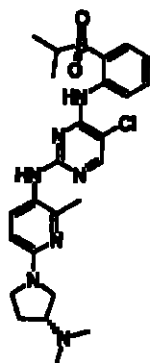
25

481



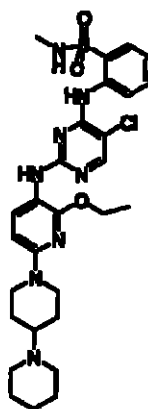
MS m/z 530.20 ($M + 1$)

482



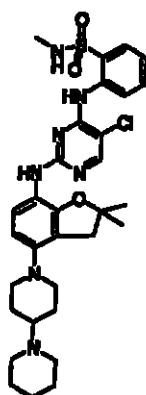
MS m/z 530.20 ($M + 1$)

488



MS m/z 501.30 ($M + 1$)

484



MS m/z 528.30 ($M + 1$)

Ejemplo 54: Análisis de quinasa ZAP-70 libre de célula

El análisis de quinasa ZAP-70 se basa en transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo (FRET). 80 nM ZAP-70 se incuban con 80 nM Lck (quinasa de tirosina de proteína de célula T linfóide) y 4 µM ATP en regulador de quinasa ZAP-70 (20 mM Tris, pH 7.5, 10 pM Na₃VO₄, 1 mM DTT, 1 mM MnCl₂, 0.01 % BSA, 0.05 % Tween-20) por 1 hora a temperatura ambiente en un tubo de polipropileno siliconizado. Después, el inhibidor Lck selectivo PP2 (1-tert-butil-3-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina; Alexis Biochemicals) se agrega (concentración final 1.2 µM) y se incuba por un adicional de 10 min. 10 µL de esta solución se mezcla con 10 µL de péptido biotinilado LAT-11 (1 µM) como sustrato y 20 µL de diluciones seriales y se incuban por 4 horas a temperatura ambiente. La reacción de quinasa se termina con 10 µL de una solución EDTA de 10 mM en regulador de detección (20 mM Tris, pH 7.5, 0.01 % BSA, 0.05 % Tween-20). 50 µL de anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio (Eu-PT66; concentración final 0.125 nM); y 50 µL streptavidin-allofococianina (SA-APC; concentración final 40 nM) en regulador de detección se agregan. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente se mide la fluorescencia en el contador Multilabel Counter (Wallac) a 665 nm. Los valores antecedentes (control bajo) se obtienen en la ausencia de muestras prueba y ATP y se sustraen de todos los valores. Las señales obtenidas en la ausencia de muestras prueba se toman como 100% (control alto). La inhibición obtenida en la presencia de

compuestos prueba se calcula como inhibición porcentual del control alto. La concentración de los compuestos prueba resultando en 50% inhibición (IC_{50}) se determina de las curvas de respuesta a dosis. En este análisis, los agentes de la invención tienen valores IC_{50} en el

5 rango de 10 nM a 2 μ M, preferentemente de 10 nM a 100 nM.

La quinasa ZAP-70 recombinante se obtiene como sigue:

Un ácido nucleico que codifica ZAP-70 de humano de longitud completa (GenBank #L05148) se amplifica de una biblioteca de cADN Jurkat por RT-PCR y se clona en el vector pBluescript KS

10 (Stratagene, California, USA). La autenticidad de la inserción de cADN ZAP-70 se valida por análisis de secuencia completa. Este plásmido donador se utiliza entonces para construir un vector de transferencia de baculovirus recombinante en base al plásmido pVL1392 (Pharmlngen, California, USA) caracterizando además una

15 marca hexahistidina de terminal N. Después de la co-transfección con ADN viral AcNPV, 10 aislados virales independientes se derivan a través de la purificación de placa, amplifican a escala pequeña y subsecuentemente se analizan para expresión de ZAP-70 recombinante por Western Blot usando un anticuerpo anti-ZAP-70

20 comercialmente disponible (Clona 2F3.1, Upstate Biotechnology, Lake Plácido, NY, USA). En la amplificación adicional de una placa recombinante positiva, las reservas de virus concentradas se preparan y utilizan para infección de células Sf9 en medio SF900 II libre de suero (Life Technologies, Basel, Suiza) bajo condiciones

25 optimizadas, definidas. La proteína ZAP-70 se aísla del lisato de

células Sf9 infectadas por cromatografía de afinidad en una columna Ni-NTA (Qiagen, Basel, Suiza).

ZAP-70 marcado con His recombinante también está disponible de PanVera LLC, Madison, Wisconsin, USA.

- 5 LAT-11 (enlazador para activación de célula T): El péptido biotinilado LAT-11 (Biotin-EEGAPDYENLQELN) utilizado como un sustrato en el análisis de quinasa ZAP-70 se prepara en analogía a métodos conocidos de la síntesis de péptido. El grupo N- α Fmoc de Fmoc-Asn (Trt)-oximetil-4-fenoximetil-co(poliestireno-1%-divinil-
10 benceno), contenido de Asn aprox. 0.5 mmol/g, se separa usando piperidina, 20% en DMF. Cuatro equivalentes por grupo amino de aminoácido Fmoc protegido en sus cadenas laterales [Asp (OtBu), Glu (OtBu), Asn (Trt), Gin (Trt) y Tyr (tBu)] se acoplan usando DIPCDI y HOBt en DMF. Después del ensamble completo de la cadena de
15 péptido el grupo protector Fmoc terminal se remueve con piperidina en DMF como antes. Ácido L(+)-biotinil-aminohexanóico se acopla entonces al grupo amino terminal utilizando usando DIPCDI y HOBt en DMF usando cuatro equivalentes de los reactivos por cuatro días a RT. El péptido se separa de la resina de soporte y todos los grupos
20 protectores de cadena lateral se remueven simultáneamente al utilizar un reactivo consistiendo de 5% dodecilmetilsulfuro y 5% de agua en TFA por dos horas a RT. Las partículas de resina se filtran, enjuagan con TFA y el producto se precipita de los filtrados combinados por la adición de 10 a 20 volúmenes de éter dietilo, enjuaga con éter y se
25 seca. El producto se purifica por cromatografía en una columna de

silice de poro amplio C-18 utilizando un gradiente de acetonitrilo en 2% ácido fosfórico acuoso. Las fracciones conteniendo el compuesto puro se recolectan, filtran a través de una resina de intercambio de anión (Blorad, forma de acetato AG4-X4) y se liofiliza para dar el compuesto del título. MS: 1958.0 (M-H)⁻¹

Ejemplo 56: Análisis de crecimiento de célula tumoral independiente de la sujeción

Las células 4T1 de carcinoma de mamífero de ratón (5 x 10³) se colocan en placas de 96 cavidades de unión ultra baja (#3474, Corning Inc.) en 100 µL medio modificado de Dulbecco conteniendo 10% FBS. Las células se cultivan por 2h y los inhibidores se agregan a varias concentraciones en una concentración final de 0.1 % DMSO. Después de 48 h, el crecimiento celular se analiza con el equipo 8 de conteo celular (Wako Pure Chemical), que utiliza una sal de tetrazolio soluble en agua WST8. Veinte µL del reactivo se agrega en cada cavidad y las células se cultivan además por 2 h. La densidad óptica se mide a 450 nm. La concentración del compuesto causando 50% de inhibición de crecimiento se determina.

Ejemplo 59 Actividad *in vivo* en el modelo de xenoinjerto de ratón desnudo:

Ratones desnudos BALB/c macho y hembra (5-8 semanas de edad, Charles River Japan, Inc., Yokohama, Japón) se mantienen bajo condiciones estériles con agua y se alimentan *ad libitum*. Los tumores se inducen por inyección subcutánea de células tumorales (estirpe de célula epitelial humana MIA PaCa-2; Colección Europea de

316

Cultivos Celulares (ECACC); Salisbury, Wiltshire, UK, Número de Catálogo 85062806; estirpe de célula de un macho Caucásico de 65 años de edad; estirpe de célula de carcinoma pancreático de humano sin diferenciar) en el flanco izquierdo o derecho de ratones bajo
5 anestesia Forene® (Abbott Japan Co., Ltd, Tokio, Japón). El tratamiento con el compuesto prueba se inicia cuando los volúmenes de tumor promedio alcanzaron aproximadamente 100 mm³. El crecimiento del tumor se mide dos veces por semana y 1 día después del último tratamiento al determinar la longitud de dos ejes
10 perpendiculares. Los volúmenes del tumor se calculan de acuerdo con métodos publicados (ver Evans *et al.*, Brit. J. Cancer 45, 466-8, 1982). La eficacia anti-tumor se determina como el incremento promedio en volumen de tumor de los animales tratados dividido por el incremento promedio en volumen de tumor de los animales sin
15 tratar (controles) y, después de la multiplicación por 100, se expresa como delta T/C [%]. La regresión de tumor se reporta como los cambios promedio de volumen de tumor de los animales tratados divididos por el volumen de tumor promedio al inicio del tratamiento y, después de la multiplicación por 100, se expresa como regresión [%].
20 El compuesto prueba se administra oralmente diariamente con o sin temporadas de fármacos.

Como una alternativa para la estirpe de célula MIA PaCa-2, otra estirpe de célula puede también utilizarse en la línea de la misma manera, por ejemplo:

25 La estirpe de célula de carcinoma de mama 4T1 (Número

320
317

ATCC CRL-2539; ver también Cancer, 88(12 Supple.) 2979-2988, 2000) con ratones BALB/c hembras (inyección en la pata del mamífero).

En la base de estos estudios, un compuesto de la fórmula I de acuerdo a la invención muestra eficacia terapéutica especialmente contra enfermedades proliferativas en respuesta a una inhibición de una quinasa de tirosina.

Ejemplo 60: Tabletas

Las tabletas comprendiendo 50 mg de Ingrediente activo, por ejemplo, uno de los compuestos de la fórmula I descritos en los Ejemplos 1 a 131, y teniendo la siguiente composición se preparan en manera común.

Composición

	Ingrediente activo	50 mg
15	Almidón de trigo	150 mg
	Lactosa	125 mg
	Ácido silícico coloidal	12.5 mg
	Talco	22.5 mg
	Estearato de magnesio	2.5 mg
20	Total:	362.5 mg

Preparación El ingrediente activo se mezcla con una porción del almidón de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se forza a través de una criba. Una porción adicional del almidón de trigo se hace en una pasta, en un baño de agua, con cinco veces la cantidad de agua y la mezcla en polvo se mezcla con la pasta hasta

que se obtiene una masa ligeramente plástica.

La masa de plástico se presiona a través de una criba de aproximadamente 3mm de tamaño de malla y se seca, y los gránulos secos resultantes se forzan de nuevo a través de una criba. Después
5 el resto del almidón de trigo, el talco y el estearato de magnesio se mezclan y la mezcla se comprime para formar tabletas pesando 145 mg y teniendo una parte de rompimiento.

Ejemplo 81: Cápsulas suaves

5000 cápsulas de gelatina suaves comprendiendo cada
10 una 50 mg de ingrediente activo, por ejemplo uno de los compuestos de la fórmula I descrito en los Ejemplos 1 a 131, se preparan en manera común.

Composición:

Ingrediente activo	250 g.
15 Lauroglicol	2 litros

Preparación: El Ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglicol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se tritura en un pulverizador húmedo a un tamaño particular de aprox. 1 a 3 µm. 0.419 g de porciones de la
20 mezcla se distribuyen entonces en cápsulas de gelatina suave utilizando una máquina de llenado de cápsula.

382
319

Resultados Biológicos:

Ejemplo	FA		Pho		Crecimiento h IC50 (µM)	Migración de célula T IC50 (µM)	IGF- 1R IC50 (µM)
	K IC50 (nM)	s IC50 (µM)	s IC50 (µM)	h IC50 (µM)			
5	1.00	140	0.7	>10			
	2.00	13	1.2				
	3.01	44	0.34	>10			
	3.02	38	0.85	4			
	3.03	9.1	0.14	0.8			
	3.04	32	0.53	2			
	3.05	21	0.17	2			>10
	3.06	13	0.11	2			
	3.07	18	0.45	2			
	3.08	74	0.3	6			
10	3.09	48	0.5	0.7			
	3.10	82	0.05	>10			
	3.11	9	0.04	0.3			0.2
	3.12	5.4	0.01	1			
	3.13	58	1.7	0.8			0.74
	3.14	54	0.4	5			
	3.15	7	0.02	0.5			0.94
	3.16	48	1.1	3			
	3.17	2.8	0.03	0.2			<0.0
	3.18	130	1.5	9			
15	3.19	6.8	0.35	0.8			0.1
	3.20	18	0.22	0.3			
	3.22	120	0.9	2			
	3.23	38	0.39	0.5			
	3.24	84	3.5	5			
	3.25	22	0.3	0.3			0.81
	3.26	80	0.79	2			
	3.28	43	0.71	0.7			
	3.29	89	0.6	>10			
	3.30	69	0.6	5			
20	3.31	13	1.1	5			
	3.32	14	0.18	0.49	8	0.2	0.12
	3.33	2.9	0.03	0.05	9	0.0	0.13
	3.34	7	0.1	0.24	3	0.1	<0.0
	3.35	13	0.02	0.17		0.8	3.55
	3.36	43	1.8	2.8			
	3.37	39	1.1	2.5			
	3.38	84	1.7	3.5			
	3.39	2	0.02	0.03	1		0.09
	3.40	9	>10	0.9			
25	3.41	22	>10	0.43			
	3.42	28	0.35	0.3			
	3.43	5.8	0.2	0.11			0.27
	3.44	11	0.05	0.09			0.09
	3.45	0.9	0.02	0.02			
	3.46	4	0.1	0.16		0.3	

5	3.47	1	0.1	0.08							
	3.48	7	0.07	0.3							0.21
	3.49	39	10	0.39							
	3.50	13	0.12	1							1.19
	3.51	29	0.2	0.4							0.41
	3.52	29	0.42	2							
	3.53	6	0.07	0.21							
	3.54	0.9	0.01	0.07							<0.0
	3.55	34	>10	3						8	
	3.56	28	0.53	0.15							
10	3.57	28	0.61	3							
	3.58	21	0.08	0.3							0.14
	3.59	95	1.2	>10							
	3.60	90	0.93	2							
	3.61	12	10	>10							
	3.62	83	>10	>10							
	3.63	27	>10	>10							
	3.64	5	0.13	0.7					1	0.2	
	3.65	8	0.06	0.1							0.15
	3.66	1	0.06	0.07							0.25
15	3.67	8	0.38	0.39							
	3.68	5.5	0.2	0.63						1	
	3.69	4	0.2	0.11						0.5	
	3.70	3.5	0.02	0.13					8		
	3.71	11	0.05	0.06							
	3.72	2.1	0.11	0.06							
	3.73	11	0.03	0.29							1.53
	3.74	15	0.1	0.15							
	3.75	72	0.5	1.3							
	3.76	18	0.29	1.3						0.7	
20	3.77	65	>10	3							
	3.78	10	>10	0.22							
	3.79	5	1.3	0.12							
	3.80	12	0.22	0.45							5
	3.81	21	0.52	0.98							>10
	3.82	4.8	0.2	0.07							
	3.83	20	0.08	0.32							0.68
	3.84	10	1	0.08							
	6.00	110	0.36	5							
	7.00	5.3	0.21	0.47						0.0	0.19
20	7.01	4.7	0.6	0.54					4		0.19
	7.02	7.5	0.1	0.36							0.77
	7.03	2.9	0.3	0.39							0.27
	7.04	5.2	1	0.29							
	7.05	6.2	0.3	0.2							0.25
	7.06	17	0.5	1.09						0.2	
	7.07	4.1	0.9	0.16					5		
	7.08	8.7	0.8	1							
	7.09	8.2	1	0.55							
	7.10	6.6	1	0.98							
7.11	2.5	0.6	1.2							0.77	
7.12	1.9	0.9	1						0.3	0.62	

324
321

				1	
	7.13	5.5	0.8	1.22	
	7.14	7.8	0.3	0.38	0.33
	7.15	4.5	0.08	0.18	0.28
	7.16	8.4	0.2	0.42	
	7.17	4.3	0.7	0.89	
	7.18	6.2	0.5	0.7	
	7.19	13		0.33	
	7.20	2.5	>10	0.11	
5	7.21	3.3	>10	0.46	
	7.22	28		0.48	
	7.23	1.4		0.25	
	7.24	5.1		0.09	
	7.25	13	0.2	0.73	
	7.25	2	>10	0.57	
	7.26	4.1		0.15	
	7.27	21	0.8	0.22	
	7.28	34	1	0.15	
	7.29	57	2	0.48	
	7.30	2.1		0.3	1
10	8.01	6.8	0.8	0.33	
	8.02	2.4	0.5	0.99	
	8.03	13	0.22	1	>10
	8.04	8	>10	1.1	
	9.01	22	0.38	1	0.8
	9.02	15	0.5	0.81	
	9.03	18	0.1	0.37	
	9.04	13	0.2	0.73	
	9.05	22	0.38	1.8	0.8
	9.06	23	3	0.4	0.3
	9.07	17	>10	0.28	
	10.01	39	1	0.44	
15	10.02	28	0.9	1.08	
	10.03	23	0.9	2.4	
	11.01	9	0.7	0.85	
	11.02	4.1	0.8	0.89	
	11.03	28	0.41	0.1	
	11.04	4.3	>10	3.2	
	12.01	2.5	0.09	0.4	0.2
	12.02	1.8		0.05	2
	12.03	2.3		0.25	
	12.04	1.1		0.14	
20	12.05	2.8			
	13.01	85		0.81	
	14.01	19	0.2	1.47	0.2
	14.02	180	2	1.1	8
	14.03	30	10	1.01	1
	14.04	18		0.84	
	14.05	37	>10	1	
	14.06	83	10	1.11	
	14.07	7.5	0.2	1.4	
	15.01	15	10	0.47	
	15.02	21	>10	0.88	
25	15.03	44	2	1.87	
	16.01	44	>10	4	

325
322

5	18.02	6	>10	0.6		
	18.03	21	3	>10		
	18.04	9.5	>10	0.92		
	18.05	11	3	7		
	18.06	28	0.9	>10		
	18.01	19	>10	1.29		
	19.01	<1	0.2	0.3	9	0.2
	19.02	1.8	0.13	0.38		1.41
	19.03	<1	0.3	0.09		0.91
	19.04	1.6	0.2	0.34		0.84
10	19.05	1.8	0.2	0.67	7	0.0
	19.06	5	1	0.7		0.47
	19.07	2.1	0.3	0.11		
	19.08	3.2	0.08	0.4	9	0.2
	19.09	1.3	0.17	0.39		0.13
	19.10	1.3	0.08	0.58		0.3
	19.11	38	>10	2		0.48
	19.12	9	>10	0.7		1.02
	19.13	2.5	0.3	1.1		0.63
	19.14	2.8	0.4	1.13		0.44
15	19.15	3.1	0.5	0.38		
	19.16	2.3	0.7	1.1		
	19.17	1	>10	0.17		
	19.18	7	0.13	0.87		
	19.19	5.7		0.4		
	19.20	1.8	0.08	0.07		0.23
	19.21	84	>10	1.71		
	19.22	3.4	0.12	0.51		
	19.23	8.4	0.7	0.71		
	19.24	1.8	0.05	0.12		
20	19.25	7.2	1	0.49		0.24
	19.26	6.1	0.1	0.3		
	19.27	1.5	0.3	0.4		
	19.28	4.8	0.1	0.12		0.3
	19.29	1.9				0.46
	19.30	<1	0.08	0.1		
	19.31	1.8	0.4	0.38		
	19.32	1.4	0.2	0.31		
	20.01	10	0.3	0.18	5	0.2
	20.02	9	0.12	0.17	5	0.7
25	20.03	42	0.4	2.5		0.52
	20.04	23	0.58	1.9		2.78
	20.05	6.8	0.87	1.46		
	20.06	5	0.38	0.14		49
	20.07	3	0.1	0.05		0.38
	20.08	6.8	0.17	0.05	9	0.2
	20.09	2	0.3	0.01		
	20.10	2	0.1	0.02		
	20.11	28	2	0.4		
	20.12	9.5				
	20.13	6.3		0.04		

225
323

5	20.14	33		0.32		
	20.15	14	0.4	0.87	0.3	
	20.16	7.5		0.08		
	20.17	2		0.14		
	20.18	15		0.81		
	20.19	28		0.21		
	20.20	3.1				0.1
	20.21	2	3	0.88		
	20.22	8	>10	0.18		
	20.23	30	0.49	3		
10	20.24	19	0.48	2		
	20.25	8.2	0.21	0.08		
	20.26	5.3	0.78	0.27		
	20.27	12	0.85	0.06		0.29
	20.28	9.2	0.17	0.08		0.42
	20.29	8.1	0.2	0.05		0.31
	20.30	7.8	0.3	0.08		0.67
	20.31	38		0.5		
	20.32	13		0.11		
	20.33	2.5		0.38		
15	20.34	13	1	0.12		
	20.35	8.7	0.09	0.09		0.15
	21.01	1	0.07	0.19		0.47
	21.02	8.5	0.33	>10		
	21.03	1.7	0.3	0.3		
	21.04	1.8	0.05	0.3		
	22.01	43	>10	>10		
	22.02	28	1	3		
	22.03	8.8	0.09	0.15		0.28
	23.01	3.4	0.8	0.2	3 0.8	0.53
20	23.02	1.5	0.2	0.4		0.8
	23.03	1.7	1	1.12		0.82
	23.04	1.2	0.9	1.07		0.8
	23.05	1.9	>10	0.59		
	23.06	18	1	0.57		
	23.07	2.1	3	0.84		
	23.08	8.7	0.3	0.49		
	23.09	2.1	0.2	0.28		
	24.01	3.8	0.11	0.44		0.05
	24.02	2.1	0.5	0.11		0.39
25	24.03	1	0.3	1.08		
	25.01	8.5	3	1		
	25.02	3	0.4	0.13		0.84
	26.01	4.4	0.05	0.35		0.29
	26.02	1.9	0.03	0.12	9 0.0	0.39
	26.03	1.4	0.1	0.13		0.23
	26.04	4.9	0.05	0.48	9 0.2	1.18
	26.05	2.1	0.09	0.23		1.5
	26.06	4.4	0.1	0.35		
	26.07	11	0.5	0.95		
25	26.08	2.9	0.01	0.18		
	26.09	2.3	0.04	0.22		
	26.10	2	0.01	0.14		

324

5	26.11	4.4	0.4	0.78	0.5	
	26.12	3.7	0.2	0.19		
	26.13	1.8	0.2	0.44		
	26.14	6		0.19		
	26.15	6.9	1.2	0.08		0.07
	26.16	9	0.32	2		
	26.17	17	0.3	0.1	6	0.2
	26.18	1.3	6	1.17		
	26.19	9.2	0.43	0.79		
	26.20	10	0.14	0.22	0.6	0.49
	26.21	1.1	0.1	0.49		
	26.22	<1	0.1	0.28		
	26.23	1.4	0.3	0.09	0.3	0.18
	26.24	1	0.5	0.48	0.8	
	26.25	<1	0.8	0.73	0.3	
	26.26	1.9	0.2	0.07		0.34
	26.27	4.8	0.8	1.49		
	26.28	2.1	0.5	1.52		
	26.29	<1	0.31	0.28		
	26.30	4.4	1	0.78		
10	26.31	2	0.3	0.16		
	26.32	1.6		0.05	0.6	
	26.33	4		0.06	0.2	
	26.34	7		0.1	0.2	
	26.35	4.5		0.05	0.3	
	26.36	1.9		0.07	0.0	
	26.37	<1				
	26.38	<1				
	26.39	3.1				
	27.01	14	0.06	0.47		
15	27.02	6.1	0.5	1.1		
	27.03	6.3	>10	0.66		
	27.04	11	0.1	0.27		
	27.05	6.2	0.04	0.3		
	27.06	1	0.06	0.31		
	27.07	5.5	2	0.57		
	27.08	9.3	0.6	0.75		
	27.09	4.2	0.5	0.36		
	28.01	12	0.3	0.46		0.3
	28.02	1.9	0.08	0.44		3.71
20	28.03	7.4	0.07	0.29		
	28.04	7.5	0.3	0.3		
	28.05	6.7	0.1	0.12		1.39
	28.06	17	0.6	0.66		
	28.07	47	3	>10		
	28.08	4.6	0.4	0.37		
	28.09	3.1	0.5	0.36		
	28.10	20	3	1.55		
	28.11	4.2	0.5	0.63		
	28.12	3.2	0.3	0.43		0.1
25	28.13	7.8	0.1	0.55	0.2	
	28.14	8	0.1	1.44		

325
325

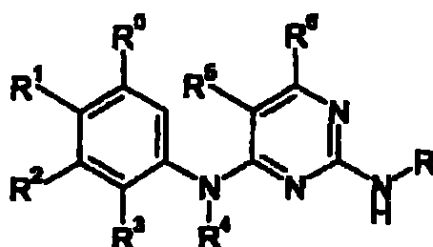
- 301 -

5	28.15	10	0.5	0.89	0.5	2.57
	28.16	11	0.11	1		
	28.17	16	0.16	1.9		
	28.18	9.1	>10	2.03		
	28.19	3.7	0.5	0.14		
	28.20	4.4	2	0.4		
	28.21	1.3	0.1	0.23		
	28.22	1.3	0.1	0.3		
	28.23	5.9	0.5	0.28		
	28.24	2.9	0.2	0.09		
10	28.25	3.9	0.04	0.13	0.5 1	0.09
	28.26	6.6	0.2	0.57		
	28.27	2.4	0.3	0.42		
	28.28	5.2	0.4	0.82		
	28.29	11	0.4	0.36		
	28.30	2.3	0.9	0.11		
	28.31	7.4	0.08	1.06		
	29.01	13	0.7	2.2		
	29.02	3.3	0.7	1.1		
	29.03	5.6	0.1	0.99		
	30.01	22	0.2	0.89	0.5 1	0.42
	30.02	12	0.2	0.47		
	30.03	19	0.5	0.58		
	30.04	25	0.3	0.99		
	30.05	8.5	2	0.29		
	30.06	16	1	1.03		
	30.07	8.8	0.5	0.47		
	31.01	30	>10	1.6		
	31.02	31	0.28	0.29		
	32.01	4.1	0.1	0.29		
	32.02	5.9	0.05	0.37		
	33.01	2.5	0.08	0.25		
	33.02	5.2	0.08	0.25		
	34.01	8	0.1	0.37		
	34.02	11	0.08	1.17		
	34.03	33	0.19	2.26		
	34.04	13	>10	1.22		
	34.05	51	0.36	5.1		
15	34.06	14	>10	3		
	34.07	27	>10	2.7		
	34.08	8.7	>10	1.9		
	35.01	6.6	>10	1.43		
	35.02	6.1	0.7	0.23		
	51.00	8.1	0.01	0.19		
	52.00	13	0.2	0.41		
			3			
20						
25						

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I

5



(I)

en donde

- R se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y
- 10 heterocicloalquilo C₃₋₁₀;
- cada uno de R⁰, R¹, R², y R³ independientemente es hidrógeno, alquilo C_{1-C₈}, alquenilo C_{2-C₈}, alquinilo C_{2-C₈}, cicloalquilo C_{3-C₈}, cicloalquilo C_{3-C₈}, alquilo C_{1-C₈}, arilo C_{6-C₁₀}, alquilo C_{1-C₈}, hidroxialquilo C_{1-C₈}, alcoxi C_{1-C₈}, alquilo C_{1-C₈}, amino alquilo C_{1-C₈},
- 15 haloalquilo C_{1-C₈}, arilo C_{6-C₁₀} sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir de 5 o 6 miembros comprendiendo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, hidroxil, alcoxi C_{1-C₈}, hidroxil, alcoxi C_{1-C₈}, alcoxi C_{1-C₈}, halo alcoxi C_{1-C₈}, aril C_{6-C₁₀}, alcoxi C_{1-C₈} sustituido o sin sustituir, heterociclioxi sustituido o
- 20 sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alcoxi C_{1-C₈}, amino sustituido o sin sustituir, alquiltio C_{1-C₈}, alquilsulfinilo C_{1-C₈}, alquilsulfonilo C_{1-C₈}, arilsulfonilo C_{6-C₁₀}, halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-C₈}, carbamoilo sustituido o sin sustituir, sulfamoilo sustituido o sin sustituir, ciano, nitró, -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃, -
- 25 S(O)₀₋₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)R₁₃ y -C(O)OR₁₃; en

donde R_{12} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R_{13} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_3-12 ;

o R^0 y R^1 , R^1 y R^2 , y/o R^2 y R^3 forman, junto con los átomos de carbono a los cuales se unen, un anillo carbocíclico o heterocíclico de

5 5 o 6 miembros comprendiendo 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada uno de R^5 y R^6 independientemente es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno,

10 carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_6 , carbamoilo sustituido o sin sustituir, ciano, o nitro;

R no se sustituye o se sustituye por R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R'_{10} ;

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , o R'_{10} es un sustituyente independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo

15 C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} , alquilo C_1-C_6 , hidrohalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , amino alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir de 5 o 6 miembros comprendiendo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

20 hidroxi, alcoxi C_1-C_6 , hidroxi alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo alcoxi C_1-C_6 , amino alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo C_6-C_{10} , alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, heterocicliloxi sustituido o sin sustituir, heterociclilo alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, heterociclilo alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, amino

25 sustituido o sin sustituir, alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 ,

- alquilsulfonilo C_1-C_8 , arilsulfonilo C_6-C_{10} , heterociclosulfonilo, halógeno, carboxi, alquilcarbonilo C_1-C_8 , alcóxicarbonilo C_1-C_8 , carbamoilo sustituido o sin sustituir, sulfamoilo sustituido o sin sustituir, ciano, nitro, $-S(O)_{0-2}NR_{12}R_{13}$, $-S(O)_{0-2}R_{12}$, $-C(O)R_{11}$, $-OXR_{11}$,
 5 $-NR_{12}XR_{11}$, $-NR_{12}XNR_{12}R_{13}$, $-OXNR_{12}R_{13}$, $-OXOR_{12}$ y $-XR_{11}$;
 o dos substituyentes adyacentes en R pueden formar junto con los átomos de carbono a los cuales se unen, un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o sin sustituir comprendiendo 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
 10 X es un enlace o alquileo C_{1-6} ; y
 R_{11} es independientemente seleccionado de arilo C_6-10 , heteroarilo C_6-10 , cicloalquilo C_3-12 y heterocicloalquilo C_3-10 ;
 y cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_{11} es opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente
 15 seleccionados de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{3-10} alquilo C_{0-4} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , $-C(O)R_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-XNR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}XNR_{12}R_{13}$ y $-NR_{12}C(O)R_{13}$; en donde X es un enlace o alquileo C_{1-6} ; R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;
 20 y sales de los mismos en el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de quinasa tirosina de quinasa de linfoma anaplástico (ALK).

2. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1, en donde
 25 R^0 o R^2 independientemente es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo,

347
329

metilo, etilo o isopropilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo
o hidroxibutilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₅-
C₁₀ substituido o sin substituir, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo,
heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir
5 comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por
ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi
C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, halo alcoxi C₁-C₈, por
ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₅-C₁₀, por ejemplo, fenoxi,
heterocicliloxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-
10 piperidiloxi, heterociclilo C₁-C₈ alcoxi substituido o sin substituir, por
ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi,
amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino,
dimetilamino o acetilamino, alquilsulfonilo C₁-C₈, por ejemplo,
metilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carbamoilo
15 substituido o sin substituir, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo,
piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonil o
morfolinocarbonilo, sulfamoilo substituido o sin substituir, por
ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo;
preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino o 1-metil-4-
20 piperidiloxi, $-S(O)_{0-2}NR_{12}R_{13}$, $-S(O)_{0-2}R_{13}$, $-NR_{12}S(O)_{0-2}R_{13}$, $-$
 $C(O)NR_{12}R_{13}$, y $-C(O)OR_{13}$ en particular hidrógeno;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo,
hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo,
haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₅-C₁₀ substituido
25 o sin substituir, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 o

6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, halo alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₆-C₁₀ por ejemplo, fenoxi, heterocicliloxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo alcoxi C₁-C₈ substituido o sin substituir, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, alquilsulfonilo C₁-C₈, por ejemplo, metilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carbamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonil o morfolinocarbonilo, sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamollo, metilsulfamoil o dimetilsulfamoil; preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, 1-metil-4-piperidiniloxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, en particular hidrógeno;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo o etilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, 2-pirrolidonilo o S,S-dioxoisotiazolidinilo, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, amino substituido, por ejemplo, acetilamino, acetil-metil-amino, benzoilamino, metilsulfonilamino o fenilsulfonilamino, alquilsulfonilo

- C₁-C₈, por ejemplo, metilsulfonilo, propil-sulfonilo, ciclohexil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, arilsulfonilo C₆-C₁₀, por ejemplo, fenilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carboxi, carbamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etil-amino-
- 5 carbonilo o dimetilcarbamoilo, sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo, isopropilsulfamoilo, isobutilsulfamoilo, ciclopropilmetil-sulfamoilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo o morfolinosulfonil dimetil-sulfamoilo, etil-sulfamoilo, 1-etil-propil-sulfamoilo, ciclopentil-
- 10 sulfamoilo, ciclobutil-sulfamoilo; preferentemente sulfamoilo, metilsulfamoilo o propilsulfamoilo;
- cada par de substituyentes adyacentes R⁰ y R¹, o R¹ y R², o R² y R³ son -CH₂-NH-CO-, -CH₂-CH₂-NH-CO-, -CH₂-CO-NH-, -CH₂-CH₂-CO-NH-, -CH₂-NH-SO₂-, -CH₂-CH₂-NH-SO₂-, -CH₂-SO₂-NH-, -CH₂-CH₂-
- 15 SO₂-NH-, -CH₂-CH₂-SO₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO₂-, -O-CH₂-O-, o -O-CF₂-O-, y tales pares en donde hidrógeno en NH se reemplaza por alquilo C₁-C₈; preferentemente el par de substituyentes adyacentes R⁰ y R¹, o R¹ y R² siendo -O-CH₂-O-, y el par de substituyentes adyacentes R² y R³ siendo -CH₂-NH-CO- o -CH₂-NH-SO₂-.
- 20 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo; preferentemente hidrógeno;
- R⁵ es hidrógeno; alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo o etilo, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, ciano o nitro; preferentemente hidrógeno, metilo, etilo,
- 25 cloro, bromo, trifluorometil o nitro; en particular cloro o bromo;

R⁶ es hidrógeno;

cada uno de R⁷ y R⁸ independientemente es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, alquilocarbonilo C₁-C₈, por ejemplo metilcarbonilo, aminoalcoxi, por ejemplo dietilaminoetoxi, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o sin sustituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, halo alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₆-C₁₀, por ejemplo, fenoxi, heterocicliloxi sustituido o sin sustituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo alcoxi C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, por ejemplo, 2-(1-imidazolil) etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino sustituido o sin sustituir, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, alquilsulfonilo C₁-C₈, por ejemplo, metilsulfonilo, heterociclosulfonilo, por ejemplo piperazinilsulfonilo, heterociclocarbonilo, por ejemplo, metilpiperazinilcarbonilo, clano, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carbamoilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, sulfamoilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo; preferentemente hidrógeno, metilo, isopropilo, trifluorometilo, fenilo, metoxifenilo, piperidino,

346
333

- piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, isopropoxi, fenoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, dimetilamino, fluoro, morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo o ciclohexilcarbamoilo;
- 5 R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, hidroxialquilo C₁-C₈, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₆-C₁₀, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos
- 10 seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, heterocicliloalquilo, por ejemplo, metilpiperazinoetilo, heterociclilocarbonilo, por ejemplo, piperazinocarbonilo, heterociclilo alquiloamino C₁-C₈, por ejemplo, piridiletil(metil)amino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o
- 15 isopropoxi, haloalcoxi C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₆-C₁₀, por ejemplo, fenoxi, heterocicliloxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo alcoxi C₁-C₈ substituido o sin substituir, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo,
- 20 metilamino o dimetilamino, alquilamino C₁-C₈-alquilamino C₁-C₈, por ejemplo, dimetilamino-propilamino, alquilsulfonilo C₁-C₈, por ejemplo, metilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carbamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o
- 25 morfolinocarbonilo, sulfamoilo substituido o sin substituir, por

ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamollo, ciano, o nitro; preferentemente hidrógeno, metilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, 1-metil-4-piperidiloxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-(N-
5 metilpiperazino)-propoxi, metilamino, fluoro, cloro, sulfamollo o nitro; R^{10} es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o butilo, hidroxil, ciano, hidroxialquilo C_1-C_8 , por ejemplo, hidroxietilo o hidroxibutilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi o etoxi, cicloalquiloalcoxi, ariloxi, haloalcoxi
10 C_1-C_8 , heterocililoalcoxi substituido o sin substituir C_1-C_8 , por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino o dimetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro; carboxi, carbamoilo, o sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo;
15 preferentemente metilo, butilo, metoxi, etoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, metilamino, dimetilamino o fluoro; y
cada par de substituyentes adyacentes R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 o R^9 y R^{10} , son -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂C(CH₃)₂O-, -
20 CH=C(CH₃)O-, -OCH₂CH₂O-, -(Morfolinopropil) N-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH₂-O-, o -O-CF₂-O-; preferentemente el par de substituyentes adyacentes R^7 y R^8 o R^8 y R^9 siendo -O-CH₂-O- o el par de substituyentes adyacentes R^9 y R^{10} siendo -NH-CH=CH-, -CH=N-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -O-CF₂-O-.

25 3. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo a

la reivindicación 1 o 2, en donde

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R'^{10} son etoxi, etilo, propilo, metilo, t-butilo, trifluorometilo, nitrilo, ciclobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metoxi, isobutiloxi, t-butiloxi, isopropiloxi, metil-amino-carbonilo, ciclopropil-
5 metoxi, dimetilamino-propil-amino, metoxi-etoxi, $-XR_{11}$, $-C(O)R_{11}$ y $-OXR_{11}$; en donde X es un enlace, metileno o etileno; R_{11} se selecciona de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, azepanil y 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilo; en donde R_{11} es opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de
10 metilo, isopropilo, acetilo, acetil-metil-amino, 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino, etil-metil-amino-etoxi, dietil-amino-etoxi, amino-carbonilo, etilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con metilo o etilo, morfolino, dimetilamino, dimetilamino-propil-amino, metil-amino y etil-amino.

15 4. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación , en donde

R^9 o R^2 independientemente es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C_1-C_6 , por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido o sin
20 substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C_1-C_6 , por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, heterocicliloxi sustituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin substituir, por ejemplo, 2-
25 (1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino

substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro; preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino o 1-metil-4-piperidiloxi, en particular hidrógeno;

- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, heterociclioxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, substituido o sin substituir heterociclilo alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro; preferentemente hidrógeno, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, 1-metil-4-piperidiniloxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, en particular hidrógeno;

- R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo o etilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, 2-pirrolidonilo o S,S-dioxoisotiazolidinilo, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi, amino substituido, por ejemplo, acetilamino, acetil-metil-amino, benzollamino, metilsulfonilamino o fenilsulfonilamino, alquilsulfonilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilsulfonilo, arilsulfonilo C_6-C_{10} , por ejemplo,

- fenilsulfonilo, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carboxi, carbamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, carbamoilo, metilcarbamoilo o dimetilcarbamoilo, sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo,
- 5 isopropilsulfamoilo, isobutilsulfamoilo, ciclopropilmetil-sulfamoilo, 2,2, 2-trifluoroetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo o morfolinosulfonilo; preferentemente sulfamoilo, metilsulfamoilo o propilsulfamoilo;
- cada par de substituyentes adyacentes R^0 y R^1 , o R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 son $-CH_2-NH-CO-$, $-CH_2-NH-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-O-CH_2-O-$, o $-O-$
- 10 CF_2-O- , y tales pares en donde hidrógeno en NH se reemplaza por alquilo C_1-C_8 ; preferentemente el par de substituyentes adyacentes R^0 y R^1 , o R^1 y R^2 siendo $-O-CH_2-O-$, y el par de substituyentes adyacentes R^2 y R^3 siendo $-CH_2-NH-CO-$ o $-CH_2-NH-SO_2-$.
- R^4 es hidrógeno;
- 15 R^5 es hidrógeno, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, o nitro; preferentemente hidrógeno, cloro, bromo, trifluorometilo o nitro; en particular cloro o bromo;
- R^6 es hidrógeno;
- cada uno de R^7 y R^8 independientemente es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C_1-C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, arilo C_5-C_{10} substituido o sin substituir, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino,
- 20 alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, heterociclilloxi

33

substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo alcoxi C₁-C₈, substituido o sin substituir, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-morfolinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino, dimetilamino o acetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, carbamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, ciclohexilcarbamoilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo; preferentemente hidrógeno, metilo, isopropilo, trifluorometilo, fenilo, o-, m-o p-metoxifenilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, isopropoxi, fenoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, dimetilamino, fluoro, morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo o ciclohexilcarbamoilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, haloalquilo C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₆-C₁₀, por ejemplo, fenilo o metoxifenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros substituido o sin substituir comprendiendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, morfolino, piperidino, piperazino o N-metilpiperazino, alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, metoxi, etoxi o isopropoxi, halo alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, trifluorometoxi, ariloxi C₆-C₁₀, por ejemplo, fenoxi, heterociclilloxi substituido o sin substituir, por ejemplo, 1-metil-4-piperidiloxi, heterociclilo alcoxi C₁-C₈, substituido o sin substituir, por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, 3-

28
33

morfollinopropoxi o 2-morfolinoetoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino o dimetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro, sulfamoilo substituido o sin substituir, por ejemplo, sulfamolio, metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo, o nitro;

5 preferentemente hidrógeno, metilo, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino, morfolino, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, 1-metil-4-piperidiloxi, 3-morfolinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-(N-metilpiperazino)-propoxi, metilamino, fluoro, cloro, sulfamoilo o nitro; R^{10} es alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, metilo, etilo o butilo, haloalquilo C_1-

10 C_8 , por ejemplo, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, metoxi o etoxi, substituido o sin substituir heterociclilo alcoxi C_1-C_8 , por ejemplo, 2-(1-imidazolil)etoxi, amino substituido o sin substituir, por ejemplo, metilamino o dimetilamino, halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro; preferentemente metilo, butilo, metoxi, etoxi, 2-(1-

15 imidazolil)etoxi, metilamino, dimetilamino o fluoro; y cada par de substituyentes adyacentes R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 o R^9 y R^{10} , son $-NH-CH=CH-$, $-CH=CH-NH-$, $-NH-N=CH-$, $-CH=N-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, o $-O-CF_2-O-$; preferentemente el par de substituyentes adyacentes R^7 y R^8 o R^8 y R^9 siendo $-O-CH_2-$

20 $O-$ o el par de substituyentes adyacentes R^9 y R^{10} siendo $-NH-CH=CH-$, $-CH=N-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-O-CF_2-O-$.

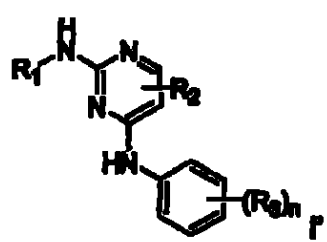
5. ¹ Uso de un compuesto de la fórmula I en donde el compuesto se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1 a 53.

6. ¹ Un compuesto de la fórmula I' con la condición de

25 que no incluye ninguno de los compuestos de los ejemplos 1 a 52

inclusivos.

5



en los cuales:

n' se selecciona de 1, 2 y 3;

R'_1 , se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-12} y
10 heterocicloalquilo C_3-C_{10} ;

en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo
de R'_1 , es opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales
independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi-
alquilo C_{1-6} -substituido, halo-alquilo C_{1-6} -substituido, halo- alcoxi C_{1-6} -
15 substituido, $-C(O)NR'_5R'_6$, $-S(O)_{0-2}NR'_5R'_6$, $-S(O)_{0-2}R'_5$, $-C(O)R'_4$, -
 OXR'_4 , $-NR'_5XNR'_5R'_6$, $-OXNR'_5R'_6$, $-OXOR'_5$ y $-XR'_4$;

en donde X' es un enlace o alquileno C_{1-6} ; R'_5 se selecciona de
hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; R'_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y
cicloalquilo C_{3-2} alquilo C_{1-4} ; y R'_4 es independientemente
20 seleccionados de arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-12} y
heterocicloalquilo C_{3-10} ;

y cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R'_4
es opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente
seleccionados de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{0-4}
25 opcionalmente substituido con alquilo C_{1-6} , $-C(O)NR'_5R'_6$, $-XNR'_5R'_6$, -

358
341

$\text{NR}'_5\text{XNR}'_6\text{R}'_6$ y $-\text{NR}'_6\text{C}(\text{O})\text{R}'_6$; en donde X es un enlace o alquileo C_{1-6} ; R'_6 y R'_6 son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R'_2 se selecciona de hidrógeno y halo, ciano, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo

5 C_{1-6} -substituido;

R'_3 se selecciona de halo, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}'_5\text{R}'_6$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}'_6$, $-\text{NR}'_6\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}'_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'_5\text{R}'_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'_6$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'_6$; en donde R'_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R'_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-12} ;

10 y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, isómeros y profármacos de los mismos.

7. Un compuesto de la fórmula I' de acuerdo con la reivindicación 6 en el cual:

n' se selecciona de 1 y 2;

15 R'_1 se selecciona de arilo C_6-10 y heteroarilo C_{5-10} ; en donde cualquier arilo o heteroaril de R'_1 es opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'_5\text{R}'_6$, $-\text{OX}'\text{R}'_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_6\text{X}'\text{NR}'_5\text{R}'_6$, $-\text{OX}'\text{NR}'_5\text{R}'_6$, $-\text{OX}'\text{OR}'_5$ y $-\text{X}'\text{R}'_4$; en donde X' es un enlace o alquileo C_{1-6} ; R'_6 se
20 selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; R'_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-12} -alquilo C_{1-4} ; y R'_4 es heterocicloalquilo C_{3-10} opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} -substituido, heterocicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{0-4} opcionalmente
25 substituido con alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'_5\text{R}'_6$, $-\text{X}'\text{NR}'_5\text{R}'_6$, $-\text{NR}'_6\text{X}'\text{NR}'_5\text{R}'_6$ y

$-NR'_5C(O)R'_6$; en donde X' es un enlace o alquileo C_{1-6} ; R'_5 y R'_6 son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R'_2 se selecciona de hidrógeno y halo;

R'_3 se selecciona de halo, $-S(O)_{0-2}NR'_5R'_6$, $-S(O)_{0-2}R'_6$, $-NR'_6S(O)_{0-2}R'_6$, $-C(O)NR'_5R'_6$ y $-C(O)OR'_6$; en donde R'_5 se selecciona de

5 $2R'_6$, $-C(O)NR'_5R'_6$ y $-C(O)OR'_6$; en donde R'_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R'_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-12} .

8. Un compuesto de la fórmula I' de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 en donde R'_1 se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazolilo y pirimidinilo; en donde cualquier arilo o heteroarilo de R'_1 es opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de etoxi, etilo, propilo, metilo, t-butilo, trifluorometilo, nitrilo, ciclobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metoxi, isobutiloxi, t-butiloxi, isopropiloxi, metil-amino-carbonilo, ciclopropil-metoxi, dimetilamino-propil-amino, metoxi-etoxi, $-X'R'_4$, $-C(O)R'_4$ y $-OX'R'_4$; en donde X' es un enlace, metileno o etileno; R'_4 se selecciona de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, azepanilo y 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilo; en donde R'_4 es opcionalmente substituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, isopropilo, acetilo, acetil-metil-amino, 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino, etil-metil-amino-etoxi, dietil-amino-etoxi, amino-carbonilo, etilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-metilo, piperidinilo opcionalmente substituido con metilo o etilo, morfolino, dimetilamino, dimetilamino-propil-amino, metil-amino y etil-amino.

25 9. Un compuesto de la fórmula I' de acuerdo con la

reivindicación 6, 7 u 8 en la cual R₂ se selecciona de hidrógeno y halo; y R₃ se selecciona de halo, dimetil-sulfamoilo, isobutil-sulfamoilo, metil-sulfamoilo, etil-sulfamoilo, propil-sulfonilo, etil-amino-carbonilo, 1-etil-propil-sulfamoilo, ciclopentil-sulfamoilo, isopropil-sulfamoilo, ciclohexil-sulfonilo, ciclopropil-metil-sulfamoilo, ciclobutil-sulfamoilo, isopropil-sulfonilo.

10. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado porque el compuesto es un compuesto del ejemplo 53.

10 11. Una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, como ingrediente activo junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

12. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades neoplásicas y desórdenes del sistema inmune.

13. Una combinación comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva, una cantidad según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y una o más sustancias de fármaco adicionales, dicha sustancia de fármaco adicional siendo útil en el tratamiento de enfermedades neoplásicas o desórdenes del sistema inmune.

14. Un método para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y desórdenes del sistema inmune en un sujeto en

necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición farmacéutica comprendiendo el mismo.

15. Uso de un compuesto según cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de FAK y/o ALK y/o ZAP-70 y/o IGF-IR.

16. El uso según la reivindicación 15, caracterizado
10 porque la enfermedad a tratarse se selecciona de enfermedad proliferativa.

17. El uso según la reivindicación 16, caracterizado
 porque la enfermedad proliferativa a tratarse se selecciona de un tumor de, tumores de mama, renal, prostático, colorectal, tiroides,
15 ovárico, pancreático, neuronal, pulmonar, uterino y gastrointestinal, así como también osteosarcomas y melanomas.

18. El uso según la reivindicación 15, caracterizado
 porque la enfermedad a tratarse es una enfermedad inmune.

19. Uso de un compuesto según cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de desorden inflamatorio y/o inmune.

20. Uso según la reivindicación 19, caracterizado
 porque el desorden inflamatorio y/o inmune se selecciona de rechazo
25 de trasplante, desórdenes de alergia y autoinmunes mediados por

células inmunes incluyendo linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, células germinales y eosinófilos.

21. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizado porque el compuesto es 2-[5-Bromo-2-(2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida o 5-Cloro-N²-(2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil)-N⁴-(2-(propano-2-sulfonil)-fenil)-pirimidina-2,4-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. El uso según cualquiera de las reivindicación 14 a 19, caracterizado porque el compuesto se selecciona de 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida, N²-(4-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-metoxi-fenil)-5-cloro-N⁴-(2-(propano-1-sulfonil)-fenil)-pirimidina-2,4-diamina y 2-[5-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-bencenosulfonamida, o 5-Cloro-N²-(2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil)-N⁴-(2-(propano-2-sulfonil)-fenil)-pirimidina-2,4-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 2004 / 009099

International Application No.

13 AUG 2004

(13.08.04)

International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference

(if desired) (12 characters maximum) ON/4 -329108/P2+P

Box No. I TITLE OF INVENTION

Pyrimidine Derivatives

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.

+41 61 324 11 11

Facsimile No.

+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☒ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only☐ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

AT

State (that is, country) of residence:

AT

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☒ the States indicated in the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+41 61 324 11 11

Facsimile No.

+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box when no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

387

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) IRM LLC Sophia House 48 Church Street Hamilton HM XL BM	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: BM	State (that is, country) of residence: BM
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) GARCIA-ECHEVERRIA, Carlos Engelgasse 126 4052 Basel CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) KANAZAWA, Takanori 27-8-203, Higashi-arai Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0033 JP	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: JP	State (that is, country) of residence: JP
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) KAWAHARA, Eiiji 4-20, Inarimae Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0061 JP	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: JP	State (that is, country) of residence: JP
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

345

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

MASUYA, Keiichi
1-2-1 Tsukuho
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 300-3257
JP

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

MATSUURA, Naoko
2-4-1-507, Amakubo
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0005
JP

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

MIYAKE, Takahiro
2-4-1-102, Amakubo
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0005
JP

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

OHMORI, Osamu
2-4-6-406, Sengen
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0047
JP

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

281
349

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) UMEMURA, Ichiro 2-3-7-406, Ninomiya Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051 JP	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: JP	State (that is, country) of residence: JP
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) STEENSMA, Ruo 6509 Avenida Manana La Jolla, CA 92037 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CN	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) CHOPIUK, Greg 10994 West Ocean Air Drive No. 387 San Diego, CA 92130 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CA	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) JIANG, Jiqing 5225 Fiore Terrace No. D104 San Diego, CA 92122 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CN	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

262
350

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> WAN, Yongqin 7552 Charmant Drive, No. 1622 San Diego, CA 92122 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CN	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> DING, Qiang 8465 Regents Road No 264 San Diego, CA 92122 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CN	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> ZHANG, Qiong 8148 Genesee Ave., No. 106 San Diego, CA 92122 US, ~~[USA, citizen of China]~~	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CN	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> GRAY, Nathanael Schiander 5652 Lamas Street San Diego CA 92122 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

303
351

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.**Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)*KARANEWSKY, Donald
1797 Continental Lane
Escondido, CA 92029
US

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☐ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☐ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☐ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(f) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)
 - (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be). Indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.
 - (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be). Indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).*
3. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).*

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 15 August 2003 (15.08.03)	0319227.5	GB		
item (2) 24 September 2003 (24.09.03)	0322370.8	GB		
item (3)				

- ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

- ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

366
354

Box No. IX CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) In paper form, the following number of sheets:

request (including declaration sheets) : 9

description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 265

claims : 12

abstract : 1

drawings : 0

Sub-total number of sheets : 287

sequence listing : :

tables related thereto : :

(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)

Total number of sheets : 287

(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))(i) ☐ sequence listing(ii) ☐ tables related thereto(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))(i) ☐ sequence listing(ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the

☐ sequence listing:☐ tables related thereto:

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

1. ☒ fee calculation sheet : 12. ☐ original separate power of attorney : 13. ☐ original general power of attorney : :4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 46171 : 25. ☐ statement explaining lack of signature : :6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) + (2) : 27. ☐ translation of international application into (language): : :8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : :9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : :(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : :10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : :(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : :11. ☐ other (specify): : :

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

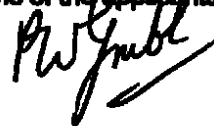
Language of filing of the international application:

English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants, the representative



11.08.2004

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

(13.08.04) 13 AUG 2004

3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:

4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):

5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /

6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

2. Drawings:

☐ received:☐ not received:

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 February 2005 (24.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/016894 A1

(51) International Patent Classification: C07D 239/48,
405/12, 403/12, 401/12, 401/14, A61K 31/505, 35/00,
A61P 37/00, 29/00, C07D 401/14, 405/14

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/009099

(22) International Filing Date: 13 August 2004 (13.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0319227.5 15 August 2003 (15.08.2003) GB
0322370.8 24 September 2003 (24.09.2003) GB

Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051 (JP). STEENSMA, Rino [CN/US]; 6509 Avenida Manana, La Jolla, CA 92037 (US). CHOPINUK, Greg [CA/US]; 10994 West Ocean Air Drive No.387, San Diego, CA 92130 (US). JIANG, Jiqing [CN/US]; 5225 Flors Terrace No.D104, San Diego, CA 92122 (US). WAN, Yongqin [CN/US]; 7552 Charming Drive, No.1622, San Diego, CA 92122 (US). DING, Qiang [CN/US]; 8465 Regent Road No 264, San Diego, CA 92122 (US). ZHANG, Qiong [CN/US]; 8148 Genesee Ave., No.106, San Diego, CA 92122 (US). GRAY, Nathanael, Schlender [US/US]; 5652 Lamas Street, San Diego, CA 92122 (US). KARANEWSKY, Donald [US/US]; 1797 Continental Lane, Escondido, CA 92029 (US).

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(71) Applicant (for all designated States except US): IRM LLC; Sofia House, 48 Church Street, Hamilton HM XL (BM).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GARCIA-ECHEVERRIA, Carlos [ES/CH]; Ringelgasse 126, CH-4052 Basel (CH). KANAZAWA, Takao [JP/JP]; 27-8-203, Higashi-ara, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0033 (JP). KAWAHARA, Eiji [JP/JP]; 4-20, Inadomachi, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0061 (JP). MASUYA, Keiichi [JP/JP]; 1-2-1 Tsukuba, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 300-3257 (JP). MATSUURA, Naoko [JP/JP]; 2-4-1-507, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0005 (JP). MIYAKE, Takahiro [JP/JP]; 2-4-1-102, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0005 (JP). OHMORI, Osamu [JP/JP]; 2-4-6-406, Sengen, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0047 (JP). UMEMURA, Ichiro [JP/JP]; 2-3-7-406, Ninomiya,

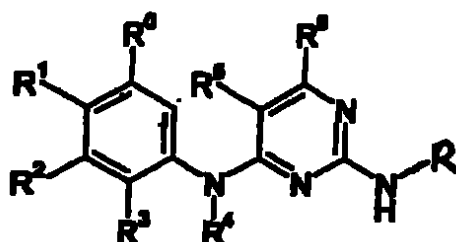
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 2, 4-PYRIMIDINEDIAMINES USEFUL IN THE TREATMENT OF NEOPLASTIC DISEASES, INFLAMMATORY AND IMMUNE SYSTEM DISORDERS



(I)

(57) Abstract: Novel pyrimidine derivatives of formula (I) wherein R is selected from C₁₋₁₀ aryl, C₃₋₁₀ heteroaryl, C₃₋₁₂ cycloalkyl and C₃₋₁₀ heterocycloalkyl; R⁶, R⁸ as described herein; and their use for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease which responds to inhibition of FAK and/or ALK and/or ZAP-70 and/or IGF-1R.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/009099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/48 C07D405/12 C07D403/12 C07D401/12 C07D401/14
A61K31/506 A61K35/00 A61P37/00 A61P29/00 C07D401/14
C07D405/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/018021 A1 (ANGEN INC., USA) 6 March 2003 (2003-03-06) page 186, line 15 - page 189, line 8; examples 66,67,70,72,74,76,79,81,83,97,105,107,109, 116	11-20
X	EP 1 054 004 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 22 November 2000 (2000-11-22) table 5, Ex.2,8,34,35,37,39,40. tables 7 and 9 page 12, line 45, paragraph 56; claims 1,7 -/-	11-14, 19,20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 2004

Date of mailing of the international search report

22/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 18 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009099

357

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GHOSH D: "2,4-BIS(ARYLAMINO)-6-METHYL PYRIMIDINES AS ANTIMICROBIAL AGENTS" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 58, no. 5, May 1981 (1981-05), pages 512-513, XP000918018 ISSN: 0019-4522 table I; compound V	6,11
X	WO 01/60816 A1 (AMGEN INC., USA) 23 August 2001 (2001-08-23) page 18, line 22 - line 30; claims 1,19-24; examples 37,42-44,54,56-60	1-22
X	WO 00/39101 A (BREAU LT GLORIA ANNE ; PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENCA UK LTD () 6 July 2000 (2000-07-06) page 2, line 1 - line 9; claims 1,12-14; examples 191,192,196,199-203,213,218,219	6-20
X	WO 97/19065 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD ; DAVIS PETER DAVID (GB); MOFFAT DAVID FESTU) 29 May 1997 (1997-05-29) page 1, line 35 - page 2, line 4; claim 1; example 125	6-20
A	WO 01/65655 A (HYDE DOUGLAS) 7 September 2001 (2001-09-07) page 2, line 1 - line 9; claim 1	6-22
X	WO 01/64656 A1 (ASTRAZENCA AB, SWED.; ASTRAZENCA UK LTD.) 7 September 2001 (2001-09-07) claims 1,14; example 29	6-20
X	WO 00/12485 A1 (ZENECA LIMITED, UK) 9 March 2000 (2000-03-09) page 1, line 30 - page 2, line 7; claims 1,10; examples 6,9-11,106	11-20
X	WO 03/030909 A1 (BAYER CORPORATION, USA) 17 April 2003 (2003-04-17) examples	11-14, 19,20
X	WO 03/063794 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC., USA) 7 August 2003 (2003-08-07) examples 7.3; claims 1,47,52,57-62	11-14, 19,20
X	WO 99/50250 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELG.; ET AL.) 7 October 1999 (1999-10-07) claim 1; tables 5,6	11-14, 19,20
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/009099

370
358

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/066601 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, USA) 14 August 2003 (2003-08-14) claims 1,23,27,28; example 48	11-14, 19,20
X	EP 1 184 376 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 6 March 2002 (2002-03-06) page 9, lines 50-58; claim 1; table 10	11-14, 19,20
P,X	WO 03/078404 A1 (NOVARTIS A.-G., SWITZ.; NOVARTIS PHARMA G.M.B.H.) 25 September 2003 (2003-09-25) claims 1,4-10; examples 2,7,10-12,16,30,51,236	6-20
P,X	WO 2004/002964 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 8 January 2004 (2004-01-08) examples 79-86,167,168; tables 4,17-20	11-14, 19,20
P,X	WO 03/095448 A (CHEN JIANQING ; LIU DONGLEI (US); WOOD JILL E (US); CHEN YUANMEI (US);) 20 November 2003 (2003-11-20) claim 6; tables 1,2	11-14, 19,20
E	WO 2004/074244 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, USA) 2 September 2004 (2004-09-02) the whole document	6-14,19, 22
E	WO 2004/080980 A1 (NOVARTIS A.-G., SWITZ.; NOVARTIS PHARMA G.M.B.H.) 23 September 2004 (2004-09-23) the whole document	6-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/009099

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 14 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009099

822
360

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03018021	A1	06-03-2003	US 2004063705 A1 01-04-2004 CA 2457838 A1 06-03-2003 EP 1427421 A1 16-06-2004
EP 1054004	A	22-11-2000	AU 1507199 A 05-07-1999 EP 1054004 A1 22-11-2000 US 6432963 B1 13-08-2002 WO 9931073 A1 24-06-1999
WO 0160816	A1	23-08-2001	AU 3704101 A 27-08-2001 CA 2400447 A1 23-08-2001 CN 1429222 T 09-07-2003 EP 1257546 A1 20-11-2002 HU 0301117 A2 29-12-2003 JP 2003532635 T 05-11-2003 US 2003199534 A1 23-10-2003 US 2002052386 A1 02-05-2002 ZA 200206386 A 26-11-2003
WO 0039101	A	06-07-2000	AT 277020 T 15-10-2004 AU 763091 B2 10-07-2003 AU 1874300 A 31-07-2000 BR 9916590 A 23-10-2001 CA 2352896 A1 06-07-2000 CN 1335838 T 13-02-2002 DE 69920509 D1 28-10-2004 EP 1140860 A1 10-10-2001 WO 0039101 A1 06-07-2000 JP 2002533446 T 08-10-2002 NO 20013038 A 22-08-2001 NZ 512118 A 29-08-2003 US 6593326 B1 15-07-2003 ZA 200104413 A 29-08-2002
WO 9719065	A	29-05-1997	AU 7631496 A 11-06-1997 DE 69627179 D1 08-05-2003 DE 69627179 T2 29-01-2004 EP 0862560 A1 09-09-1998 ES 2195020 T3 01-12-2003 WO 9719065 A1 29-05-1997 US 6235746 B1 22-05-2001 US 5958935 A 28-09-1999
WO 0165655	A	07-09-2001	US 6376770 B1 23-04-2002 AU 3354901 A 12-09-2001 WO 0165655 A2 07-09-2001 CA 2401436 A1 07-09-2001 EP 1260006 A2 27-11-2002 EP 1376800 A1 02-01-2004 US 2003124905 A1 03-07-2003
WO 0164656	A1	07-09-2001	AU 3397901 A 12-09-2001 BR 0108879 A 29-04-2003 CA 2398887 A1 07-09-2001 CN 1416423 T 07-05-2003 EP 1278735 A1 29-01-2003 JP 2003525279 T 26-08-2003 MX PA02007581 A 13-12-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009099

83
361

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0164656	A1	NO 20024126 A	29-08-2002
		NZ 520502 A	28-05-2004
		US 2003181474 A1	25-09-2003
		ZA 200206192 A	26-11-2003
WO 0012485	A1 09-03-2000	AU 5438299 A	21-03-2000
		EP 1107957 A1	20-06-2001
		JP 2002523497 T	30-07-2002
WO 03030909	A1 17-04-2003	NONE	
WO 03063794	A2 07-08-2003	CA 2474277 A1	07-08-2003
		EP 1471915 A2	03-11-2004
		US 2004029902 A1	12-02-2004
		EP 1468510 A2	20-10-2004
		EP 1468511 A2	20-10-2004
		EP 1467646 A1	20-10-2004
		WO 03063333 A1	31-07-2003
		WO 03061449 A1	31-07-2003
		WO 03063390 A2	31-07-2003
		WO 03063391 A2	31-07-2003
		US 2003137264 A1	24-07-2003
		US 2003137263 A1	24-07-2003
		US 2003142982 A1	31-07-2003
		US 2003170033 A1	11-09-2003
		WO 2004014382 A1	19-02-2004
WO 9950250	A1 07-10-1999	AT 232521 T	15-02-2003
		AU 751573 B2	22-08-2002
		AU 3599699 A	18-10-1999
		BG 104738 A	30-04-2001
		BR 9909191 A	05-12-2000
		CA 2324919 A1	07-10-1999
		CN 1295564 T	16-05-2001
		DE 69905306 D1	20-03-2003
		DE 69905306 T2	27-11-2003
		DK 945443 T3	02-06-2003
		EA 2973 B1	26-12-2002
		EE 200000532 A	15-02-2002
		EP 1245567 A1	02-10-2002
		EP 0945443 A1	29-09-1999
		ES 2193660 T3	01-11-2003
		HR 20000620 A1	30-06-2001
		HU 0101204 A2	28-10-2001
		ID 26291 A	14-12-2000
		JP 3507917 B2	15-03-2004
		JP 2002509920 T	02-04-2002
		NO 20004810 A	26-09-2000
		NZ 506679 A	26-11-2002
		OA 11492 A	06-05-2004
		PL 343196 A1	30-07-2001
		PT 945443 T	30-06-2003
		SI 945443 T1	31-08-2003
		SK 14062000 A3	11-06-2001
		TR 200002760 T2	21-12-2000
		TW 531534 B	11-05-2003
		US 2003083317 A1	01-05-2003
		US 6197779 B1	06-03-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/009099

3A
352

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9950250	A1	US 2001011094 A1 EP 0945442 A1 ZA 200006044 A	02-08-2001 29-09-1999 26-10-2001
WO 03066601	A1	14-08-2003 CA 2476281 A1 EP 1472233 A1	14-08-2003 03-11-2004
EP 1184376	A	06-03-2002 AU 5107900 A EP 1184376 A1 US 6797706 B1 WO 0075113 A1 JP 2001055378 A	28-12-2000 06-03-2002 28-09-2004 14-12-2000 27-02-2001
WO 03078404	A1	25-09-2003 NONE	
WO 2004002964	A1	08-01-2004 NONE	
WO 03095448	A	20-11-2003 WO 03095448 A1 WO 2004046118 A2	20-11-2003 03-06-2004
WO 2004074244	A2	02-09-2004 NONE	
WO 2004080980	A1	23-09-2004 NONE	

folios 375 y 376 PARA TARJETERO. 2006.06.27.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (✓) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.✓	()	(✓)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.✓	()	(✓)
-Descripción de la invención.✓	()	(✓)
-Dibujos de ser estos pertinentes.✓	()	(✓)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.✓	()	(✓)
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

febrero 20 de 2006.

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 08 - 016492

Fecha: 20 DE FEBRERO DE 2.006

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,

del folio 90.643 al folio 90.650 del libro de

Protocolo N° 311, obra el poder N° 17.398

conferido por NOVARTIS AG (NOVARTISSA)

(NOVARTIS INC.) domiciliado(a) en Basilea - Suiza al

doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO

ESCOBAR URIBE.

Representante en Bogotá D.C. : Los mismos.

Facultad para deslstitir y sustituir: SI.

Revisado Iramos.

365

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 279

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG
IRM LLC

REFERENCIA	Radicación No.	06 16492
	Solicitud internacional	EP2004//009099
	Fecha inicio fase nacional	15/03/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	861
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 5 JUL 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos