

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-070739 - 00007-0000

Fecha: 2011-12-30 13:51:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evg: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 111

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 09-070.739

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPUESTOS Y COMPOSICIONES
COMO INHIBIDORES DE LA PROTEINA QUINASA."

Solicitante: IRM LLC.

Nuestra Ref.: P2009/000099A

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Me permito presentar una **SOLICITUD DIVISIONAL A**, para la solicitud de patente en referencia.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Solicitud Divisional.

P2009/000099A

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000099A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: IRM LLC

Dirección: 131 Front Street, P.O. Box
2899, Hamilton HM LX, Bermuda

Nacionalidad o Domicilio: Bermuda

Lugar de Constitución: Bermuda

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/085304

Fecha Noviembre 20, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/073687

Fecha Junio 19, 2008

6

Título (54) COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA
PROTEINA QUINASA.

Clasificación Internacional (51) C07D 213/74, C07D 239/48, C07D 239/95, C07D
401/12.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Diciembre 8, 2006

Agosto 28, 2007

(31) Número de Solicitud

60/869.299

60/966.449

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Diciembre de 2011

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Ver Expediente Original No. 09-070.739

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver Expediente Original No. 09-070.739

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver Expediente Original No. 09-070.739

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos). Ver Expediente Original No. 09-070.739

☒

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). Ver Expediente Original No. 09-070.739

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del 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.

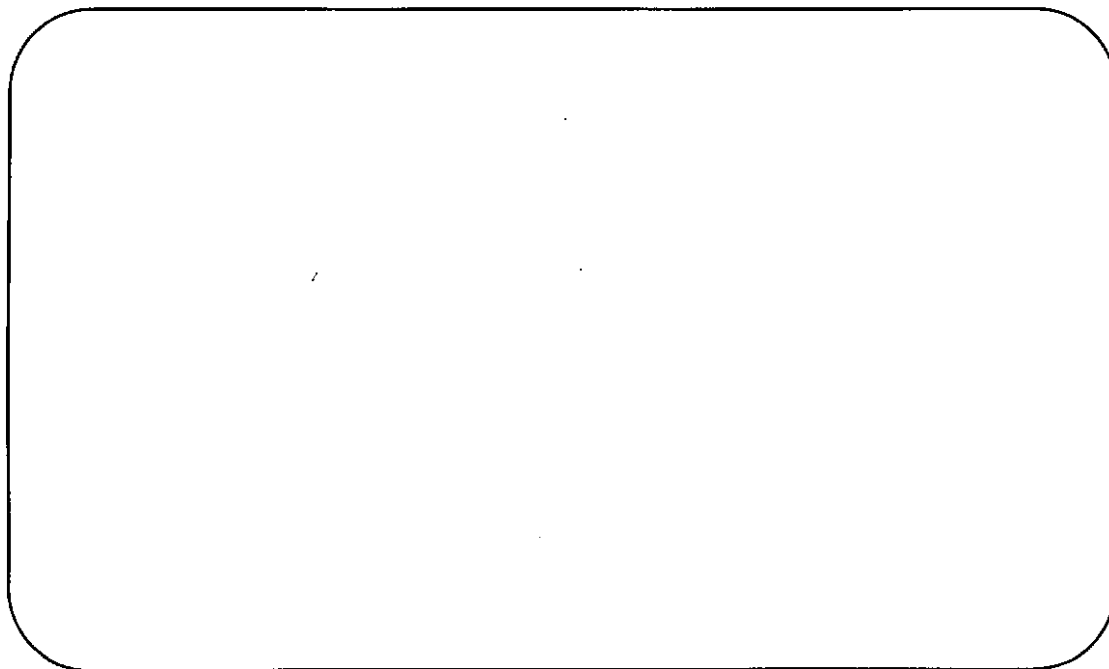
☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Ver Expediente Original No. 09-070.739

☒

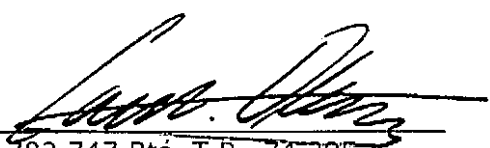
Otros. Búsqueda Internacional. Ver Expediente Original No. 09-070.739

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

3.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 119865
		Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2011 - 16:40:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408396100	09/12/2011	2.284.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-070739- -00007-0000
Fecha: 2011-12-30 13:51:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 111

4

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/085304

1. **Pierre-Yves MICHELLYS,**
1416 Corte Bravo
San Marcos, CA 92069
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Francesa
2. **Wei PEI,**
8688 New Salem Street
Unit 184, San Diego CA 92126
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China
3. **Thomas H. MARSILJE,**
1844 Narragansett Court
San Diego CA 92107
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense
4. **Wenshuo LU,**
7594 Wallingford Court
San Diego CA 92126
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense
5. **Bei CHEN,**
11048 Creekbridge Place
San Diego CA 92128
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China
6. **Tetsuo UNO,**
4495 Shorepoint Way
San Diego CA 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Japonesa
7. **Yunho JIN,**
13447 Tiverton Road
San Diego CA 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Koreana
8. **Tao JIANG,**
10721 Calle Mar de Mariposa
San Diego CA 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

[0001] Esta solicitud reclama beneficio de la solicitud provisional EE.UU. de serie. 60/869, 299, presentada el 8 de diciembre de 2006, que es incorporada en su totalidad por referencia en este documento.

Campo Técnico

[0002] La invención se refiere a los inhibidores de la proteína quinasa, en particular los nuevos derivados de piridina y pirimidina y composiciones farmacéuticas, y su uso como productos farmacéuticos.

Antecedentes

[0003] El linfoma anaplásico de quinasa (ALK), miembro de la superfamilia de los receptores de insulina de los receptores de tirosina quinasas, se ha implicado en la oncogénesis en tumores hematopoyéticos y no hematopoyéticos. La expresión aberrante de las proteínas completas del receptor ALK ha sido reportado en neuroblastomas y glioblastomas, y proteínas ALK de fusión se han producido en el linfoma anaplásico de células grandes. El estudio de las proteínas de fusión ALK ha planteado también la posibilidad de nuevos tratamientos terapéuticos para pacientes con neoplasias ALK-positivos. (Pulford et al. Cell. Mol. Life Sci.. 61:2939-2953 (2004)).

[0004] La quinasa de adición focal (FAK) es una enzima clave en la integrina mediada fuera en la señal de cascada (D. Schlaepfer et al. Prog Biophys Mol Biol 1999, 71, 43578). El disparador en la señal de la cascada de transducción es la autofosforilación de Y397. La Y397 fosforilada es un sitio de acoplamiento SH2 para la familia Src de tirosina quinasas, la unión c-Src tirosina quinasa fosforila otros residuos en FAK. Entre ellos, la Y925 fosforilada se convierte en un sitio de unión para el sitio SH2 de la proteína adaptadora pequeña de Grb2. La unión directa de Grb2 a FAK es uno de los pasos clave para la activación de objetivos tales como la cascada quinasa Ras-ERK2/MAP.

[0005] La proteína quinasa 70 (ZAP-70) asociada a la cadena Zeta, miembro de la familia de la proteína tirosina quinasa, es de importancia potencial en el pronóstico de la leucemia linfocítica crónica (LLC). La ZAP-70 se sabe que es de importancia en la señalización celular de los linfocitos T y NK, pero ausente en células B periféricas normales, se expresa en la mayoría de los pronósticos más pobres de LLC no mutados y ausente en la mayoría de los casos con los

genes mutados IgVH. La ZAP-70 se expresa también en una minoría de otros tumores de células B. (Orchard et al. Leuk. Linfoma 46:1689-98 (2005)).

[0006]

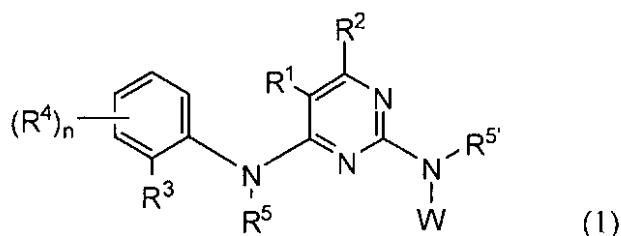
El factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) la señalización está altamente implicada en el cáncer, con el receptor IGF-1 (IGF-1R) como el factor predominante. IGF-1R es importante para la transformación tumoral y la supervivencia de las células malignas, pero es sólo en parte normal de las células que participan en el crecimiento. Apuntar a IGF-1R se ha sugerido como una opción prometedora para la terapia del cáncer. (Larsson et al., Br. J. Cancer 92:2097-2101 (2005)).

[0007] Debido a las enfermedades emergentes relacionadas con las funciones de ALK, FAK, ZAP-70 y el IGF-1R, existe una continua necesidad de compuestos que pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades que responden a la inhibición de ALK, FAK, ZAP-70 y / o IGF-1R.

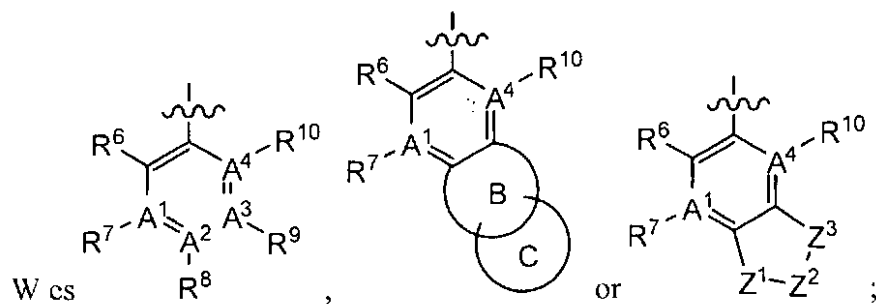
Revelación de la invención

[0008] Esta invención se relaciona con nuevos derivados de pirimidina y piridina y composiciones farmacéuticas de los mismos, y su uso en farmacia.

[0009] En un aspecto, la invención proporcionada tiene la Fórmula (1):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; donde



A¹ y A⁴ son independientemente C o N;

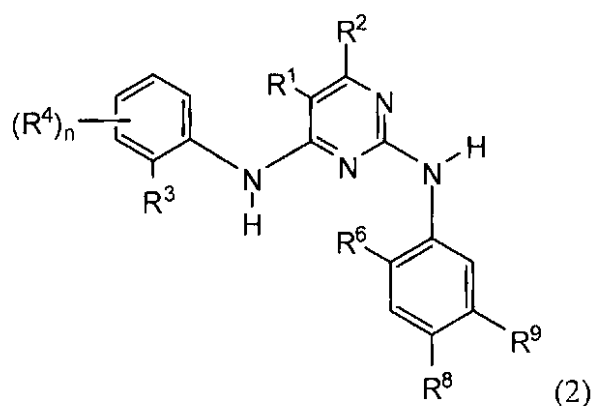
cada A² y A³ es C, o uno de A² y A³ es N donde R⁶ y R⁷ forman un anillo;

B y C son independientemente un anillo carbocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, heteroaril o un anillo heterocíclico que contiene N, O o S;

Z^1 , Z^2 y Z^3 son independientemente NR^{11} , $C=O$, $CR-OR$, $(CR_2)_{1-2}$ o $=C-R^{12}$;
 R^1 y R^2 son independientemente halo, OR^{12} , $NR(R^{12})$, SR^{12} , o un C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{2-6} alquinil, opcionalmente sustituidos; o uno de R^1 y R^2 es H;
 R^3 es $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ o ciano;
 R^4 , R^6 , R^7 y R^{10} son independientemente un C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{2-6} alquinil, opcionalmente sustituidos; OR^{12} , $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12} , $(CR_2)_pR^{13}$ o X; o R^4 , R^7 y R^{10} son independientemente H;
 R , R^5 y $R^{5'}$ son independientemente H o C_{1-6} alquil;
 R^8 y R^9 son independientemente C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, halo o X, o uno de R^8 y R^9 es H donde R^1 y R^2 forman un anillo; y siempre que uno de R^8 y R^9 sea X;
alternativamente, R^1 y R^2 , o R^6 y R^7 , R^7 y R^8 , o R^9 y R^{10} , donde estén unidos un átomo de carbono, pueden formar un anillo monocíclico o fusionado de 5-7 miembros carbocíclico, arílico, o heteroarílico opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico que comprende N, O o ; o R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} están ausentes cuyo están unidos a un N;
 R^{11} es H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ o $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;
 R^{12} y R^{13} son independientemente un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que comprende N, O y/o S; aril o heteroaril; o R^{12} es H, C_{1-6} alquil;
X es $(CR_2)_qY$, ciano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ o $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;
Y es un anillo carbocíclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, un aril de 5-12 miembros, o un anillo heteroaril de 5-12 miembros o heterocíclico que comprende N, O y/o S y unidos a a un² o A³ o ambos por medio de un átomo de carbono de dicho heteroaril o un anillo heterocíclico donde q en $(CR_2)_qY$ es 0; y
n, p y q son independientemente 0-4.

[0010] En la anterior Fórmula (1), R^1 puede ser halo o C_{1-6} alquil; R^2 es H o NH_2 ; o R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 5-6 miembros arílico, o heteroarílico o heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende 1-3 átomos de nitrógeno. En otros ejemplos, R^3 en la Fórmula (1) puede ser SO_2R^{12} , SO_2NH_2 , SO_2NRR^{12} , CO_2NH_2 , $CONRR^{12}$, $CO_{1-2}R^{12}$, o ciano; y R^{12} es C_{1-6} alquil, un C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquenil, pirrolidinil, piperazinil, piperidinil, morfolinil o azetidil, opcionalmente sustituidos. Aún en otros ejemplos, R^5 , $R^{5'}$, R^7 y R^{10} en la Fórmula (1) son independientemente H, y n es 0. En otros ejemplos, R^6 en la Fórmula (1) puede ser halo o OR^{12} , y R^{12} es C_{1-6} alquil.

[0011] En una modalidad, la invención proporciona un compuestos que tienen la Fórmula (2):



donde R^1 es halo o C_{1-6} alquil;

R^2 es H; o

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos átomos de nitrógeno;

R^6 es isopropoxi o metoxi;

uno de R^8 y R^9 es $(CR_2)_qY$ y el otro es C_{1-6} alquil, ciano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$ o $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$;

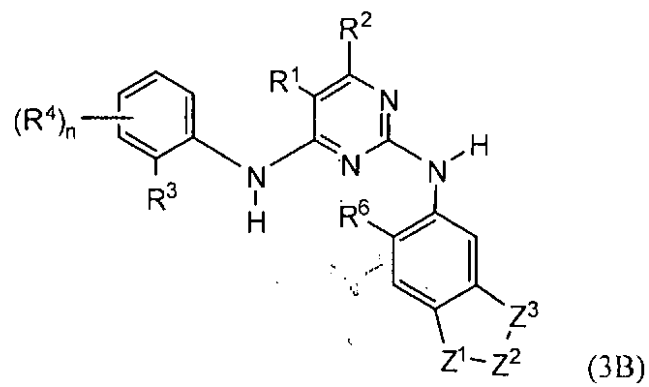
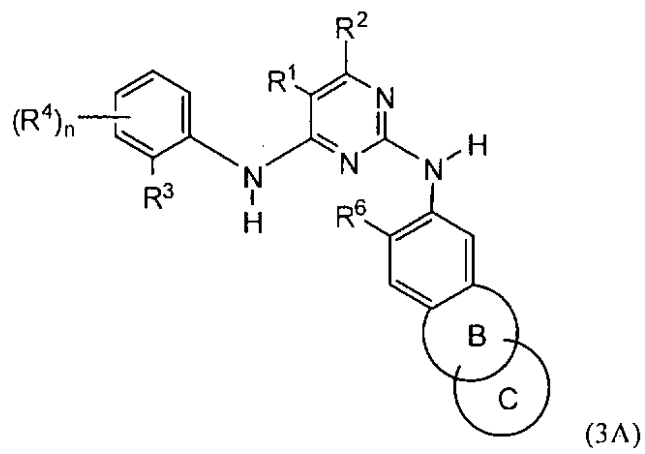
Y es un C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquenil, o fenil, opcionalmente sustituidos; o Y es piridil, pirazolil, isoxazolil, imidazolil, tiazolil, benzimidazolil, pirrolidinil, piperazinil, piperidinil, morfolinil, azetidil, heptametilencimina o octametilencimina, cada uno de los cuales están unidos al anillo fenil por medio de un átomo de carbono donde q en $(CR_2)_qY$ es 0;

n es 0-1; y

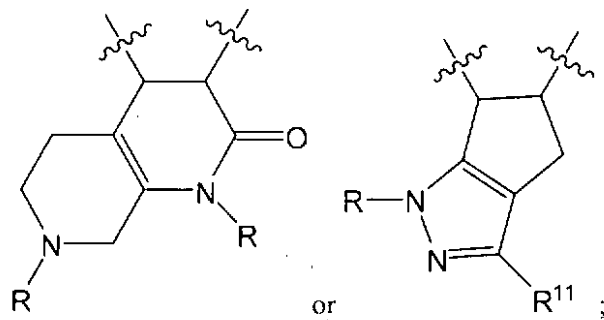
q es 0-4.

[0012] En la anterior Fórmula (2), uno de R^8 y R^9 puede ser $(CR_2)_qY$ y el otro es C_{1-6} alquil; y n y q son independientemente 0. En algunos ejemplos, Y es pirrolidinil, piperidinil, azetidil. En otros ejemplos, R^1 es halo o C_{1-6} alquil; y R^2 es H.

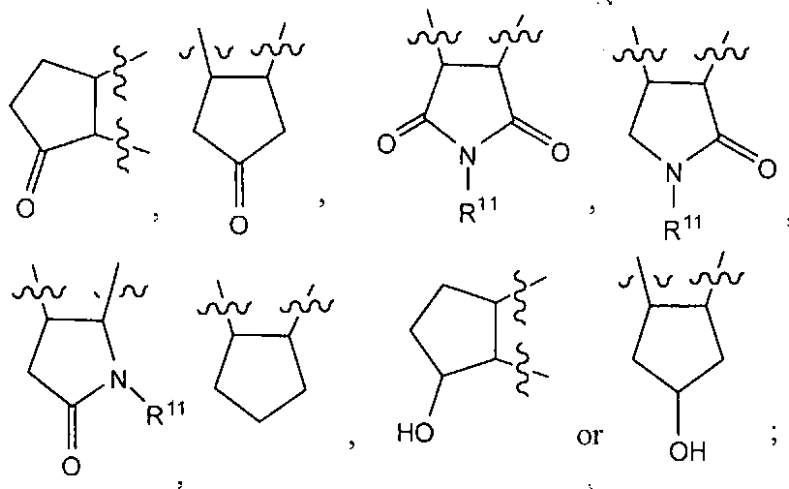
[0013] En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto que tienen la Fórmula (3A) o (3B):



donde B y C juntos forman



Z¹, Z² y Z³ juntos forman



o tautómeros de los mismos;

R¹ es halo o C₁₋₆ alquil;

R^2 es H; o

R^1 y R^2 juntos forman un anillo carbocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, o heteroaril o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S; y

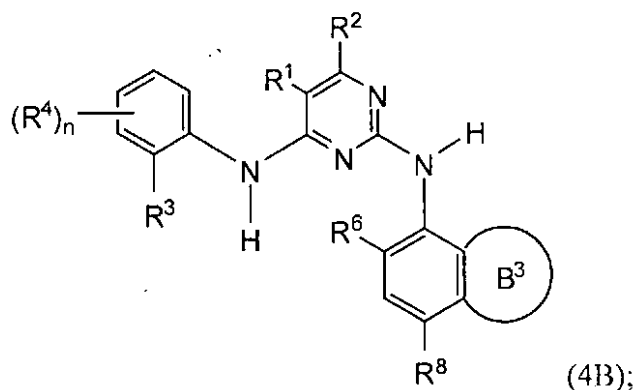
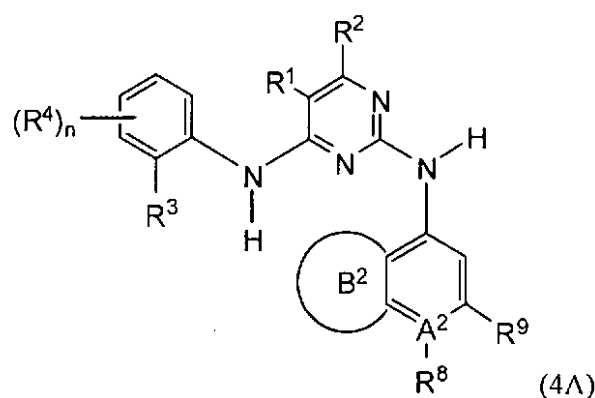
R^6 es isopropoxi o metoxi.

[0014] En la anterior Fórmula (3A) o (3B), cada R^{11} puede ser $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$ o $(CR_2)_pCONRR^{12}$;

R y R^{12} son independientemente H o C_{1-6} alquil; y

R^{13} es un piperidinil, azetidil, tetrahidropiranil, ciclohexil, morfolinil, pirrolidinil, heptametileneimina, octametileneimina, un derivado de amina bicíclica o diamina, quinuclidin-3-il, 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-il], o 9-metil-9-aza-biciclo[4.2.1]nonan-7-il, opcionalmente sustituidos.

[0015] Aún en otra modalidad, la invención proporciona un compuestos que tienen la Fórmula (4A) o Fórmula (4B):



donde R^1 es halo o C_{1-6} alquil;

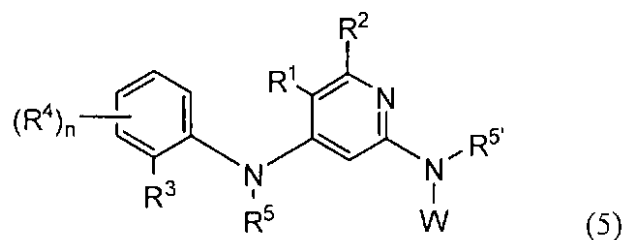
R^2 es H; o

R^1 y R^2 juntos forman un anillo carbocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, o heteroaril o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S;

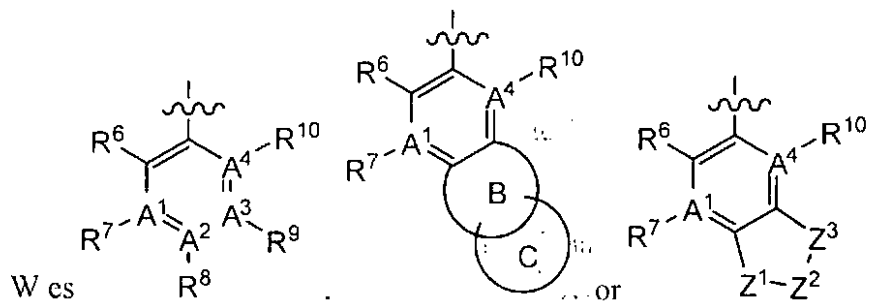
R^6 es isopropoxi o metoxi; y

B² y B³ son independientemente un aril de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroaril que contiene N, O o S.

[0016] En otro aspecto, la invención proporciona un compuestos que tienen la Fórmula (5):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; donde



A¹ y A⁴ son independientemente C o N;

cada A² y A³ es C, o uno de A² y A³ es N, donde R⁶ y R⁷ forman un anillo;

B y C son independientemente un anillo carbocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, heteroaril o un anillo heterocíclico que contiene N, O o S;

Z¹, Z² y Z³ son independientemente NR¹¹, C=O, CR-OR, (CR₂)₁₋₂ o =C-R¹²;

R¹ y R² son independientemente halo, OR¹², NR(R¹²), SR¹², o un C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquénil o C₂₋₆ alquínil, opcionalmente sustituidos; o uno de R¹ y R² es H;

R³ es (CR₂)₀₋₂SO₂R¹², (CR₂)₀₋₂SO₂NRR¹², (CR₂)₀₋₂CO₁₋₂R¹², (CR₂)₀₋₂CONRR¹² o ciano;

R⁴, R⁶, y R⁷ y R¹⁰ cuyo están unidos a un átomo de carbono, son independientemente H, un C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquénil o C₂₋₆ alquínil, opcionalmente sustituidos; OR¹², NR(R¹²), halo, nitro, SO₂R¹², (CR₂)_pR¹³ o X; siempre que R⁶ y R⁷ no son ambos H;

R, R⁵ y R^{5'} son independientemente H o C₁₋₆ alquil;

R⁸ y R⁹ son independientemente C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquénil, C₂₋₆ alquínil, halo o X, o uno de R⁸ y R⁹ es H; y siempre que uno de R⁸ y R⁹ es X;

alternativamente, R¹ y R², o R⁶ y R⁷, R⁷ y R⁸, o R⁹ y R¹⁰, cuyo están unidos a un átomo de carbono pueden formar un anillo carbocíclico monocíclico o fusionado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, o heteroaril o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S; o R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están ausentes cuyo están unidos a un N;

9

R^{11} es H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ o $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;

R^{12} y R^{13} son independientemente un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que comprende N, O y/o S; aril o heteroaril; o R^{12} es H, C_{1-6} alquil;

X es $(CR_2)_qY$, ciano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ o $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y es un anillo carbocíclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, un aril de 5-12 miembros, o un heteroaril de 5-12 miembros o un zanillo heterocíclico que comprende N, O y/o S y unidos a a un² o A³ o ambos por medio de un átomo de carbono de dicho heteroaril o un anillo heterocíclico donde q en $(CR_2)_qY$ es 0; y

n, p y q son independientemente 0-4.

[0017] Aún en otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden Un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) o (5), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0018] Aún en otro aspecto, la invención proporciona métodos para modular ALK, FAK, ZAP-70 y/o IGF-1R, que comprenden administrar a un sistema o un sujeto con la necesidad, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) o (5), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, así modulyo dichos ALK, FAK, ZAP-70 y/o IGF-1R. La invención también proporciona métodos para tratar, mejorar o prevenir una condición que responda a la inhibición de ALK, FAK, ZAP-70 y/o IGF-1R, que comprende la administración a un sistema o a un sujeto que necesitan ese tratamiena una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2), (3A), (3B), (4), (4B) o (5), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, así para el tratamiento de dicha condición. Como alternativa, la presente invención proporciona el uso de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2), (3A), (3B), (4), (4B) o (5) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por ALK, FAK, ZAP-70 y / o IGF-1R. En particular, las modalidades de los compuestos de la invención puede ser utilizado solos o en combinación con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad mediada por ALK, donde dicha condición es una enfermedad autoinmune, una enfermedad por trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno de proliferación celular.

[0019]

Además, la invención proporciona métodos para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular, que comprende la administración a un sistema o un sujeto que necesita ese tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2), (3A), (3B), (4), (4B) o (5), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, así, para el tratamiento de dicha condición. Como alternativa, la presente invención proporciona el uso de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2), (3A), (3B), (4), (4B) o (5) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular. En ejemplos particulares, los compuestos de la invención pueden ser utilizados solos o en combinación con un agente de quimioterapia para tratar un trastorno de proliferación celular, incluyendo pero no limitado al linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de mama, renal, de próstata, colorrectal, tiroides, ovario, páncreas, neuronal, de pulmón, de útero o tumor gastrointestinal.

[0020] En los métodos anteriores para el uso de los compuestos de la invención, un compuesto que tenga la fórmula (1), (2), (3A), (3B), (4), (4B) o (5) puede ser administrado a un sistema de células o tejidos, o a un mamífero tal como un sujeto humano o un sujeto animal.

Definiciones

[0021] “Alquil” se refiere a un grupo y como un elemento estructura a otros grupos, por ejemplo alquil-sustituido por-halo y alcoxi, y puede ser de cadena recta o ramificada. A unquil, alquenal o alquín, opcionalmente sustituidos, como se usa aquí puede estar opcionalmente halogenado (e.g., CF_3), o puede tener uno o más carbonos que están sustituidos o reemplazados con un heteroátomo, como NR, O o S (e.g., $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, alquiltioles, tioalcoxi, alquilaminas, etc).

[0022] “Aril” se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene átomo de carbono. “Arieno” significa un radical divalente derivado de un grupo arilo. Por ejemplo, un grupo arilo puede ser fenil, indenil, indanil, naftil, o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenil, que puede estar opcionalmente sustituido en la posición orto, meta o para.

[0023] “Heteroaril” como se usa aquí, es como se definió para aril anteriormente, donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Ejemplos de heteroarilos incluyen pero no se limitan a piridil, pirazinil, indolil, indazolil, quinoxalinil, quinolinil, benzofuranil, benzopirasil, benzotiopirasil, benzo[1,3]dioxol, imidazolil, benzo-imidazolil, pirimidinil, furanil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, benzotriazolil, tetrazolil, pirazolil, tienil, pirrolil, isoquinolinil, purinil, tiazolil, tetrazinil, benzotiazolil, oxadiazolil, benzoxadiazolil, etc.

10

[0024] Un “anillo carbocíclico” como se usa aquí, se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico con puentes que contiene átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con -O. Ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen pero no se limitan a ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclopropileno, ciclohexanona, etc.

[0025] Un “anillo heterocíclico” como se usa aquí, es como se definió para un anillo carbocíclico anteriormente, donde uno o más carbonos del anillo son un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo heterocíclico puede contener N, O, S, -N=, -S-, -S(O), -S(O)₂-, o -NR- donde R puede ser hidrogen, C₁₋₄alquil o un grupo protector. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen pero no se limitan a morfolino, pirrolidinil, pirrolidinil-2-ona, piperazinil, piperidinil, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-il, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, etc. Anillo heterocíclico, como se usa aquí, puede comprender aminas bicíclicas y diaminas bicíclicas.

[0026] Los términos “la co-administración” o “asociación” o similares, tal como se utiliza en este documento tienen por objeto abarcar la administración de la selección de agentes terapéuticos a un solo paciente, y están destinadas a incluir los regímenes de tratamiento en el que los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

[0027] El término “combinación farmacéutica”, tal como se utiliza en este documento, se refiere a un producto obtenido a partir de la mezcla o combinación de ingredientes activos, e incluye combinaciones tanto fijas y no fijas de los ingredientes activos. El término “combinación” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) y un co-agente, son administrados a un paciente al mismo tiempo en forma de una entidad única o dosis. El término “combinación no-fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) y un co-agente, son administrados a un paciente, ya sea como entidades separadas al mismo tiempo, simultánea o secuencialmente, sin plazos específicos, en el que dicha administración proporciona los niveles de eficacia terapéutica de los ingredientes activos en el cuerpo del paciente. Este último se aplica también a los cócteles de terapia, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

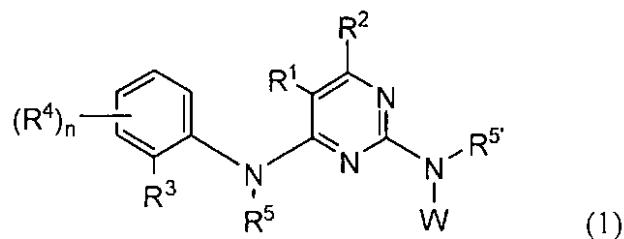
[0028] El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se entiende como la cantidad de compuestos objeto que provocan una respuesta biológica o médica de una célula, tejido, órgano, sistema, animal o humano busca obtener el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

[0029] El término “administración” o “administrar” el compuesto objeto significa proporcionar un compuesto de la invención y profármacos del mismo a un sujeto en necesidad de tratamiento.

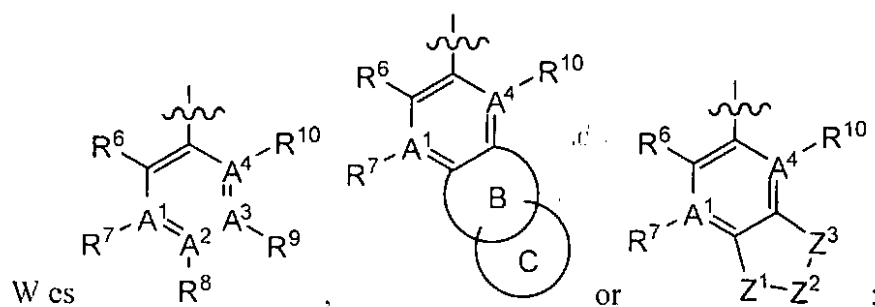
Modos de llevar a cabo la invención

[0030] La invención proporciona nuevos derivados de pirimidina y piridina y composiciones farmacéuticas, y métodos para el uso de dichos compuestos.

[0031] En un aspecto, la invención proporciona la Fórmula (1):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; donde



A^1 y A^4 son independientemente C o N;

cada A^2 y A^3 es C, o uno de A^2 y A^3 es N donde R^6 y R^7 forman un anillo;

B y C son independientemente un anillo carbocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, heteroaril o un anillo heterocíclico que contiene N, O o S;

Z^1 , Z^2 y Z^3 son independientemente NR^{11} , $C=O$, $CR-OR$, $(CR_2)_{1-2}$ o $=C-R^{12}$;

R^1 y R^2 son independientemente halo, OR^{12} , $NR(R^{12})$, SR^{12} , o un C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{2-6} alquinil, opcionalmente sustituidos; o uno de R^1 y R^2 es H;

R^3 es $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ o ciano;

R^4 , R^6 , R^7 y R^{10} son independientemente un C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{2-6} alquinil, opcionalmente sustituidos; OR^{12} , $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12} , $(CR_2)_pR^{13}$ o X; o R^4 , R^7 y R^{10} son independientemente H;

R , R^5 y $R^{5'}$ son independientemente H o C_{1-6} alquil;

R^8 y R^9 son independientemente C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, halo o X, o uno de R^8 y R^9 es H donde R^1 y R^2 forman un anillo; y siempre que uno de R^8 y R^9 es X;

alternativamente, R^1 y R^2 , o R^6 y R^7 , R^7 y R^8 , o R^9 y R^{10} , cuyo están unidos a un átomo de carbono puede formar un anillo carbocíclico monocíclico o fusionado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, o heteroaril o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S; o R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} están ausentes cuyo están unidos a un N;

R^{11} es H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ o $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;

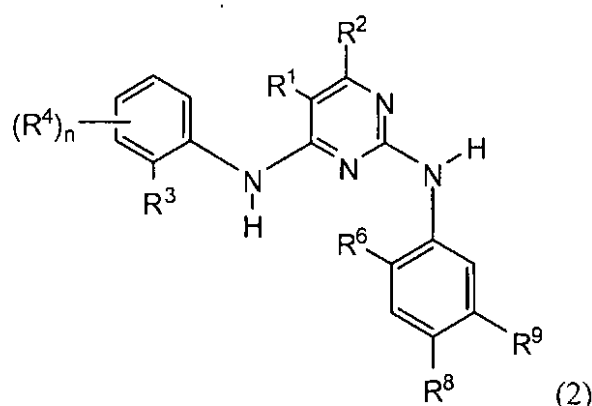
R^{12} y R^{13} son independientemente un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturados o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que comprende N, O y/o S; aril o heteroaril; o R^{12} es H, C_{1-6} alquil;

X es $(CR_2)_qY$, ciano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ o $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y es un anillo carbocíclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, un aril de 5-12 miembros, o un heteroaril de 5-12 miembros o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S y unidos a un² o A³ o ambos por medio de un átomo de carbono de dicho heteroaril o un anillo heterocíclico donde q en $(CR_2)_qY$ es 0; y

n, p y q son independientemente 0-4.

[0032] En una modalidad, la invención proporciona un compuestos que tienen la Fórmula (2):



donde R^1 es halo o C_{1-6} alquil;

R^2 es H; o

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos átomos de nitrógeno;

R^6 es isopropoxi o metoxi;

uno de R^8 y R^9 es $(CR_2)_qY$ y el otro es C_{1-6} alquil, ciano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$ o $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$;

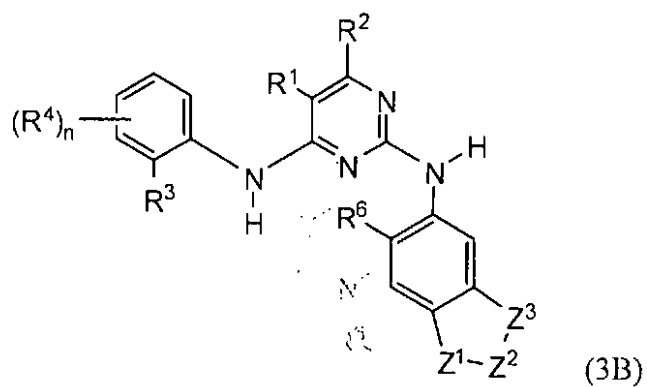
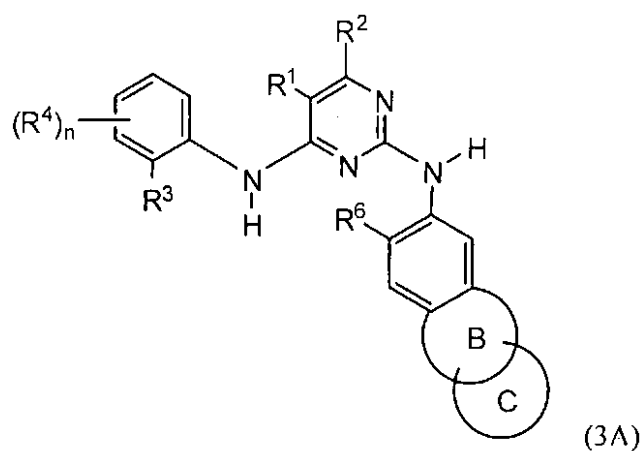
Y es un C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquenil, o fenil, opcionalmente sustituidos; o Y es piridil, pirazolil, isoxazolil, imidazolil, tiazolil, benzimidazolil, pirrolidinil, piperazinil, piperidinil, morfolinil, azetidinil, heptametilencimina o octametilencimina, cada uno de los

cuales están unidos a un anillo fenil por medio de un átomo de carbono donde q en $(CR_2)_qY$ es 0;

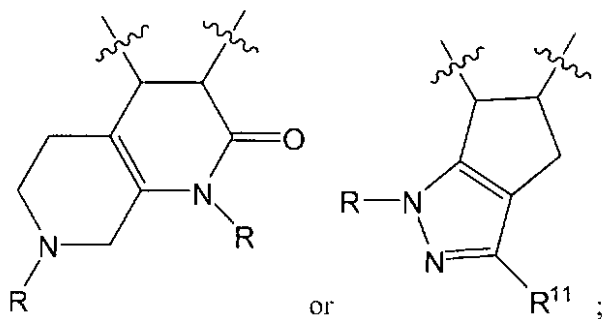
n es 0-1; y

q es 0-4.

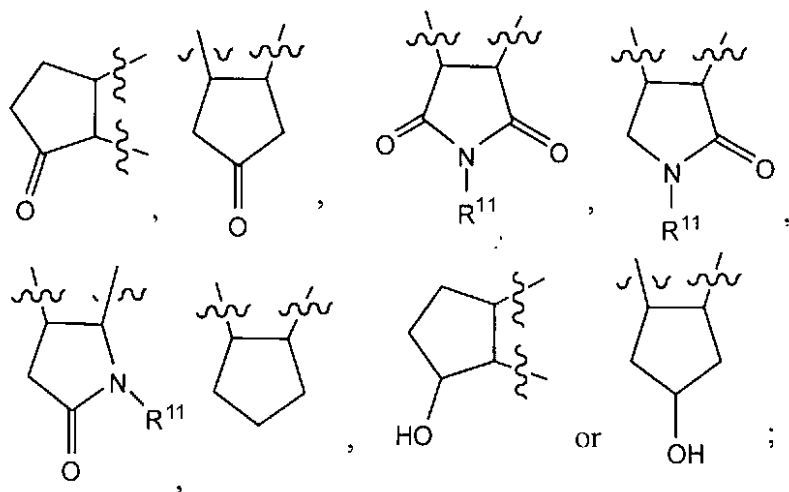
[0033] En otra modalidad, la invención proporciona un compuestos que tienen la Fórmula (3A) o (3B):



donde B y C juntos forman



Z^1, Z^2 y Z^3 juntos forman



o tautómeros de los mismos;

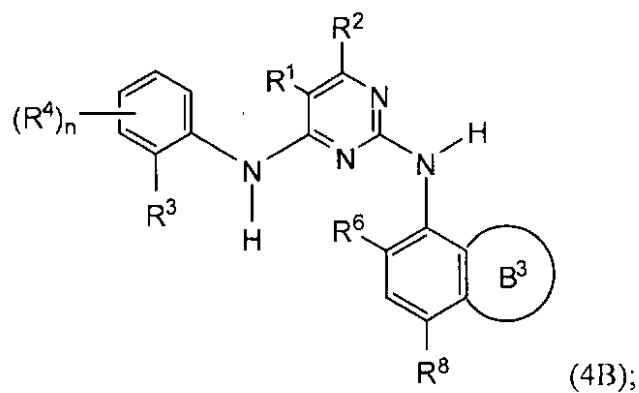
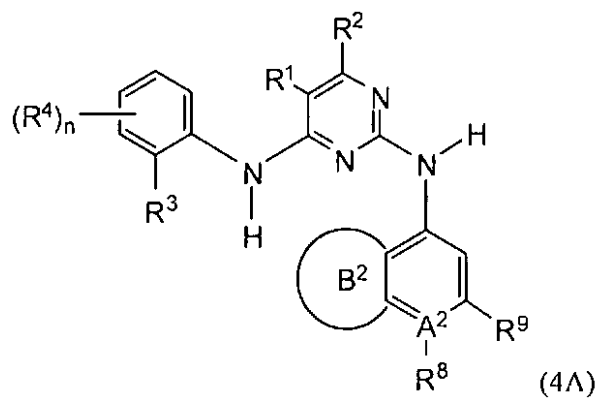
R^1 es halo o C_{1-6} alquil;

R^2 es H; o

R^1 y R^2 juntos forman un anillo carbocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, o heteroaril o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S; y

R^6 es isopropoxi o metoxi.

[0034] Aún en otra modalidad, la invención proporciona un compuestos que tienen la Fórmula (4A) o Fórmula (4B):



donde R^1 es halo o C_{1-6} alquil;

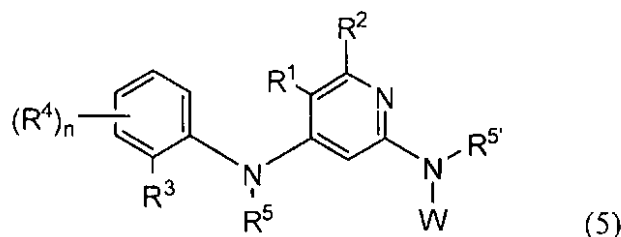
R^2 es H; o

R^1 y R^2 juntos forman un anillo carbocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, o heteroaril o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S;

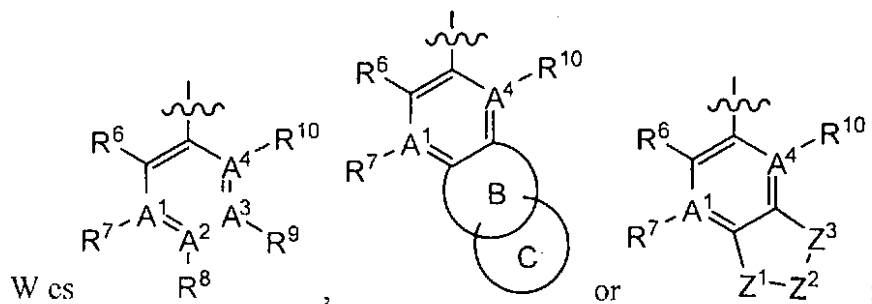
R^6 es isopropoxi o metoxi; y

B^2 y B^3 son independientemente un aril o heteroaril de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene N, O o S.

[0035] En otro aspecto, la invención proporciona un compuestos que tienen la Fórmula (5):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; donde



A^1 y A^4 son independientemente C o N;

cada A^2 y A^3 es C, o uno de A^2 y A^3 es N donde R^6 y R^7 forman un anillo;

B y C son independientemente un anillo carbocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, heteroaril o un anillo heterocíclico que contiene N, O o S;

Z^1 , Z^2 y Z^3 son independientemente NR^{11} , $C=O$, $CR-OR$, $(CR_2)_{1-2}$ o $=C-R^{12}$;

R^1 y R^2 son independientemente halo, OR^{12} , $NR(R^{12})$, SR^{12} , o un C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{2-6} alquinil, opcionalmente sustituidos; o uno de R^1 y R^2 es H; .

R^3 es $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ o ciano;

R^4 , R^6 , y R^7 y R^{10} cuyos están unidos a un átomo de carbono, son independientemente H, un C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{2-6} alquinil, opcionalmente sustituidos; OR^{12} , $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12} , $(CR_2)_pR^{13}$ o X; siempre que R^6 y R^7 no son ambos H;

R , R^5 y R^5 son independientemente H o C_{1-6} alquil;

R^8 y R^9 son independientemente C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, halo o X, o uno de R^8 y R^9 es H; y siempre que uno de R^8 y R^9 es X;

alternativamente, R^1 y R^2 , o R^6 y R^7 , R^7 y R^8 , o R^9 y R^{10} , cuyo están unidos a un átomo de carbono pueden formar a un anillo carbocíclico monocíclico o fusionado de 5-7 miembros

opcionalmente sustituido, aril, o heteroaril o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S; o R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} están ausentes cuyo están unidos a un N;

R^{11} es H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ o $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;

R^{12} y R^{13} son independientemente un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que comprende N, O y/o S; aril o heteroaril; o R^{12} es H, C_{1-6} alquil;

X es $(CR_2)_qY$, ciano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ o $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y es un anillo carbocíclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, un anillo de 5-12 miembros, o un heteroaril de 5-12 miembros o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S y unidos a un 2^o o 3^o o ambos por medio de un átomo de carbono de dicho heteroaril o un anillo heterocíclico donde q en $(CR_2)_qY$ es 0; y

n, p y q son independientemente 0-4.

[0036] En cada una de las fórmulas anteriores, Y o R^{13} pueden ser independientemente anillos heterocíclicos, que pueden ser una amina bicíclica o diamina bicíclica. Ejemplos de aminas bicíclicas y diaminas bicíclicas incluyen pero no se limitan a hexanometileneimina opcionalmente sustituida; heptametileneimina; quinuclidina; 3-azabicyclo(3,3,0)octano; 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano; octahidro-111-pirido[3,4-C]azepina; octahidropirrolizina; 6-azabicyclo[3,2,1]octano; 3-azabicyclo[3,2,1]octano; 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano; 1-azabicyclo[2,2,1]heptano; 2-azabicyclo[2,2,1]heptano; 1,4-diazabicyclo[4,4,0]decano; 1,4-diazabicyclo[4,3,0]nonano; 1-azabicyclo[3,2,1]octano; 3-azabicyclo[3,3,0]octano; 8-azabicyclo[3,2,1]octano; 3,9-diazabicyclo[4,2,1]nonano; octahidropirrol[3,4-C]pirrol; octahidropirrol[3,4-B]pirrol; hexahidropirrol[3,2-B]pirrol; hexahidropirrol[3,2-C]pirrol; 1,4-diazaciclooctano; 1,5-diazaciclooctano; 3,7-diazabicyclo[4,2,0]octano; 3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano; octahidropirrol[3,4-C]piridina; octahidropirrol[3,4-B]piridina; octahidrociclopenta[C]pirrolidina; hexahidrociclopenta[C]pirrolidina; 8-azabicyclo[3,2,1]octano; decahidroquinolina; decahidroisoquinolina; decahidropirido[3,4-B]azepina; decahidropirido[4,3-B]azepina; 9-azabicyclo[3,3,1]nonano; bispidina; 3-azabicyclo[3,1,0]hexano; 8-azabicyclo[3,2,1]octano; 2-azabicyclo[3,3,1]nonano; tetrahidroquinolina; tetrahidroisoquinolina; 2,5-diazabicyclo[2,2,2]octano; decahidro-2,7-naftiridina; 1,4-diazepano; azonano; octahidro-111-indol; octahidro-111-isoindol; 2-azabicyclo[3,3,0]octano; 6-azabicyclo[3,2,1]octano; 7-azabicyclo[2,2,1]heptano; decahidropirazino[1,2-a]azepina; 3,8-diaza-bicyclo[3,2,1]octano; 3-

azabicyclo[3,2,1]octano; 3-aza-triciclo[4,2,1,0(2,5)]nonano; 2,6-diazaspiro[3,5]nonano; 6-azabicyclo[2,1,0]hexano, etc.

[0037] En cada una de las fórmulas anteriores, los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en configuración (R)-, (S) o (R, S)-. Los compuestos pueden estar presentes en mezclas de isómeros puros o como isómeros, por ejemplo, como enantiómeros puros o diastereoisómeros. La invención también comprende posibles tautómeros de los compuestos inventivos.

[0038] En cada una de las fórmulas anteriores, cada grupo opcionalmente sustituido podrá estar sustituido con C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquénil o C₃₋₆ alquínil, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente halogenados u opcionalmente, con un carbono, que podrán ser reemplazado o sustituido con N, S, O, o una combinación de los mismos (por ejemplo, hidroxilC_{1-C8}alquil, C_{1-C8}alcoxiC_{1-C8}alquil); halo, aminoácidos, amidino, C₁₋₆ alcoxi; hidroxilo, metilenodioxi, carboxi, C₁₋₈ alquilcarbónil, C₁₋₈ alcoxicarbónil, carbamoil, C₁₋₈ alquilcarbamoil, sulfamoil, ciano, oxo, nitro, o un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, anillo heterocíclico, aril o heteroaril como se describió anteriormente.

Farmacología y utilidad

[0039] Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables exponen valiosas propiedades farmacológicas cuyo son evaluados in vitro en ensayos de células libres de quinasa y en ensayos celulares, y por lo tanto son útiles como los productos farmacéuticos.

[0040] En un aspecto, los compuestos de fórmula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) o (5) pueden inhibir la actividad de tirosina quinasa de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y de la proteína de fusión de NPM-ALK. Esta proteína tirosina quinasa resulta de la fusión de un gen de nucleofosmin (NPM) y ALK, haciendo la actividad de la proteína tirosina quinasa de ALK independiente del ligando. La NPM-ALK juega un papel clave en la transmisión de la señal en una serie de células hematopoyéticas y otras células humanas que conllevan a enfermedades hematológicas y neoplásicas, por ejemplo, en el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) y linfomas no Hodgkinianos (NHL), específicamente en ALK + NHL o Alkomas, en los tumores inflamatorios miofibroblásticos (IMT) y neuroblastomas. (Duyster et al. 2001 Oncogene 20, 5623-5637). Además del NPM-ALK, otras fusiones de genes se han identificado en enfermedades neoplásicas y hematológicas en humanos, por ejemplo, TPM3-ALK (una fusión de tropomiosina no muscular con ALK).

[0041] La inhibición de la actividad tirosina quinasa ALK puede demostrarse mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante el uso del dominio recombinante de ALK en

analogía con el ensayo de VEGF-R-quinasa, descrito en J. Wood et al. *Cancer Res.* 60, 2178-2189 (2000). En general, los ensayos in vitro utilizando enzimas proteína tirosina-quinasa GST-ALK, se realizan en placas de 96 pozos como un ensayo de unión de filtro en 20 mM Tris HCl, pH = 7.5, 3 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.1 µCi/ensayo (=30 µl) [γ -³³P]-ATP, 2 µM ATP, 3 µg/mL poly (Glu, Tyr 4:1) Poly-EY (Sigma P-0275), 1 % DMSO, 25 ng enzima ALK. Los ensayos se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se terminan añadiendo 50 µl de 125 mM EDTA, y una mezcla de reacción se transfiere a una placa MAIP multipantalla (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.), previamente humedecida con metanol, y rehidratados durante 5 min con H₂O. Tras el lavado (0,5% H₃PO₄), las placas son contadas en un contador de centelleo líquido. Valores de CI₅₀ se calculan por análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición.

[0042] Compuestos de fórmulas (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) o (5) pueden inhibir potentemente el crecimiento de células murinas BaF3 humanas que sobreexpresan NPM-ALK (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Alemania). La expresión de NPM-ALK podrá lograrse mediante transfección de la línea celular BaF3 con un vector de expresión pCneoTM (Promega Corp., Madison WI, EE.UU.) que codifica NPM-ALK y la posterior selección de células resistentes G418. Células BaF3 no transfectadas dependen de la IL-3 para la supervivencia celular. En cambio, células BaF3 que expresan NPM-ALK (llamado BaF3-NPM-ALK en adelante) pueden proliferar en ausencia de la IL-3, ya que obtienen la señal de proliferación a través de la NPM-ALK-quinasa. Inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK, así, evita la señal de crecimiento y puede resultar en actividad antiproliferativa. La actividad antiproliferativa de los inhibidores putativos de la NPM-ALK-quinasa puede sin embargo ser superado mediante la adición de IL-3, que proporciona las señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. Un sistema celular análogo utilizando la quinasa FLT3, también se ha descrito (véase, Weisberg E et al. *Cancer Cell*; 1, 433-443 (2002)).

[0043] La actividad inhibitoria de los compuestos de la invención se puede determinar como sigue. En general, células BaF3-NPM-ALK (15.000 / pozo placa de microtitulación) se transfieren a placas de microtitulación de 96 pozos. Los compuestos de prueba son disueltos en dimetil sulfóxido (DMSO) se añaden en una serie de concentraciones (dilución en serie) de tal manera que la concentración final de DMSO no es superior al 1% (v / v). Después de la adición, las placas se incubaron durante dos días, durante los cuales el control de los cultivos sin compuesto de ensayo pueden continuar con dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se mide por medio de tinción YOPROTM [T Idziorek et al. *J. Immunol.*

Methods; 185: 249-258 (1995)]: 25 µl de tampón de lisis que comprende 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 añade a cada pozo. La lisis celular se completa en 60 min a temperatura ambiente y la cantidad total de YOPROTM unido a ADN está determinada por la medición utilizando el lector de pozos Cytofluor II 96-well (PerSeptive Biosystems) con la siguiente configuración: excitación (nm) 485/20 y de emisión (nm) 530/25.

[0044] Valores IC₅₀ pueden ser determinados por un sistema asistido por ordenador utilizando la fórmula siguiente:

$$IC_{50} = [(ABS_{test} - ABS_{start}) / (ABS_{control} - ABS_{start})] \times 100. (ABS = absorption)$$

[0045] El valor de IC₅₀ en esos experimentos se da como la concentración de los compuestos de prueba en cuestión que resultan en un conteo celular que es 50% menor que la obtenida mediante el control sin inhibidor. Los compuestos de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, pueden presentar propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como se indica en las pruebas in vitro descritas en la presente solicitud. En general, los compuestos de la invención tienen valores de IC₅₀ desde 1 nM a 10 µM. En algunos ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de IC₅₀ de 0,01 µM a 5 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de IC₅₀ de 0,01 µM a 1 µM, o más particularmente a partir del 1 nM a 1 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de IC₅₀ de 1 nM o más de 10 µM. Los compuestos de la invención pueden presentar un porcentaje de inhibición superiores al 50%, o en otras modalidades, pueden presentar un mayor porcentaje de inhibición de aproximadamente el 70%, contra ALK a 10 µM.

[0046] La acción antiproliferativa de los compuestos inventivos podrá determinarse también en las líneas celulares humanas de linfoma de KARPAS-299 (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunachweig, Alemania, que se describe en Dirks WG et al. INT. J. Cancer 100, 49-56 (2002)) utilizando la misma metodología descrita anteriormente para la línea celular BaF3-NPM-ALK. En algunas modalidades, los compuestos de la invención pueden presentar actividad inhibitoria con un IC₅₀ en el rango de aproximadamente 0,01 a 1 µM. La acción de los compuestos inventivos sobre la actividad de la autofosforilación de ALK podrá determinarse sobre la línea celular humana de linfoma de KARPAS-299 por medio de un inmunoblot como se describe en Dirks WG et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002).

[0047] En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden inhibir la quinasa de adhesión (FAK), y pueden ser útiles como productos farmacéuticos para tratar condiciones

provocadas por un mal funcionamiento de las cascadas de señales relacionadas con la FAK, como en el tratamiento de determinados tumores. La inhibición de la señalización de FAK endógena resulta en la reducción de la motilidad y, en algunos casos provoca la muerte celular. Por otro lado, la mejora de la señalización FAK por expresión exógena aumenta la motilidad celular. Además, la la FAK es sobreexpresada en cánceres invasivos y metastásicos epiteliales, mesenquimales, de tiroides y de próstata. En consecuencia, un inhibidor de la FAK es probable que sea un medicamento contra el crecimiento tumoral y la metástasis. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para prevenir y/o tratar vertebrados y más concretamente un mamífero, afectado por una enfermedad neoplásica, en particular de tumor de mama, el cáncer de intestino (colon y recto), el cáncer de estómago y el cáncer de ovario y de próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado, melanoma, tumor de vejiga y cáncer de cabeza y cuello.

[0048] La relación entre la inhibición de FAK y el sistema inmune se describe 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 vertebrados y más concretamente un mamífero, afectados por trastornos del sistema inmunitario, las enfermedades o trastornos mediados por los linfocitos T, linfocitos B, los mastocitos y/o eosinófilos, por ejemplo, rechazo agudo o crónico de órganos o tejidos alo- o xenoinjertos, aterosclerosis, oclusión vascular debido a una lesión vascular, como la angioplastia, la restenosis, la hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del SNC tales como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica, el cáncer; enfermedades infecciosas como el SIDA; shock séptico o síndrome de distrés respiratorio del adulto, lesión de isquemia/reperfusión, por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia intestinal, insuficiencia renal o shock hemorrágico o shock traumático.

[0049] En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden inhibir la proteína 70 proteína a la cadena zeta (ZAP-70). La interacción de los agentes de la invención con la proteína tirosina quinasa ZAP-70 puede ser demostrada, por ejemplo, por su capacidad para prevenir la fosforilación de LAT-11 (enlace para la activación de células T) por la proteína tirosina-quinasa ZAP-70 humana en solución acuosa. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que la inhibición de la ZAP-70 desempeña un papel.

[0050] Los compuestos de la invención también pueden inhibir el receptor del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1R), y puede ser útil en el tratamiento de enfermedades mediadas por IGF-1R. Ejemplos de enfermedades mediadas por IGF-1R incluyen pero no se limitan a

enfermedades de proliferación, como tumores, por ejemplo, tumores de mama, renales, de próstata, colorrectal, tiroides, ovario, páncreas, neuronales, pulmón, uterino y gastrointestinales, así como osteosarcomas y melanomas. La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de la tirosina quinasa IGF-1R puede demostrarse mediante una prueba ELISA de captura celular. En este ensayo, se determina la actividad de los compuestos de la invención contra autofosforilación de la IGF-1R inducida por (IGF-1).

[0051] Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o desordenes inflamatorios agudos o crónicos, o enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, la esclerosis múltiple, miastenia gravis, la diabetes (tipo I y II) y los trastornos asociados a los mismos, las enfermedades respiratorias como el asma o las lesiones inflamatorias del hígado, lesiones glomerulares inflamatorias, manifestaciones cutáneas de desordenes o enfermedades mediadas inmunológicamente, enfermedades de la piel inflamatorias o hiperproliferativas (como la psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante y además dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica), enfermedades oculares inflamatorias, por ejemplo, el síndrome de Sjögren queratoconjuntivitis o uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

[0052] De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona:

- (1) un compuesto de la invención para su utilización como un fármaco;
- (2) un compuesto de la invención para su utilización como un inhibidor de ALK, inhibidor de FAK, inhibidores de ZAP-70 y/o inhibidores IGF-1R, por ejemplo para su uso en cualquiera de las indicaciones anteriormente enunciados;
- (3) una composición farmacéutica, por ejemplo, para su uso en cualquiera de las indicaciones antes enunciadas, que comprende un compuesto de la invención como ingrediente activo, junto con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables o vehículos;
- (4) un método para el tratamiento de cualquier indicación que figura anteriormente en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprenda 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 que la activación ALK, FAK, ZAP-70 y / o IGF-1R, desempeña un papel o es implicado;
- (6) el método como se definió anteriormente en virtud de (4), que comprende la co-administración, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una o más sustancias activas, donde

dicho fármaco es útil en alguna de las indicaciones establecidas anteriormente;

(7) un combinación terapéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y uno o más nuevos fármacos, dicho fármaco adicional es útil en alguna de las indicaciones establecidas anteriormente;

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

(9) de acuerdo con el uso (8), donde la enfermedad a ser tratada es seleccionado de linfoma anaplásico de células grandes, linfoma no-Hodgkinianos, tumores inflamatorios miofibroblásticos, neuroblastomas y enfermedades neoplásicas;

(10) según el uso (8) o (9), donde el compuesto es farmacéuticamente aceptable; sal de cualquier uno de los ejemplos;

(11) un método para el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de la quinasa anaplásica de linfoma, especialmente seleccionados a partir de una enfermedad del linfoma anaplásico de células grandes, linfomas no Hodgkin, tumores inflamatorios miofibroblásticos, neuroblastomas y enfermedades neoplásicas, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Administración y Composiciones farmacéuticas

[0053] En general, los compuestos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y conocidos aceptables en la materia, ya sea solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia de los compuestos utilizados y otros factores conocidos para aquellos con habilidades normales en la materia. Por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y alteraciones del sistema inmune, la dosis necesaria también varía dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.

[0054] En general, los resultados satisfactorios se indica que se obtuvieron en forma sistémica con dosis diarias de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 mg / kg de peso corporal, o especialmente, de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg / kg por peso corporal. Una dosis diaria indicada mamíferos grandes, por ejemplo, los seres humanos, pueden estar en el rango de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 2000 mg, o más concretamente, de alrededor de 0,5 mg a 100 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, divididos en dosis de hasta cuatro veces al día

o en forma retardada. Unidades de formas de dosificación adecuadas para la administración oral comprende aprox. 1 a 50 mg de principio activo.

[0055] Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas convencionales por cualquier ruta, por ejemplo, enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de tabletas o cápsulas; parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensión es inyectables; o tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, cremas o ungüentos, o en una forma nasal o supositorio.

[0056] Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente puede fabricarse de forma convencional por procesos de mezcla, granulado, revestimiento, la disolución o liofilización. Por ejemplo, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, puede fabricarse en forma convencional por la mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente. Unidades de dosificación para la administración oral contienen, por ejemplo, de alrededor de 0,1 mg a 500 mg de sustancia activa.

[0057] En una modalidad, las composiciones farmacéuticas son soluciones de la sustancia activa, incluyendo las suspensión es o dispersiones, como soluciones acuosas isotónicas. En el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el principio solo o junto con un portador como manitol, las dispersiones o suspensión es se pueden fabricar antes de su uso. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o agentes emulsionantes, promotores de solución, sales para la regulación de la presión osmótica y/o buffers. Conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a los antioxidantes como ácido ascórbico, o los microbicidas, tales como ácido sórbico o ácido benzoico. Las soluciones o suspensión es pueden también comprender agentes para el aumento de la viscosidad, incluyendo pero no limitado a carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona, gelatinas o solubilizantes, por ejemplo, Tween 80 (polioxietileno(20)sorbitán mono-oleato).

[0058] Suspensión es olcosas pueden comprender como componente oleoso aceites vegetales, sintéticos o semi-sintéticos, usuales para fines de inyección. Los ejemplos incluyen ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen como componente ácido un ácido grado de cadena larga que tenga de 8 a 22 átomos de carbono, o en algunas modalidades, de 12 a 22 átomos de carbono. Ácidos grasos líquidos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margarico,

ácido esteárico, ácido Araquidónico, ácido behénico o ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo el ácido oleico, ácido eláidico, el ácido erúrico, ácido brassídico y ácido linoleico, y si se desea, puede contener antioxidantes, por ejemplo: vitamina E, 3-caroteno o 3,5-di-terc-butil-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ácidos grasos puede tener seis átomos de carbono y pueden ser monovalentes o polivalentes, por ejemplo, a un alcohol mono-, di- o trivalente. Componentes adecuados de alcohol incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o isómeros de los mismo; glicol y glicerol.

[0059] Otros ácidos grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a, oleato etílico, Miristato isopropílico, palmitato de isopropilo, LABRAFIL® M 2375, (polioxicetileno glicerol), LABRAFIL® M 1944 CS (glicéridos poliglicolizados insaturados, preparado por alcoholisis semillas de aceite de albaricoque y que comprenden glicéridos y éster de polietilenglicol), LABRASOL™ (glicéridos saturados poliglicolizados preparados por alcoholisis de TCM y que comprenden ésteres de glicéridos y de polietilenglicol, todos disponibles en GaKefosse, Francia), y/o MIGLYOL® 812 (triglicéridos de ácidos grasos saturados de cadena de C₈ a C₁₂ de Hüls AG, Alemania), y los aceites vegetales como aceite de algodón, aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja o aceite de cacahuete.

[0060] Composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la combinación de ingredientes activos con uno o más vehículos sólidos, y si se desea, granulación de la mezcla resultante, y el procesamiento de la mezcla o gránulos por inclusión de nuevos excipientes, para formar tabletas o núcleos de tabletas.

[0061] Vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, diluentes, tales como azúcares, por ejemplo la lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, el fosfato tricálcico o fosfato ácido de calcio, y también aglutinantes, por ejemplo, como los almidonas, por ejemplo, de maíz, de trigo, de arroz o fécula de patata, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona y/o, si se desea, desintegrantes, como los almidonas mencionados anteriormente, carboximetil almidón, polivinilpirrolidona cruzada, ácido algínico o una sal del mismo, como el alginato de sodio. Excipientes adicionales incluyen acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sus sales, como el estearato de magnesio o calcio, y/o polietileno glicol, o sus derivados.

[0062] Núcleos de tabletas pueden ser proporcionados con revestimientos, opcionalmente entéricos, a través de la utilización de, entre otras cosas, soluciones concentradas de azúcar, que pueden comprender las goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o una solución de revestimiento adecuada en solventes orgánicos adecuados o mezclas

de solventes, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, las soluciones de las preparaciones adecuadas de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse tintes y pigmentos a los comprimidos o tabletas revestidas, por ejemplo, para fines de identificación o para indicar las diferentes dosis de ingrediente activo.

[0063] Composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden incluir también cápsulas duras que comprenden gelatina o cápsulas blandas selladas que comprenden gelatina y un plastificante, como el glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo, en mezcla con el relleno, como el almidón de maíz, aglutinantes, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, el ingrediente activo puede estar disuelto o suspendido en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de ácidos grasos de etilen o propilenglicol, a los que se puede agregar estabilizantes y detergentes, por ejemplo ésteres de ácidos grasos de tipo polioxietilen sorbitán.

[0064] Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal, por ejemplo, supositorios que comprenden una combinación de sustancia activa y una base de supositorio. Bases de supositorios adecuadas pueden ser, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos parafínicos, polietilenglicol o alcoholes superiores.

[0065] Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral pueden comprender soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo, de una sal soluble en agua, o la inyección de suspensión es acuosa que contienen sustancias aumentadoras de la viscosidad, como por ejemplo la carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y o dextrano, y, si se desea, estabilizantes. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en forma liofilizada y puede prepararse una solución antes de la administración parenteral mediante la adición de solventes adecuados. Soluciones como éstas se utilizan, por ejemplo, para la administración parenteral y pueden ser también empleadas como soluciones para perfusión. La fabricación de inyectables normalmente se lleva a cabo en condiciones estériles, como es el relleno, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los contenedores.

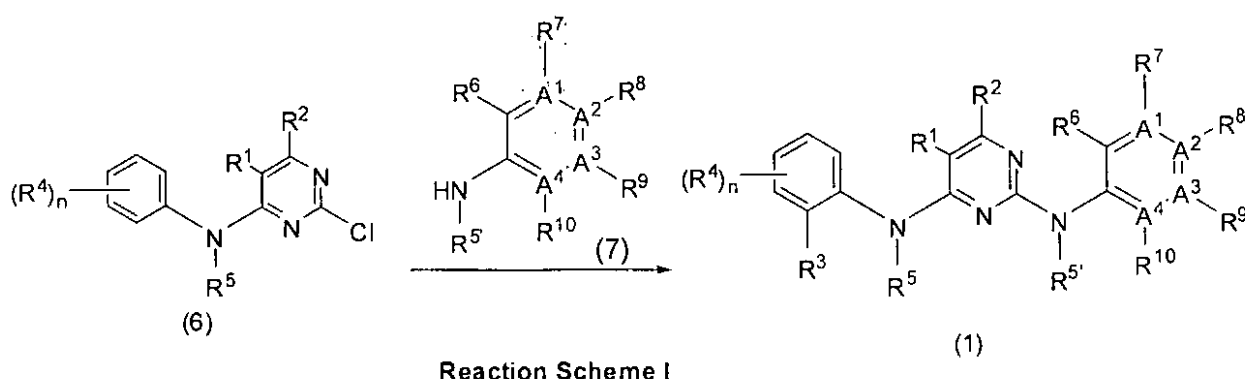
[0066] Los compuestos de la invención se pueden administrar como un único principio activo, o junto con otros fármacos útiles contra las enfermedades neoplásicas o útiles en regímenes de inmunomodulación. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser utilizados de acuerdo con la invención en combinación con composiciones farmacéuticas eficaces en diversas enfermedades como se han descrito anteriormente, por ejemplo, con

ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, vincristina, 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, sirolimus o everolimus, corticosteroides, por ejemplo, prednisona, ciclofosfamida, azathiopreno, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, antimaláricos, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetil, 15-deoxyspergualina, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHIC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CD40 I, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, CTLA4lg.

[0067] La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención divulgada en este documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) por lo menos un co-agente. El kit puede comprender las instrucciones para su administración.

Procesos para fabricar los compuestos de la invención

[0068] Los compuestos de Fórmula (1) pueden ser preparados siguiendo el esquema de reacción I, en el cual cada sustituyente es como se definió en el Resumen de la invención:



[0069] Un compuesto de Fórmula (1) puede ser sintetizado por reacción de un compuesto de Fórmula (6) con un compuesto de Fórmula (7) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo acetato de paladio y similares), un ligando (por ejemplo xantfos y similares) y una base (por ejemplo carbonato de cesio y similares) en un solvente adecuado (por ejemplo, THF, y similares). La reacción se lleva a cabo a un rango de temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 180°C y puede tomar 10 min. a 8 horas para completarse.

[0070] Alternativamente, un compuesto de Fórmula (1) puede ser sintetizado por reacción de un compuesto de Fórmula (6) con un compuesto de Fórmula (7) en presencia de un ácido (por ejemplo HCl, TsOH y similares), en un solvente adecuado (por ejemplo, 2-propanol, y similares). La reacción se lleva a cabo a un rango de temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 150°C y puede tomar hasta 12 horas para completarse.

Procesos adicionales para fabricar compuestos de la invención

[0071] Los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, también se obtienen en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el solvente usado para cristalización (presente como solvatos). Las sales pueden ser convertidas a los compuestos en forma libre, por ejemplo, al tratarlas con agentes básicos adecuados, por ejemplo, con carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de hidrógeno de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos o, como carbonato de potasio o hidróxido de sodio. En vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y aquellas en forma de sus sales, incluyendo las sales que pueden ser utilizados como productos intermedios, por ejemplo, en la purificación o la identificación de los compuestos de la invención, toda referencia a los compuestos libres aquí y en lo sucesivo, se debe entender en el sentido de referirse también a las sales correspondientes, según corresponda.

[0072] Las sales de los compuestos inventivos con un grupo formador de sales puede ser preparado de manera conocida. Sales de adición ácidas de compuestos de Fórmula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) o (5) pueden así obtenerse por tratamiento con un ácido o con reactivo de intercambio de iones adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención pueden formarse, por ejemplo, como sales de adición ácidas, con ácidos orgánicos e inorgánicos, a partir de compuestos de Fórmula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) o (5) con un átomo básico de nitrógeno.

[0073] Ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos halógenos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácidos carboxílico, fosfórico, ácido 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, como el ácido glutámico y ácido aspártico, ácido malcico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 4 aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido myélico, ácido cinámico, ácido metano o

etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenesulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3 o 4 metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil o N-propil sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, como ácido ascórbico.

[0074] Con fines de purificación o aislamiento, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picrates o percloratos. Para uso terapéutico, sólo sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres son empleados (en su caso en forma de preparaciones farmacéuticas).

[0075] Los compuestos de la invención en forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención, por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro o tribromuro de fósforo, o similares) en un solvente orgánico inerte (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) a 0 a 80 ° C.

[0076] Derivados profármacos de los compuestos de la invención pueden ser preparados por los métodos conocidos por las personas de competencias normales en la materia (por ejemplo, para más detalles, véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, profármacos apropiados pueden ser preparados por reacción de un compuesto de la invención no derivado con un agente carbamilador adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanoclorhidrato, para-nitrofenil carbonato, o similares).

[0077] Derivados protegidos de los compuestos de la invención pueden ser preparados por medios conocidos por las personas de competencias normales en la materia. Una descripción detallada de las técnicas aplicables en la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley y Sons, Inc., 1999".

[0078] Los compuestos de la invención pueden ser preparados como sus estereoisómeros por reacción de una mezcla racémica del compuesto con una solución de un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, para recuperar los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de enantiómeros puede realizarse utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, o usando complejos disociables (por ejemplo, sales cristalinas diastereoméricas). Los diastereoisómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc) y puede ser fácilmente separada por el aprovechamiento de estas diferencias. Los diastereoisómeros pueden ser separados por cristalización fraccionada, cromatografía, o por

técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio que no de por resultado la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables para la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de una mezcla racémica, pueden encontrarse en Jean Jacques, Yre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates y Resoluciones", John Wiley & Sons, Inc., 1981.

[0079] En resumen, los compuestos de la invención pueden ser fabricados por un proceso, que implica:

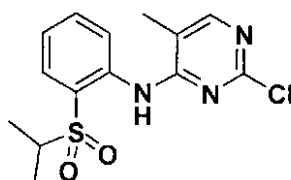
- (a) Esquema de Reacción I;
- (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) opcionalmente, la conversión de una forma de sal de un compuesto de la invención a una forma no-salina;
- (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) opcionalmente, la conversión de una forma N-óxido de un compuesto de la invención su forma no oxidada;
- (f) opcionalmente, la resolución de un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (g) opcionalmente convertir un compuesto no derivado de la invención en un derivado profármaco farmacéuticamente aceptables, y
- (h) opcionalmente convertir un derivado profármaco de un compuesto de la invención a su forma no derivada.

[0080] En la medida en que la producción de las materias primas no es particularmente descrita, ya que los compuestos son conocidos o pueden ser preparados por analogía con los métodos conocidos en el arte o como se indica en los ejemplos sucesivos. Una persona de habilidad en el arte apreciará que las transformaciones anteriores son solo representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que otros métodos bien conocidos también pueden ser utilizados. La presente invención es adicionalmente ejemplificada, pero no se limita, por los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

Preparación de intermediarios

Intermediario 1

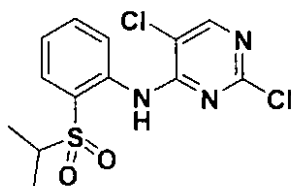
2-cloro-N-(2-(*iso*-propilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina



[0081] A una suspensión de 730 mg de NaI en una mezcla de DMF/DMSO (25/2.5 ml) se agrega gota a gota a 0°C, 2.53 g (12.69 mmol) de 2-(*iso*-propilsulfonil)benzenamina en DMF/DMSO (10 ml, proporción 9/1). Una solución es agitada 30 minutos a 0°C y 4.11 g (25.3 mmol, 2 eq.) de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina diluida en 10 ml de DMF/DMSO (proporción: 9/1) se agrega gota a gota. Una solución es calentada hasta temperatura ambiente y agitada durante la noche. Posteriormente, el producto crudo es directamente cristalizado desde CH₃CN frío en varios lotes para proporcionar 2-cloro-N-(2-(*iso*-propilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina como cristales pálidos de color cremoso: ESMS *m/z* 326.1 (M + H⁺).

Intermediario 2

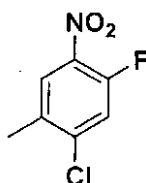
Síntesis de 2,5-dicloro-N-(2-(*iso*-propilsulfonil)fenil)pirimidin-4-amina



[0082] Usando el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 2-cloro-N-(2-(*iso*-propilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina, 2,5-dicloro-N-(2-(*iso*-propilsulfonil)fenil)pirimidin-4-amina se aísla como un sólido de color cremoso: ESMS *m/z* 346.0 (M + H⁺).

Intermediario 3

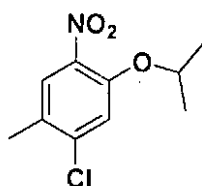
2-cloro-4-fluoro-5-nitrotolueno



[0083] A una solución de 100 g (0.7 mol) de 2-cloro-4-fluorotolueno en 250 ml de H₂SO₄ concentrado se agrega por porciones 85 g (0.875 mol) de KNO₃ a 0°C (adición de la cantidad total de KNO₃ se termina en aproximadamente 1 hora). La mezcla rojiza es calentada lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche y extinguida sobre hielo triturado y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El aceite crudo es entonces purificado sobre un gran tapón de silica (eluyente: 97/3 hexanos/EtOAc) para proporcionar 2-cloro-4-fluoro-5-nitrotolueno a un aceite pálido amarillo que solidifica en resposo. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Mz): 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

Intermediario 4

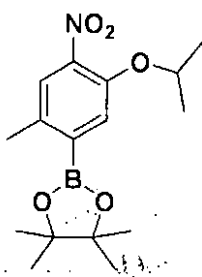
2-cloro-4-*isopropoxi*-5-nitrotolueno



[0084] A una solución de 25 g (0.131 mol) de 2-cloro-4-fluoro-5-nitrotolueno en 250 ml de 2-propanol se agrega 208 g (0.659 mol, 5 eq.) de Cs₂CO₃. La mezcla es agitada a 60°C durante la noche y la mayoría del 2-propanol se evapora a presión reducida. Se agrega agua y una solución es extraída con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se concentran y el producto crudo filtrado sobre un tapón de silica (eluyente: 95/5 hexanos/EtOAc) para proporcionar 2-cloro-4-*isopropoxi*-5-nitrotolueno como un sólido pálido amarillo esponjoso.

Intermediario 5

éster del ácido 2-metil-4-nitro-5-*isopropoxi*-fenilborónico pinacólico

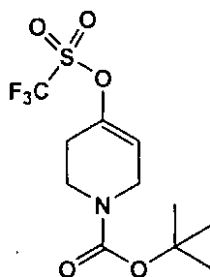


[0085] Una mezcla de 5.09 g 2-cloro-4-*isopropoxi*-5-nitrotolueno (0.02216 mol), 6.20 g (0.02437 mol) de pinacol diborano, 595 mg (0.00212 mol) de PCy₃, 1.014 g (0.00108 mol) de

Pd₂dba₃ y 3.16 g (0.0322 mol) de KOAc en 100 ml de dioxano seco se calienta a 100°C durante la noche. Luego de enfriarse a RT, una solución oscura es filtrada sobre celita y el solvente es evaporado a presión reducida. El aceite crudo es purificado en una columna de cromatografía de sílica gel (eluyente: 95/5 hexanos/EtOAc) para proporcionar éster del ácido 2-metil-4-nitro-5-isopropoxi-fenilborónico pinacólico como a un aceite que solidifica en resposo. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Mz): 7.51 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.35 (s, 12H).

Intermediario 6

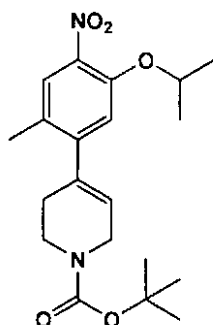
Éster tert-butilico del ácido 4-Trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico



[0086] Una solución de *N*-tert-Butoxycarbonil-4-piperidona (10.17 g, 0.05 mol) en THF (100 mL) se agrega gota a gota enfriado (-78 °C), agita vigorosamente la solución de LDA (40 mL de 1.5 M solución en ciclohexanos, 0.06 mol) en THF (100 mL), bajo N₂. La mezcla de reacción se deja a -78 °C por 30 min antes de añadir una solución de fenil trifluorosulfonimida (19.85 g, 0.055 mol) en THF (50 mL). Luego la mezcla de reacción es calentada a temperatura ambiente y agitada por 3 h. La reacción es extinguida a 0 °C con 100 mL de NH₄Cl saturado acuoso y filtrada a través de Celita. El filtrado se agrega a 100 mL de EtOAc y las capas se separan. La capa orgánica se lava con H₂O, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto crudo es purificado por cromatografía flash de sílica en columna (0-30% EtOAc en Hexanos como eluyente y verificado por TLC con 2% de KMnO₄ en EtOH) para proporcionar Éster tert-butilico del ácido 4-Trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico como a un aceite amarillo.

Intermediario 7

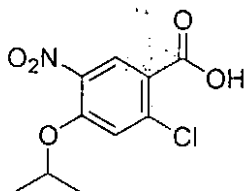
éster tert-butilico del ácido 4-(5-Isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico



[0087] A una solución del éster del ácido de 2-metil-4-nitro-5-*isopropoxi*-fenilborónico pinacólico (2.04 g, 6.4 mmol) y éster tert-butílico del ácido 4-Trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (3.2 g, 9.6 mmol) en 110 mL de DME/H₂O (10:1 V/V) se agrega Pd(PPh₃)₄ (365 mg, 0.32 mmol) y Cs₂CO₃ (4.2 g, 12.8 mmol). La mezcla de reacción se calienta bajo N₂ a 80 °C durante la noche. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción es filtrada a través de Celita y el filtrado es diluido con 100 mL de EtOAc, secuencialmente lavado con H₂O, salmuera, y finalmente se concentra al vacío. El producto crudo es purificado por cromatografía flash de sílica gel (5%-15% EtOAc en Hexanos como eluyente) para proporcionar éster tert-butílico del ácido 4-(5-Isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico como a un aceite amarillo. ¹H NMR (CD₃OD, 400 Mz): 7.59 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.67 (broad s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

Intermediario 8

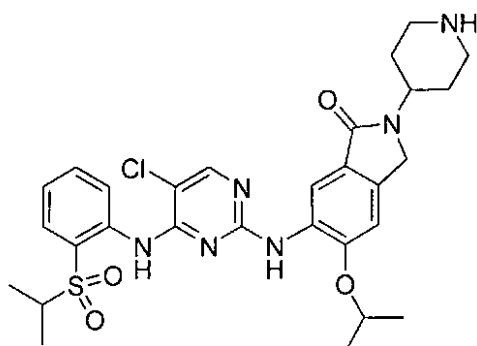
Ácido 2-Cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzóico



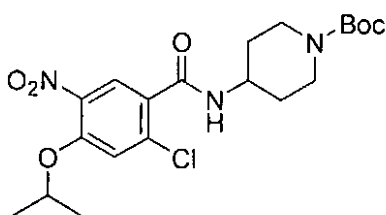
[0088] Una mezcla de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-benzóico (5.0 g, 22.8 mmol) y carbonato de cesio (29.7 g, 91.1 mmol) en 2-propanol (100 mL) se calienta a 50°C durante la noche. El solvente se remueve al vacío y se agrega 100 mL de agua. Se agrega HCl concentrado acuoso gota a gota a esta solución a 0 °C hasta pH=2. El producto precipitado que se forma se aísla por filtración, lavado con agua y secado bajo vacío para dar ácido 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzóico.

Ejemplo 1

6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (178)

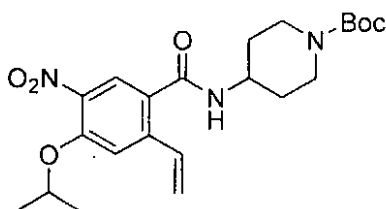


Pasos 1 y 2: éster tert-butílico del ácido 4-(2-Cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico



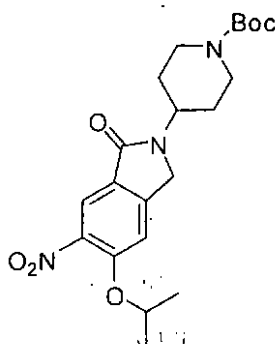
[0089] A una solución de ácido 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzóico (**Intermediario 8**, 10 g, 38.5 mmol) en DCM (200 mL) y DMF (1 mL), es lentamente adicionado tionil cloruro (9.17 g, 77 mmol) via jeringa. La mezcla es agitada por 3 horas, y es luego concentrada hasta sequedad. El sólido blanco obtenido, 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoyl cloruro, es secado bajo vacío. A una mezcla de éster tert-butílico del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (1.44g, 7.2 mmol) y trietilamina (3 mL, 21.6 mmol) en DCM (100 mL), es lentamente adicionado 2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoyl cloruro (2g, 7.2 mmol) disuelto en DCM (10 mL) vía jeringa. La mezcla es agitada a temperatura ambiente por 3 horas, y es luego concentrado. El sólido obtenido es disuelto en etil acetato y se lava con agua y salmuera respectivamente. Luego de evaporación del solvente, el compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo claro, y es directamente usado en el próximo paso sin purificación adicional.

Paso 3: éster tert-butílico del ácido 4-(4-Isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico



[0090] A una mezcla de éster tert-butilico del ácido 4-(2-cloro-4-isopropoxi-5-nitro-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico (7.2 mmol) obtenido en el paso anterior, éster dibutilico del ácido vinilborónico (1.72 g, 9.4 mmol) y carbonato de sodio (5.34 g, 50.4 mmol) en THF/H₂O (100/25 mL) se agrega diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (442 mg, 5% mmol). La mezcla es purgada con N₂ por 3 min y calentada a 90°C bajo N₂ durante la noche en un balón de fondo redondo equipado con un condensador. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se verte en una solución de cloruro de amonio saturada. La mezcla es extraída con etil acetato (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinan, lavados con salmuera y se concentran. El producto crudo es purificado en una columna de cromatografía de sílica gel (40% etil acetato en hexanos) para proporcionar éster tert-butilico del ácido 4-(4-isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco.

Pasos 4, 5 y 6: éster tert-butilico del ácido 4-(5-Isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico



[0091] carboxílico éster tert-butílico del ácido 4-(4-Isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoilamino)-piperidina-1- obtenido del paso anterior (1.9 g, 4.38mmol) es disuelto en DCM (100 mL) y se enfría a -78 °C. O₃ (g) es burbujeado en una solución hasta que el color de la solución de vuelve azul/gris. Una solución es entonces purgada con N₂ (g) hasta que el color azul desaparece. Una solución es calentada a temperatura ambiente y tratada con resina trifenil fosfina (5 g) pre-tratada en DCM (100 mL). Luego de 30 min, la mezcla es filtrada, el filtrado es concentrado, y el residuo resultante es disuelto en DCM/TFA (100mL / 25 mL). A esta mezcla se agrega trietil silano (4.6 mL, 17.5 mmol). La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción es concentrada y re-disuelta en DCM. La solución de DCM se lava con HCl 1N acuoso (3 x 20 mL). Las capas acuosas combinadas son tratadas con NaOH conc. acuoso hasta pH =12. La capa acuosa es extraída con etil acetato (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio. Un sólido amarillo claro es obtenido luego de evaporación del solvente orgánico.

23

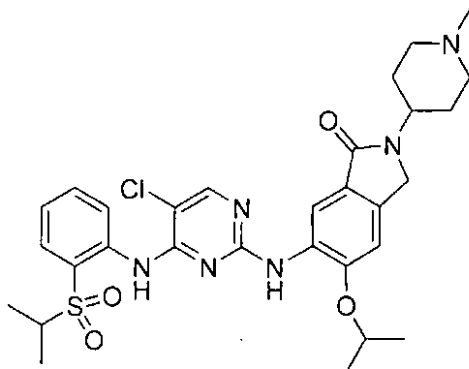
[0092] El sólido es disuelto en una mezcla de metanol y trietilamina (100mL, 9:1 v/v). A esta mezcla se agrega di-*tert*-butil dicarbonato (680 mg, 3.1mmol). Luego de agitar a 50 °C por 30 minutos, la mezcla es concentrada y purificada por cromatografía flash en columna de silica gel (eluyente: 40~50% etil acetato en hexanos) para proporcionar éster *tert*-butilico del ácido 4-(5-Isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.74 (q, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (d, 6H).

Pasos 7, 8 y 9

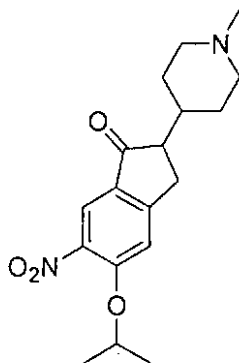
[0093] A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico del paso previo (850 mg, 2mmol) en metanol, se agrega Pd/C (10% on carbón, 100 mg). La mezcla es hidrogenada bajo 1 atm de gas hidrógeno. Luego de 4 horas, la mezcla es filtrada y se concentra. La anilina obtenida, como un sólido amarillo, es usado para el próximo paso sin purificación adicional. A una mezcla del producto crudo (2 mmol) del paso anterior, (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina (**Intermediario 2**, 770mg, 2.2 mmol), carbonato de cesio (1.3g, 4mmol), y xantfos (115 mg, 0.2mmol) en THF (20 mL), se agrega acetato de paladio (22mg, 5% mmol) en un tubo de microondas. La mezcla es purgada con N₂ por 3 min. El tubo sellado se calienta a 150°C por 20 min bajo radiación de microondas. La mezcla se enfría, es filtrada y se concentra. El residuo es purificado por cromatografía flash en columna de silica gel (eluyente: 65% etil acetato en hexanos) para proporcionar un sólido amarillo. El sólido es tratado con DCM/TFA (1/1, 10mL) por 1 hora seguido de concentración bajo vacío. La purificación final usando RP LC-MS preparativo que proporciona 6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**178**) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.60-9.50 (br, 1H), 9.34-9.21 (br, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.41 (d, 6H), 2.30 (d, 6H); ESMS *m/z* 599.2 (M + H⁺).

Ejemplo 2

6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (181)



Paso 1: 5-Isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1-ona



[0094] A una solución de 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-indan-1-ona (**Ejemplo 1, Paso 5**) en THF (5 mL) y metanol (5 mL) se agrega formaldehído (104.2 uL, 1.39 mmol) y 10 gotas de AcOH secuencialmente. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 1h, luego cianoborhidruro de sodio (175.1 mg, 2.78 mmol) se agrega en una porción, y la reacción es agitada por adicional 30 min. La reacción es extinguida por acuoso saturado NH_4Cl y se concentra al vacío para dar un residuo oleoso. Este aceite se particiona entre EtOAc y salmuera, el extracto orgánico se seca sobre Na_2SO_4 , es filtrado y se concentra bajo vacío. Cromatografía en silica gel (5% MeOH en DCM) proporciona 5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1-ona; MS m/z 333.2 (M+1).

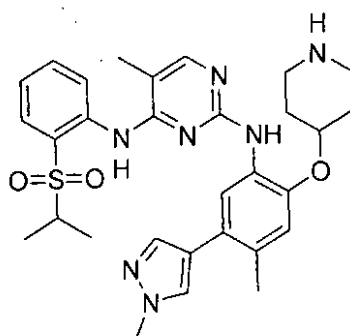
Pasos 2 y 3

[0095] Siguiendo los procedimientos anteriormente descritos (**Ejemplo 1, Pasos 7 y 8**) usando el producto del paso 1 se genera el compuesto del título 6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**181**) como un sólido blanco. ^1H NMR 400 MHz (DMSO-d_6 con trazas D_2O) δ 8.46 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.75

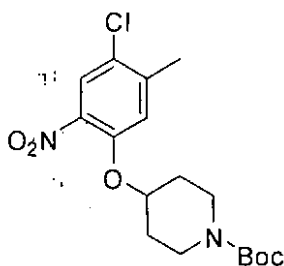
(m, 1H), 4.41(s, 2H), 4.29(m, 1H), 3.65(m, 2H), 3.44(m, 1H), 3.17(t, 2H), 2.79(s, 3H), 2.07(m, 2H), 1.98(d, 2H), 1.28(d, 6H), 1.14(d, 6H); MS m/z 613 (M+1).

Ejemplo 3

5-Metil-N²-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N⁴-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (35)

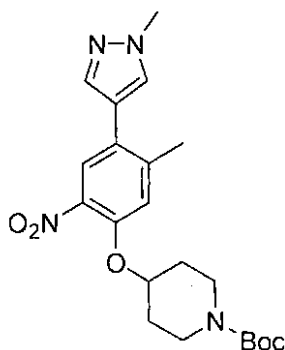


Paso 1: éster tert-butilico del ácido 4-(4-Cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico



[0096] A una mezcla de 4-Cloro-5-metil-2-nitro-fenol (3.752 g, 20.0 mmol), éster tert-butilico del ácido 4-Hidroxi-piperidina-1-carboxílico (4.83 g, 24 mmol), y trifenilfosfina (6.23 g, 24 mmol) en 75 mL THF se agrega diisopropil asodicarboxilato (4.73 mL, 245 mmol) en varias porciones 22 °C por 1 h. La reacción es agitada a la misma temperatura por 2 hrs adicionales. La mezcla de reacción es concentrada al vacío. El residuo se toma en en 50 mL eter, y se deja reposar a 22 °C por 14 hrs. Los cristales resultantes se remueven por filtración. El filtrado es concentrado al vacío, y el residuo es purificado sobre 330 g SiO₂ en una columna (ISCO) usando un gradiente de 20 a 40% de etil acetato en hexanos como eluente, produciendo el éster tert-butilico del ácido 4-(4-Cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico como un aceite amarillo oscuro viscoso. MS (ES+); 315.1 (MH⁺ - C₄H₈), 393.1 (MNa⁺).

Paso 2: éster tert-butílico del ácido 4-[5-Metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitro-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico



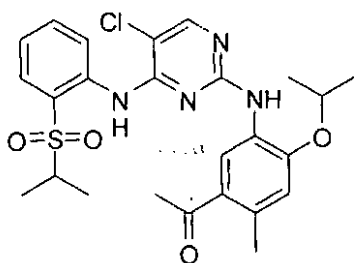
[0097] Una mezcla de éster tert-butílico del ácido 4-(4-Cloro-5-metil-2-nitro-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico del paso previo (375.8 mg, 1.01 mmol), 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Boron Molecular, 224.4 mg 1.08 mmol), fosfato de potasio tribásico monohidrato (392 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45 mg), y dicianodifosfinobifenil (43 mg) en 4 mL de 1,4-dioxano/ H_2O (3/1) se calienta en un tubo sellado a 150 °C por 20 min bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción es filtrada a través de un pequeño tapón de Celita, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo es purificado usando una columna de SiO_2 (ISCO), produciendo el éster tert-butílico del ácido 4-[5-Metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitro-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico. MS (ES⁺): 417.3 (MH⁺), 439.2 (MNa⁺).

Pasos 3, 4 y 5

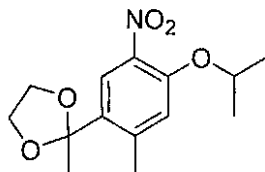
[0098] Utiliza el mismo procedimiento descrito en la síntesis del **Ejemplo 1** (Pasos 7, 8 y 9) y la purificación final usando RP LC-MS preparativa se obtiene 5-Metil-N²-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N⁴-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (**35**). MS (ES⁺): 576.3 (MH⁺).

Ejemplo 4

1-(5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona (**36**)

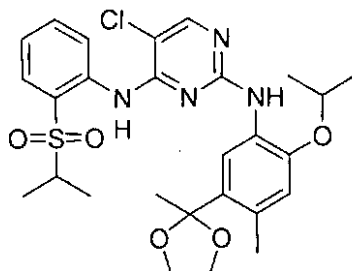


Paso 1: 2-(4-Isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano



[0100] Una mezcla de 1-(4-Isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-etanona (0.788 g, 3.32 mmol), etilenglicol (1.8 mL), y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (6.3 mg) en 60 mL de benceno se calienta a reflujo con una trampa Dean-Stark por 18 hrs. La mezcla de reacción es diluida con 100 mL de etil acetato y lavada sucesivamente con 100 mL de NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O, y salmuera saturada. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, es filtrada y se concentra al vacío, produciendo 2-(4-Isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano como cristales amarillos. MS (ES⁺): 282.2 (MH⁺).

Pasos 2 y 3: 5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina



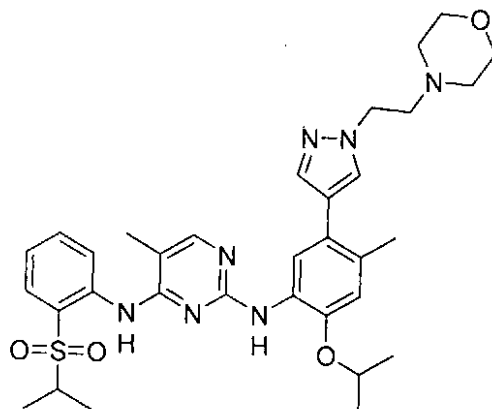
[0101] Utilizando el mismo procedimiento descrito en la síntesis del **Ejemplo 1** (Pasos 7 y 8), usando 2-(4-Isopropoxi-2-metil-5-nitro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano del paso previo como material inicial y se purificó usando cromatografía de silica gel (gradiente 2% to 20% EtOAc en hexanos) se obtiene el 5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina como un sólido blanco. MS (ES⁺): 561.2 (MH⁺).

Paso 4

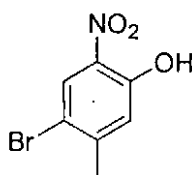
[0102] Una solución de 5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina del paso previo (84 mg, 0.15 mmol) en 5 mL 1,4-dioxano es tratada con 1 mL de HCl acuoso 1N a 22 °C por 2 hrs. La reacción se desarrolla y proporciona 1-(5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona (**36**). MS (ES⁺): 517.2 (MH⁺).

Ejemplo 5

N²-{2-Isopropoxi-4-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-5-metil-N⁴-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (37)

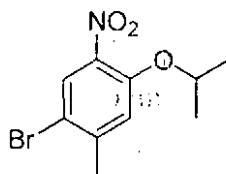


Paso 1: 4-Bromo-5-metil-2-nitro-fenol



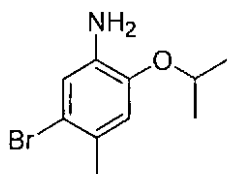
[0103] 4-Bromo-3-metil-fenol (1.122 g, 6.00 mmol) y $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ (372 mg) en 30 mL diclorometano es tratada con 0.38 mL de HNO_3 conc. a 22 °C. Luego de agitar a la misma temperatura por 1 hr, una adición de 0.1 mL de HNO_3 conc. se agrega, y la reacción es agitada por una hora adicional. La mezcla de reacción se lava con H_2O , se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo es purificado usando una columna de SiO_2 (ISCO), produciendo una mezcla de 4-Bromo-5-metil-2-nitro-fenol como cristales amarillos y su sub-producto regioisómero como cristales anaranjados.

Paso 2: 1-Bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-benceno



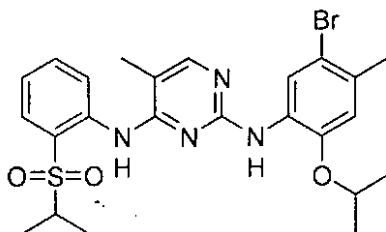
[0104] A una mezcla de 4-Bromo-5-metil-2-nitro-fenol del paso previo (0.66 g, 2.84 mmol), 2-propanol (0.262 mL), y trifenilfosfina (894 mg) en 10 mL de THF se agrega diisopropil asodicarboxilato (0.671 mL) at 22 °C. La mezcla de reacción es concentrada al vacío. El residuo es purificado usando una columna de SiO_2 (ISCO), produciendo 1-Bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-benceno como un sólido amarillo claro.

Paso 3: 5-Bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenilamina



[0105] A 1-Bromo-4-isopropoxi-2-metil-5-nitro-benceno del paso previo (0.734 g, 2.68 mmol) y hierro (polvo, 325 mesh, 1.05 g) en 20 mL de etanol se agrega 1 mL de HCl acuoso 1N con enfriamiento en un baño de hielo. Luego de esta adición, la reacción se calienta a reflujo por 2 hrs. luego una adición de 0.5 g de hierro se agrega y la reacción se calienta a reflujo por 2 hrs adicionales. La mezcla de reacción se enfría y se filtra a través de un cojin de Celita. El filtrado es concentrado al vacío, produciendo 5-Bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenilamina como a un aceite anaranjado. El producto es usado en el próximo paso sin purificación adicional.

Paso 4: N2-(5-Bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina



[0106] 5-Bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenilamina del paso previo (537 mg, 2.20 mmol) y 2-cloro-N-(2-(iso-propilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidin-4-amina (**Intermediario 1**, 652 mg, 2.00 mmol) en presencia de ácido metanosulfónico (0.143 mL) en 4 mL 2-propanol se condensan a 140 °C por 30 min en un tubo sellado bajo radiación de microondas. Posteriormente, N2-(5-Bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina es obtenido. MS (ES⁺): 535.1 (MII⁺).

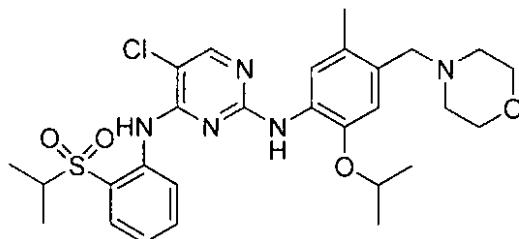
Paso 5

[0107] Una mezcla de N2-(5-Bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina del paso previo (53 mg, 0.099 mmol), 4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etil}-morfolina (Boron Molecular, 61 mg 0.20 mmol), K₃PO₄ (58 mg), Pd₂(dba)₃ (10 mg), y triciclohexilfosfina (8 mg) en 1 mL de 1,4-dioxano/H₂O (3/1 v/v) se calienta en un tubo sellado a 150 °C por 20 min bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción es filtrada a través de un pequeño tapón de Celita y se

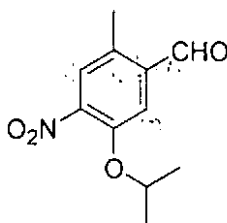
concentra. La purificación final usando RP LC-MS preparativa proporciona N2-{2-Isopropoxi-4-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (**37**). MS (ES+): 634.3 (MH+).

Ejemplo 6

5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (**60**)

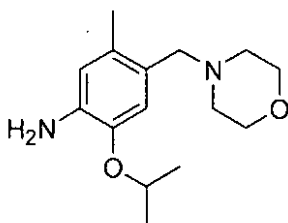


Pasos 1 y 2: 1-Cloro-5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-benceno



[0108] A una mezcla de 1-cloro-2-metil-4-nitro-5-isopropoxi-benceno (**Intermediario 4**, 870 mg, 3.77mmol), ácido vinilborónico dibutil éster (1.24 mL, 5.6 mmol), y carbonato de sodio (2.8 g, 26.4mmol) en THF/H₂O (20/5 mL) se agrega diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (132 mg, 5% mmol). El tubo de reacción es sellado, la mezcla es purgada con N₂ por 3 min y luego calentada a 90°C bajo N₂ durante la noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se verte en una solución de cloruro de amonio saturada. La mezcla de reacción cruda es extraída con etil acetato (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinan, son lavados con salmuera y se concentran. El producto crudo es purificado en una columna de cromatografía de sílica gel (10% etil acetato en hexanos) para proporcionar 1-metil-5-nitro-4-propoxi-2-vinil-benceno como un sólido amarillo. 1-Metil-5-nitro-4-propoxi-2-vinil-benceno obtenido del paso anterior (360 mg, 1.63mmol) es disuelto en DCM (20 mL) y se enfría a -78 °C. O₃ (g) es burbujeado en una solución hasta que el color de la solución sea azul/gris. La solución es entonces purgada con N₂ (g) hasta que el color azul desaparece. La solución es calentada a temperatura ambiente y tratada con resina de trifenilfosfina (2 g) pre-tratada en DCM (30 mL). Luego de 30 min, la mezcla es filtrada, y el filtrado es concentrado para proporcionar 2-metil-4-nitro-5-propoxi-benzaldehído como un sólido amarillo.

Pasos 3 y 4: 2-Isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina



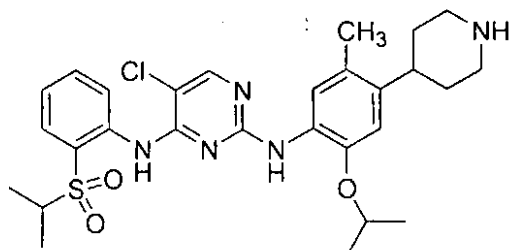
[0109] A una solución de 2-metil-4-nitro-5-propoxi-benzaldehído obtenido en el paso anterior (34 mg, 0.152 mmol) en MeOH/THF (0.5/0.5 mL), se agrega ácido acético (5 gotas). La mezcla es agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Cianoborhidruro de sodio (20 mg, 0.30 mmol) es luego adicionado. Luego de agitar por 30 min, la reacción es extinguida por adición de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla de reacción es extraída con etil acetato (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se combinan y se concentran para proporcionar el producto amina como a un aceite amarillo que es directamente usado en el próximo paso sin purificación adicional. A una solución del producto obtenido en el paso anterior en metanol (5 mL), se agrega Pd/C (10% on carbón, 2 mg). La mezcla es hidrogenada bajo 1 atm de hidrógeno. Luego de 4 horas, la mezcla es filtrada y se concentra. El producto anilina obtenido (amarillo sólido), es usado en el próximo paso sin purificación adicional.

Paso 5

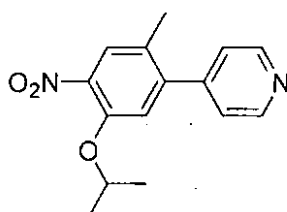
[0110] A una mezcla del producto anilina obtenido en el paso anterior (0.152 mmol), (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina (**Intermediario 2**, 52 mg, 0.152 mmol), carbonato de cesio (99 mg, 0.30 mmol) y xantfos (8 mg, 0.02mmol) en THF (2 mL), se agrega acetato de paladio (2 mg, 5% mmol) en un tubo de microondas. La mezcla es purgada con N₂ por 3 min y luego el tubo sellado se calienta a 150 °C por 20 min. bajo radiación de microondas. La reacción es filtrada, concentrada, y purificada por mass-trigger RP I.C-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título 5-Cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-N⁴-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (**60**) como un sólido amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35(s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.70-4.63(br, 1H), 4.30-4.18 (br, 2H), 4.15-4.10 (br, 2H), 4.00-3.97 (br, 2H), 3.52-3.46 (br, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95-2.84 (br, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (d, 12H); ESMS *m/z* 574.2 (M + H⁺).

Ejemplo 7

5-Cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N⁴-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (66)

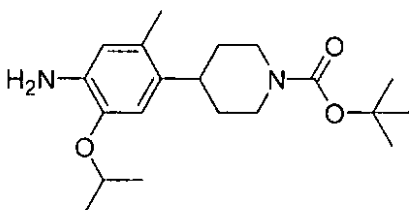


Paso 1: 4-(5-Isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina



[0111] ácido 4-Piridinaborónico (147 mg, 1.20 mmol, 1.1 equiv.) es disuelto en una mezcla de 2:1 v/v dioxano y H₂O (15 mL) y N₂ es burbujado por 5 minutos. Tris(dibenzilideno acetona)dipaladio (0) (100 mg, 0.109 mmol, 0.1 equiv.), 2-diciclohexilfosfina-2'-6'-dimetoxi bifenil (112 mg, 0.272 mmol, 0.25 equiv.), 1-cloro-5-isopropoxi-2-metil-4-nitro-benceno (**Intermediario 4**, 250 mg, 1.09 mmol, 1.0 equiv.) y K₃PO₄ (462 mg, 2.18 mmol, 2.0 equiv.) son adicionados bajo una manta de N₂. El recipiente de reacción es sellado y calentado con radiación de microondas a 150 °C por 20 min. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción es diluida con etil acetato y lavada con NaOH acuoso 1N (2x), la capa orgánica luego se seca sobre Na₂SO₄ y filtrada. Luego de concentración, el producto crudo es purificado por cromatografía de silica gel (gradiente de hexanos a 30% etil acetato en hexanos) para dar 4-(5-Isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina como un sólido marron: ESMS *m/z* 273.1 (M + H⁺).

Pasos 2 y 3: éster tert-butílico del ácido 4-(4-Amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico



[0112] 4-(5-Isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina del paso anterior (438 mg, 1.61 mmol) disuelto en ácido acético (30 mL) es tratada con TFA (0.24 mL, 3.22 mmol) y PtO₂ (176 mg,

28

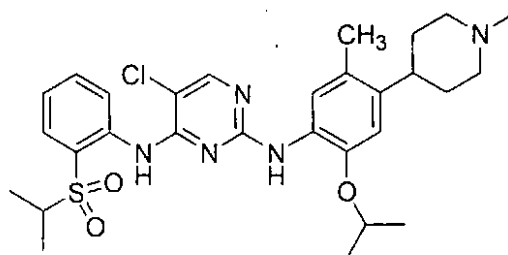
40% w/w). La mezcla de reacción es agitada vigorosamente bajo 1 atm. de H₂ por 36 horas. La mezcla de reacción es filtrada y el filtrado es concentrado bajo vacío. El residuo resultante es diluido con etil acetato y lavado con NaOH acuoso 1N (2x), la capa orgánica luego se seca sobre Na₂SO₄ y es filtrada. Luego de concentración, el producto crudo (391 mg) es disuelto en CH₂Cl₂ anhidro (30 mL). Se agrega TEA (0.44 mL, 3.15, 2 equiv.) seguido de Boc₂O (344 mg, 1.57 equiv, 1 equiv.). La reacción es agitada a temperatura ambiente por 30 min. La reacción es concentrada bajo vacío. El residuo resultante es purificado por cromatografía de silica gel (gradiente de hexanos a 30% etil acetato en hexanos) para dar éster tert-butílico del ácido 4-(4-amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico como una espuma pegajosa: ESMS *m/z* 293.1 (M-*t*Bu+H)⁺.

Pasos 4 y 5

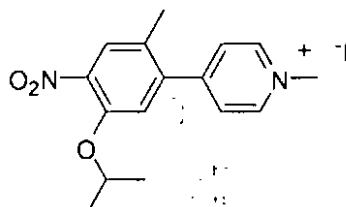
[0113] éster tert-butílico del ácido 4-(4-Amino-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (170 mg, 0.488 mmol) del paso anterior, (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina (**Intermediario 2**, 169 mg, 0.488 mmol, 1 equiv.), xantfos (28 mg, 0.049 mmol, 0.1 equiv.), acetato de paladio (5.5 mg, 0.024 mmol, 0.05 equiv.), y Cs₂CO₃ (477 mg, 1.46 mmol, 3 equiv.) son disueltos en THF anhidro (6 mL). N₂ es burbujecado a la mezcla de reacción por 5 minutos y luego el recipiente de reacción es sellado y calentado con radiación de microondas a 150 °C por 20 min. La reacción es filtrada y el filtrado concentrado bajo vacío. Luego de concentración, el producto crudo es purificado por cromatografía de silica gel (gradiente de hexanos a 30% etil acetato en hexanos) para dar el éster tert-butílico del ácido 4-(4-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico como una película amarilla: ESMS *m/z* 658.3 (M + H⁺). Este producto (105 mg, 0.160 mmol) es disuelto en CH₂Cl₂ (3 mL) y tratado con TFA (3 mL). Luego de 45 min., la reacción es concentrada bajo vacío. HCl 1N en H₂O (5 mL x 2) se agrega causando la precipitación del producto HCl sal. El solvente se remueve por decantación. La 5-Cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N⁴-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina resultante (**66**) es secado a bajo fuerte vacío, generó un polvo blanco apagado: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + trace D₂O) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 3H), 3.10-2.91 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.22 (d, 6H), 1.13 (d, 6H); ESMS *m/z* 558.1 (M + H⁺).

Ejemplo 8

5-Cloro-N²-[2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-N⁴-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (67)

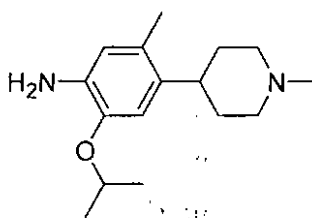


Paso 1: 4-(5-Isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1-metil-piridino yoduro



[0114] 4-(5-Isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-piridina (**Ejemplo 7, Paso 1**, 217 mg, 0.797 mmol) es disuelto en THF anhidro (9 mL). Yodometano (0.10 mL, 1.61 mmol, 2 equiv.) se agrega y la reacción es agitada a 40 °C en un tubo sellado por 2 días. Los volátiles se remueven bajo vacío generó 4-(5-Isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1-metil-piridino yoduro como un sólido marrón: ESMS m/z 287.1 (M^+).

Pasos 2 y 3: 2-Isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamina



[0115] 4-(5-Isopropoxi-2-metil-4-nitro-fenil)-1-metil-piridino yoduro del paso previo (0.697 mmol) es disuelto en CH₃OH (20 mL) y enfriado a 0 °C. NaBH₄ (264 mg, 6.97 mmol, 10 equiv.) es lentamente adicionado. Luego que esta adición se completa, el baño de enfriamiento se remueve y la reacción es agitada a temperatura ambiente por 1 h. La reacción es extinguida por la lenta adición de HCl acuoso 1N (14 mL). El CH₃OH es parcialmente removido por vacío. El residuo resultante se particiona entre EtOAc y NaOH acuoso 1N. Se agrega NaOH acuoso 50% hasta que la capa acuosa tenga un pH >12. La capa de EtOAc se lava con NaOH acuoso 1N (2x), la capa orgánica luego se seca sobre Na₂SO₄, es filtrada, y se concentra bajo vacío. Luego de concentración, el producto crudo (175 mg) es disuelto en ácido acético (10 mL). TFA

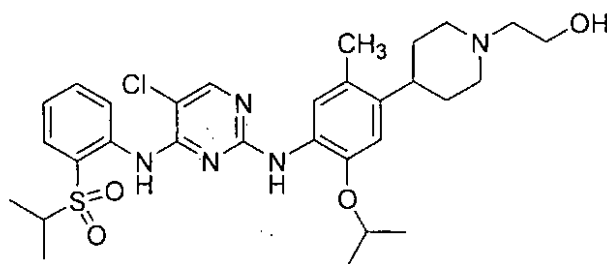
(0.15 mL, 3 equiv.) y PtO_2 (53 mg, 30% w/w) son adicionados y la reacción es puesta bajo 50 psi H_2 gas en un Parr Shaker por 14 h. La mezcla de reacción es filtrada y el filtrado es concentrado bajo vacío. El residuo resultante se particiona entre EtOAc y NaOH acuoso 1N. Se agrega NaOH acuoso 50% adicional hasta que la capa acuosa tenga un pH >12. La capa de EtOAc se lava con NaOH acuoso 1N (2x), la capa orgánica luego se seca sobre Na_2SO_4 , es filtrada, y se concentra bajo vacío para dar 2-Isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamina que es usado en el Paso 4 sin purificación adicional: ESMS m/z 263.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Paso 4

[0116] Utilizando el mismo procedimiento descrito en la síntesis del **Ejemplo 7** (Paso 4) y la purificación final usando RP LC-MS preparativa, se proporciona 5-Cloro- N^2 -[2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]- N^4 -[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (**67**) como un polvo pálido amarillo: (HCl sal, DMSO- d_6 + trace D_2O) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 4H), 1.19 (d, 6H), 1.11 (d, 6H); ESMS m/z 572.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 9

2-[4-(4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol (**72**)

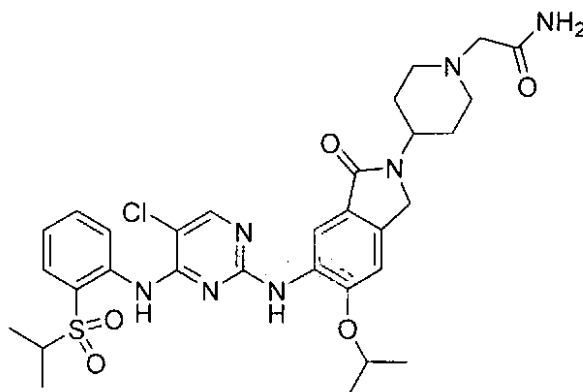


[0117] 5-Cloro- N^2 -(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)- N^4 -[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (**Ejemplo 7**, 0.087 mmol) es disuelto en DMF anhidro (1 mL). TEBA (0.04 mL, 0.262 mmol, 3 equiv.) se agrega seguido de 2-bromo-etanol (0.019 mL, 0.262 mmol, 3 equiv.) disuelto en DMF anhidro (0.7 mL). El recipiente de reacción es sellado y calentado a 70 °C por 12 h. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción es diluida con etil acetato y lavada con NaOH acuoso 1N (5x), la capa orgánica luego se seca sobre Na_2SO_4 y es filtrada. Luego de concentración, el producto crudo es purificado usando RP LC-MS preparativa para dar 2-[4-(4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-

ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol (72) como a unmarillo polvo: ESMS m/z 602.2 ($M + H^+$).

Ejemplo 10

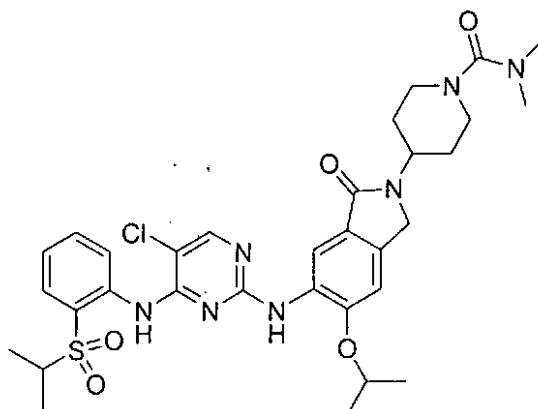
2-[4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida (149)



[0118] A una mezcla de 6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**Ejemplo 1**, 20 mg, 0.033 mmol) y trietilamina (23 μ L, 0.165 mmol) en DMF (1.5 mL), se agrega 2-bromo-acetamida (10 mg, 0.066 mmol). La mezcla es agitada a 60 °C por 4 horas. La reacción es filtrada y el filtrado es purificado por mass-trigger RP LC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título 2-[4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida (**136**) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $MeOD-d_4$) δ 8.41 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (br, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.19-4.15 (br, 2H), 3.87-3.78 (br, 2H), 2.37-2.19 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.40 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); ESMS m/z 656.2 ($M + H^+$).

Ejemplo 11

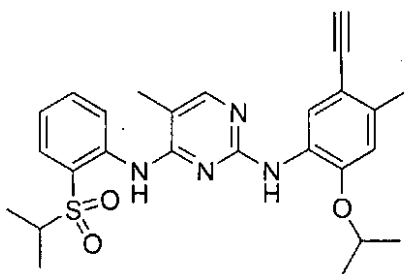
dimetilamida del ácido 4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (155)



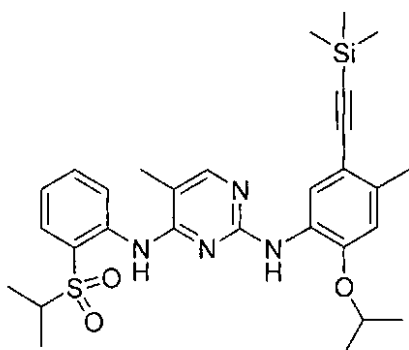
[0119] A una mezcla de 6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**Ejemplo 1**, 20 mg, 0.033 mmol) y trietilamina (23 μ L, 0.165 mmol) en DMF (1.5 mL) se agrega cloruro de dimetilcarbamil (11 mg, 0.1 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción es filtrada y el filtrado es purificado por mass-trigger RP LC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título dimetilamida del ácido 4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (**155**) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.26 (br, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 3H), 2.88 (s, 6H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.36 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); ESMS m/z 670.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 12

N2-(5-Etinil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (**257**)



Paso 1: N2-(2-Isopropoxi-4-metil-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina



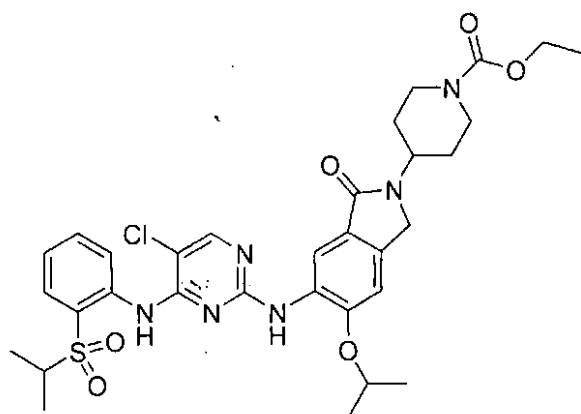
[0120] Una mezcla de N2-(5-Bromo-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (**Ejemplo 5, Paso 4**, 110 mg, 0.21 mmol), etinil-trimetilsilano (0.14 mL), N,N-diisopropil etilamina (0.10 mL), PdCl₂(PhCN)₂ (12 mg), ^tBu₃PHBF₄ (17 mg), y CuI (4 mg) en 1 mL 1,4-dioxano es agitada a 22 °C por 20 hrs seguido de calentamiento a 60 °C por 2 hrs adicionales. La mezcla de reacción es filtrada a través de un pequeño tapón de Celita y se concentra. El residuo es purificado sobre una columna de 4 g SiO₂ (ISCO) usando un gradiente de 0 a 20% de etil acetato en hexanos como eluyente, produciendo N2-(2-Isopropoxi-4-metil-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina como a unmarillo viscoso aceite.

Paso 2

[0121] Una solución de N2-(2-Isopropoxi-4-metil-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina del paso previo (0.102 g, 0.18 mmol) en 2.5 mL THF es tratada con TBAF (0.5 mL, 1M en THF) y 30 µL AcOH a 22 °C por 2 hrs. La mezcla de reacción es concentrada y el residuo es purificado usando un columna de 4g de SiO₂ (ISCO), produciendo N2-(5-Etinil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (**257**). MS (ES⁺): 479.2 (MH⁺).

Ejemplo 13

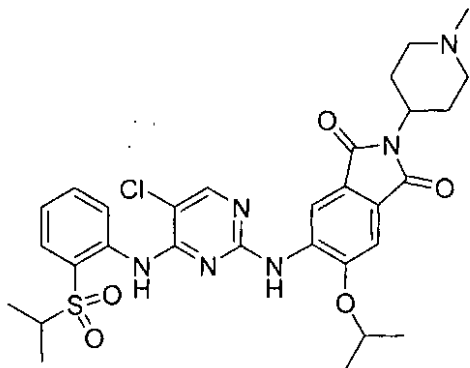
éster etílico del ácido 4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (175)



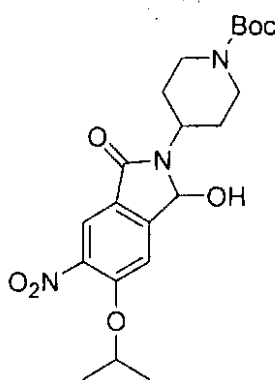
[0122] A una mezcla de 6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**Ejemplo 1**, 15 mg, 0.025 mmol) y trietilamina (37.5 μ L, 0.25 mmol) en DMF (0.5 mL), se agrega etil cloroformato (5.4 mg, 0.05 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción cruda es purificada por mass-trigger RP LC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título éster etílico del ácido 4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (**175**) como un sólido blanco. ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6 con trazas D_2O) δ 8.55 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.17 (d, 6H); MS m/z 671 ($M+1$).

Ejemplo 14

5-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindol-1,3-diona (**176**)

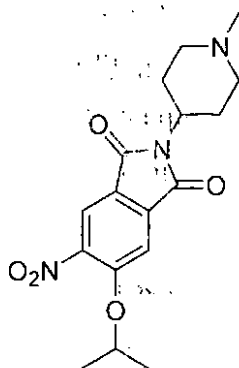


Paso 1: éster tert-butílico del ácido 4-(1-Hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico



[0123] éster tert-butílico del ácido 4-(4-Isopropoxi-5-nitro-2-vinil-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico (**Ejemplo 1, Paso 3**, 1.2 g, 2.77 mmol) disuelto en 50 mL de DCM se enfría a -78 °C. Gas ozono es burbujado a esta solución hasta que el material inicial es consumido y luego gas de nitrógeno es burbujado a la solución por 5 min. La mezcla de reacción es calentada a temperatura ambiente. Resina de trifenilfosfina (2.77 g) en 10 mL de DCM se agrega y la mezcla resultante es agitada por 1.5 h. La resina se remueve por filtración y el filtrado es concentrado. Cromatografía de silica gel (5% MeOH en DCM) proporciona el éster tert-butílico del ácido 4-(1-Hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico; MS m/z 336.2 (M-Boc + H⁺).

Pasos 2, 3 y 4: 5-Isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1,3-diona



[0124] A una solución de éster tert-butílico del ácido 4-(1-Hidroxi-6-isopropoxi-5-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico del paso previo (173.9 mg, 0.4 mmol) en DMF (4 mL) se agrega dicromato de piridina (286.5 mg, 0.8 mmol) en una porción. Luego de agitar a temperatura ambiente por 2 h, La mezcla de reacción se vierte en 25 mL de agua y el producto es extraído con EtOAc. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, son filtrados y se concentra al vacío para dar éster tert-butílico del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1,3-dioxo-1,3-

dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico crudo, que es directamente usado en el próximo paso sin purificación adicional.

[0125] A una solución de éster tert-butilico del ácido 4-(5-isopropoxi-6-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico generado en el paso anterior en 3 mL de DCM se agrega TFA (3 mL). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 1 h. Luego de concentración, se agrega agua (5 mL) a la mezcla de reacción cruda, la mezcla resultante es neutralizada para dar un pH=8 por adición de NaHCO₃, y el producto es extraído con DCM. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, son filtrados y se concentran al vacío para dar 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-isoindol-1,3-diona crudo, que es directamente usado en el próximo paso sin purificación adicional.

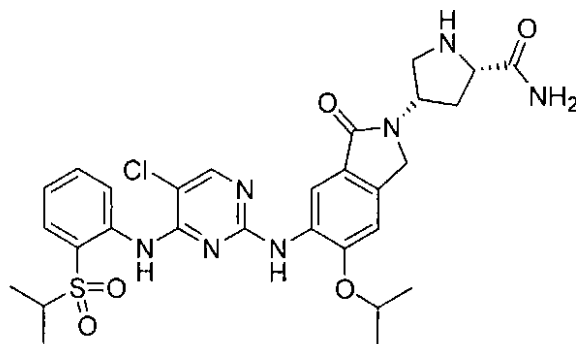
[0126] A una solución de the 5-isopropoxi-6-nitro-2-piperidin-4-il-isoindol-1,3-diona generado en el paso anterior en THF (5 mL) y metanol (5 mL) son adicionados formaldehído (30 uL, 0.4 mmol) y 2 gotas de AcOH secuencialmente. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 1h, luego se agrega cianoborhidruro de sodio (50.4 mg, 0.8 mmol) en una porción y la mezcla resultante es agitada por un tiempo adicional de 30 min. La reacción es extinguida por adición de NH₄Cl acuoso saturado seguido de concentración al vacío para dar un residuo oleoso. Este aceite se particiona entre EtOAc y salmuera. El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄, es filtrado y se concentra. Cromatografía de silica gel (5% MeOH en DCM) proporciona 5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-6-nitro-indan-1,3-diona; MS m/z 347.2 (M+1).

Pasos 5 y 6

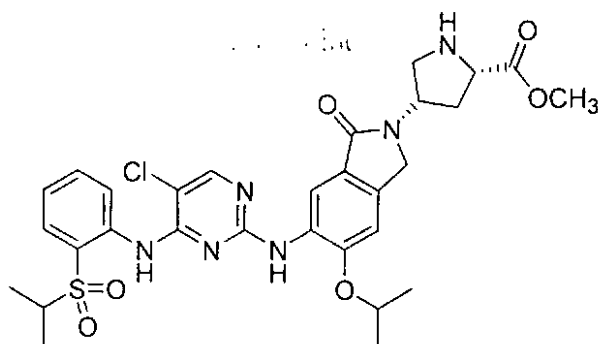
[0127] Siguiendo los procedimientos anteriormente descritos (**Ejemplo 1, Pasos 7 y 8**) usando el producto del paso 4 se genera el compuesto del título 5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindol-1,3-diona (**176**) como un sólido amarillo. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ con trazas D₂O) δ 8.44 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.91(m, 2H), 4.25(m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.10(m, 2H), 2.77(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.35(d, 6H), 1.13(d, 6H); MS m/z 627 (M+1).

Ejemplo 15

amida del ácido (2S, 4S)-4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico (177)



Paso 1: éster metílico del ácido (2S, 4S)-4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[0128] Siguiendo los procedimientos anteriormente descritos (**Ejemplo 1**) usando *N*-Boc-*cis*-4-amino-*L*-prolina metil éster en lugar de de éster tert-butílico del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico, se genera el éster metílico del ácido (2S, 4S)-4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico; MS m/z 643.2 (M+1).

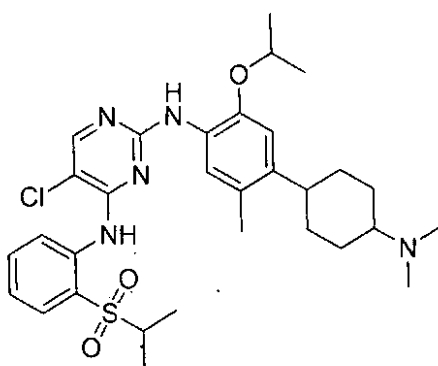
Paso 2

[0129] éster metílico del ácido (2S, 4S)-4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico generado en el Paso 1 (20 mg, 0.03 mmol) es disuelto en solución de amoníaco 7N en MeOH (3 mL, 21 mmol). La solución resultante se calienta usando radiación de microondas a 120 °C por 1 h. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es concentrada al vacío, neutralizada a pH=8 con NaHCO₃ saturado acuoso, y extraída con DCM. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran al vacío para dar amida del ácido (2S, 4S)-4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-

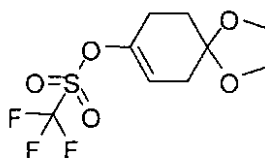
ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico (177) como un sólido amarillo. ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6 con trazas D_2O) δ 8.47(d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.31(t, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.22 (d, 6H), 1.10 (d, 6H); MS m/z 628 ($M+1$).

Ejemplo 16

5-Cloro-N2-[4-(4-dimetilamino-ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (21)

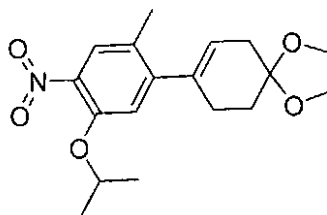


Paso 1: 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il trifluorometanosulfonato



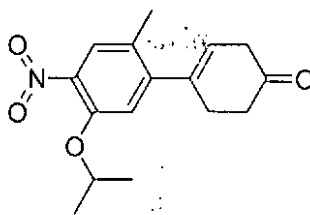
[0130] Una solución de KHMDS 0.5M en tolueno (4.7 mL, 2.34 mmol) se agrega a una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (1.80 mmol) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (2.34 mmol) en THF seco (18 mL) a -78°C bajo argón. Luego de agitar a -78°C por 4 horas, la mezcla es extinguida con H_2O , extraída con dietil éter y secada con MgSO_4 . Luego del desarrollo y cromatografía flash en sílica (hexano/ EtOAc 90:10), se aísla el 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il trifluorometanosulfonato: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.66 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.90 (t, 2H). MS (ES^+): 289.0 ($M+1$) $^+$.

Paso 2: 8-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno



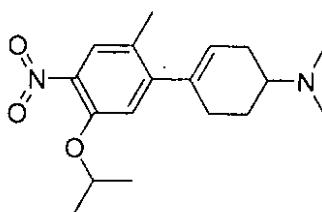
[0131] A una solución agitada del 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il trifluorometanosulfonato (0.03 mmol) y 2-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Intermediario 5**, 0.04 mmol) en THF (3 mL), que contiene $[Pd(PPh_3)_4]$ (0.013 mmol) y $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (0.045 mmol), se calienta a 80°C bajo argón por 16 horas. Luego de desarrollarla y cromatografía flash en sílica (hexano/EtOAc 4:1), el 8-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno es obtenido. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (t, 2H), 1.29 (d, 6H). MS (ES⁺): 334.16 (M+1)⁺.

Paso 3: 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)ciclohex-3-enona



[0132] Una solución de 8-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno (0.1 mmol) en 2.5 mL de TFA y CH_2Cl_2 (1:4 v/v), es agitada a temperatura ambiente por 6 horas. Luego de desarrollarla y cromatografía flash en sílica (hexano/EtOAc 4:1), el 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)ciclohex-3-enona es obtenido. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.63 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.37 (d, 6H). MS (ES⁺): 290.13 (M+1)⁺.

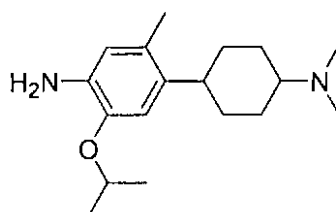
Paso 4: 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilciclohex-3-enamina



[0133] A una solución de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)ciclohex-3-enona (0.1 mmol) y dimetilamina (0.11 mmol) en 2 mL de 1,2-dicloroetano, se agrega AcOH (0.1 mmol) y

NaBH(OAc)₃ (0.11 mmol). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 10 horas. Luego de desarrollarla y cromatografía flash en sílica (CH₂Cl₂/MeOH 9:1), el 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilciclohex-3-enamina es obtenido. MS (ES⁺): 319.19 (M+1)⁺.

Paso 5: 4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilanilina



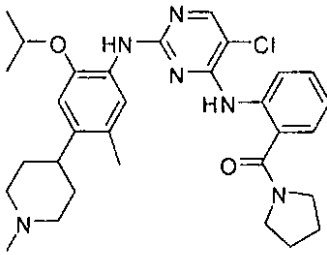
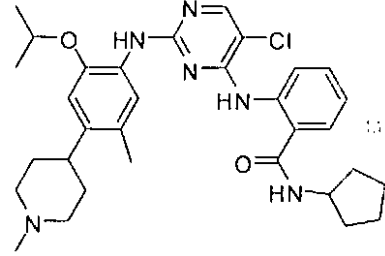
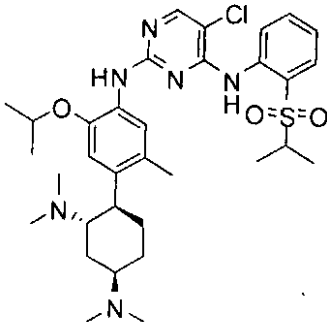
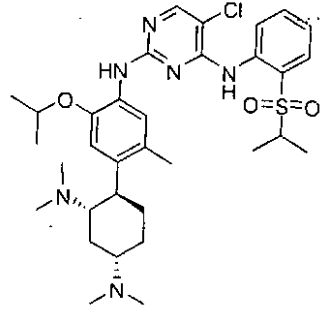
[0134] A una solución de 4-(5-isopropoxi-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilciclohex-3-enamina (0.1 mmol) en 10 mL de MeOH, se agrega Pd/C (5 mg) bajo argón. La suspensión es agitada bajo 1 atm. H₂ por 6 horas. Luego de filtrarla, el solvente se remueve y el 4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilanilina es obtenido. MS (ES⁺): 291.24 (M+1)⁺.

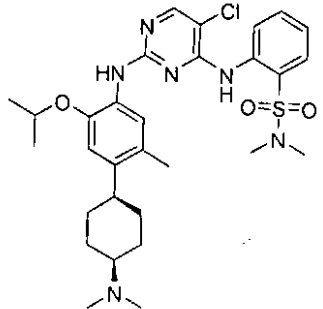
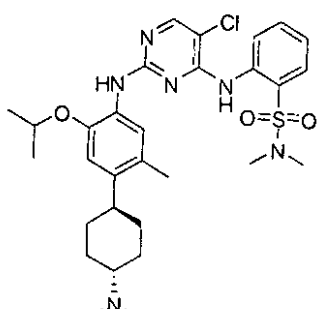
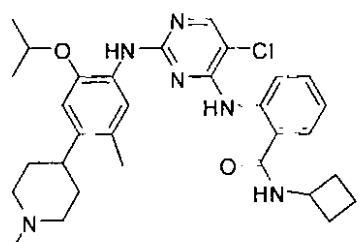
Paso 6

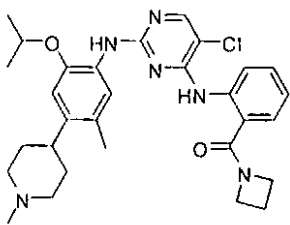
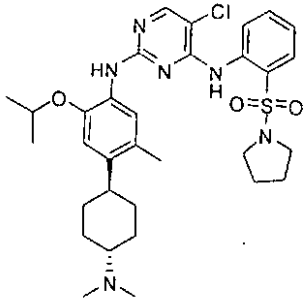
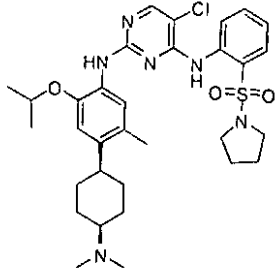
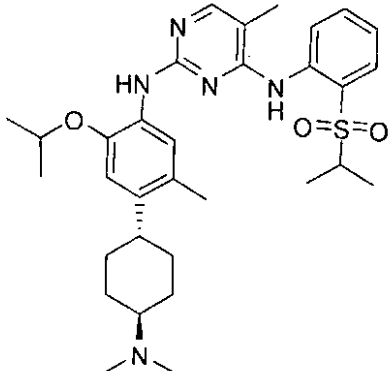
[0135] Siguiendo el procedimiento previamente descrito (**Ejemplo 7, Paso 4**) usando el producto del paso 5 se genera el compuesto del título 5-Cloro-N2-[4-(4-dimetilamino-ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (**21**). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 6.89-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 4H), 1.64-2.01 (m, 8H), 1.25-1.32 (m, 12H); MS (ES⁺): 600.3 (M+1)⁺.

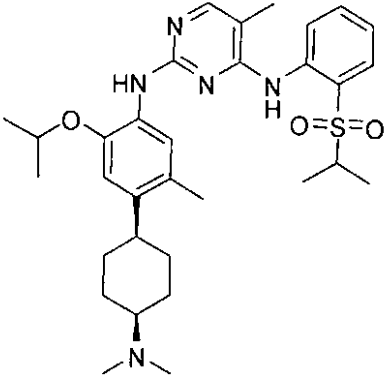
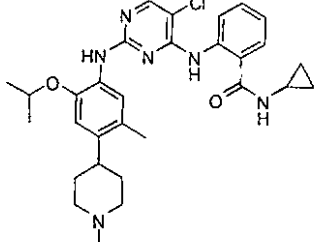
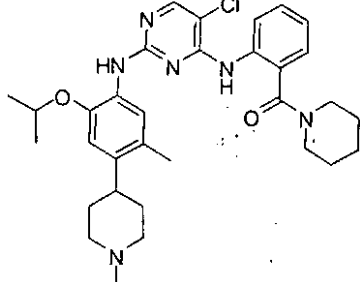
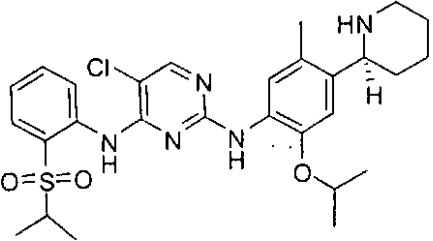
[0136] Compuestos ilustrativos de la invención se muestran a continuación. Tabla 1 muestran compuestos ilustrativos de Fórmula (1A).

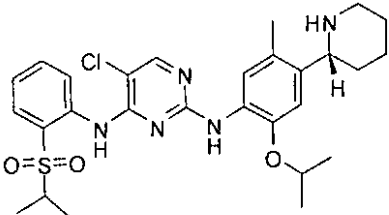
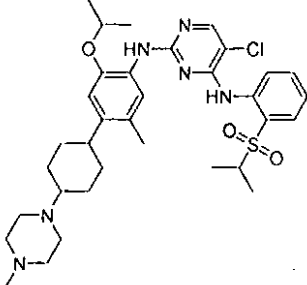
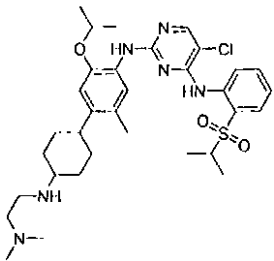
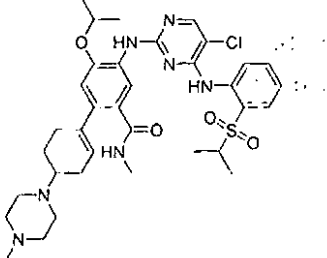
Tabla 1

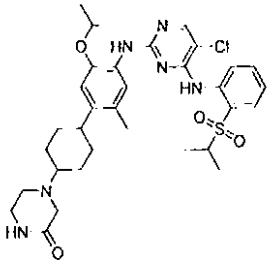
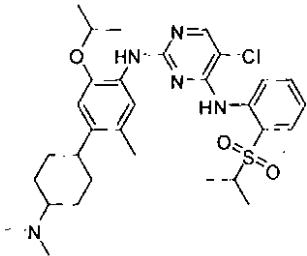
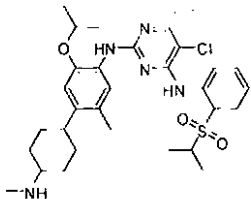
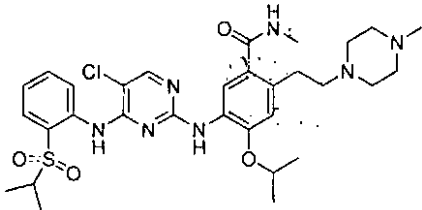
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
1	 (2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona	MS (ES ⁺): 563.1 (M+1) ⁺ .
2	 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopentilbenzamida	MS (ES ⁺): 577.2 (M+1) ⁺ .
3	 N2-(4-((1R,2S,4R)-2,4-bis(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .
4	 N2-(4-((1R,2S,4S)-2,4-bis(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-	MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .

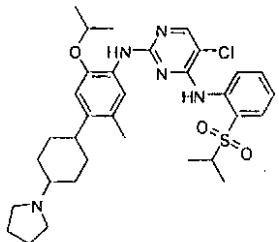
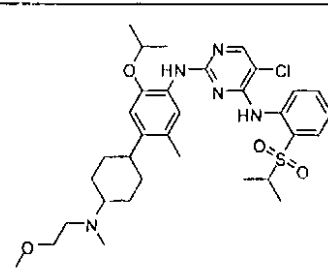
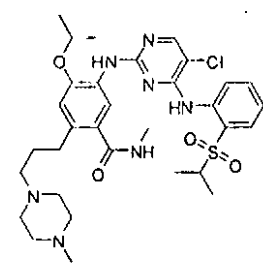
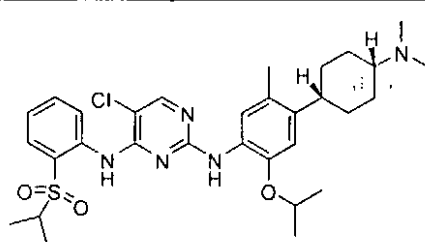
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
5	(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina  2-(5-cloro-2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N,Ndimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
6	 2-(5-cloro-2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
7	 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutilbenzamida	MS (ES ⁺): 563.1 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
8	 azetidin-1-il(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)metanona	MS (ES ⁺): 549.1 (M+1) ⁺ .
9	 5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-il sulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 627.2 (M+1) ⁺ .
10	 5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-il sulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 627.2 (M+1) ⁺ .
11	 N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-	MS (ES ⁺): 580.8 (M+1) ⁺ .

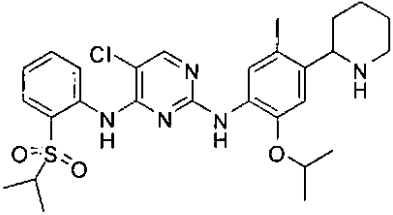
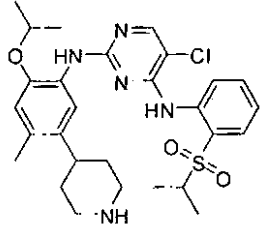
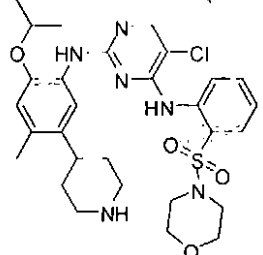
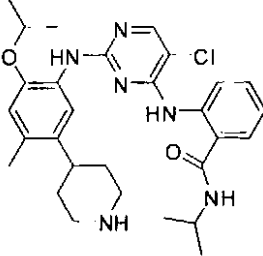
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
12	2,4-diamina  N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 580.8 (M+1) ⁺ .
13	 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropilbenzamida	MS (ES ⁺): 549.1 (M+1) ⁺ .
14	 (2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona	MS (ES ⁺): 577.1 (M+1) ⁺ .
15	 (S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .

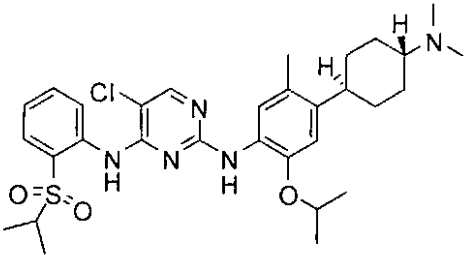
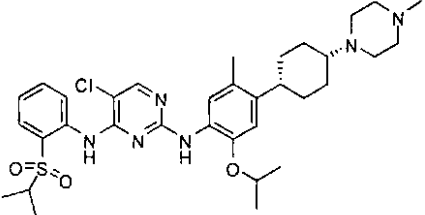
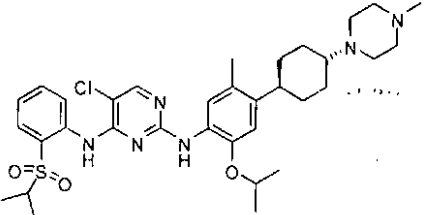
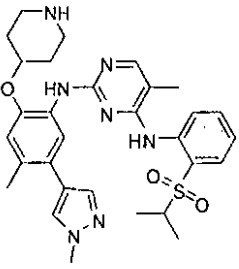
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
	N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	
16	 (R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
17	 (<i>cis,trans</i>) 5-Chloro-N2-{2-isopropoxi-5-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-fenil}-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.34-8.37 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 6.86-6.96 (d, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 3.34-3.53 (m, 1H), 2.15-2.91 (m, 12H), 1.94-1.97 (m, 4H), 1.23-1.72 (m, 20H); MS (ES ⁺): 654.8 (M+1) ⁺ .
18	 (<i>cis,trans</i>) 5-cloro-N2-{4-[4-(2-dimetilamino-etil amino)-ciclohexil]-2-isopropoxi-5-metil-fenil}-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.35-8.37 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 7.7-7.74 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 6.89-7.03 (d, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 3.30-3.60 (m, 5H), 3.01 (s, 6H), 2.81-2.84 (m, 1H), 1.25-2.30 (m, 24H); MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .
19	 5-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-N-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohex-1-enil]-benzamida	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.51-8.56 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 2.66-3.32 (m, 15H), 1.22-2.21 (m, 18H); MS (ES ⁺): 696.2 (M+1) ⁺ .

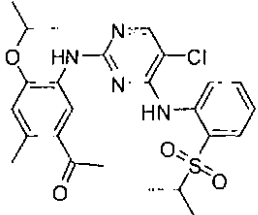
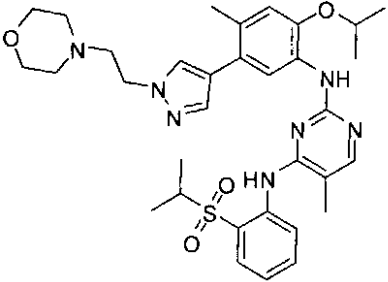
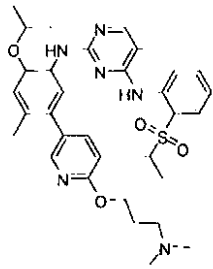
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
20	 4-[4-(4-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-ciclohexil]-piperazin-2-ona	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.34-8.36 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 6.90-7.01 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.36-3.62 (m, 6H), 1.65-2.42 (m, 12H), 1.24-1.31 (m, 12H); MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .
21	 5-Chloro-N2-[4-(4-dimetilamino-ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 6.89-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 4H), 1.64-2.01 (m, 8H), 1.25-1.32 (m, 12H); MS (ES ⁺): 600.3 (M+1) ⁺ .
22	 5-Chloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(4-metilamino-ciclohexil)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.32-8.34 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.40-7.41 (d, 1H), 6.91-7.02 (d, 1H), 4.61-4.66 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 2.74-2.78 (d, 3H), 2.17-2.28 (m, 4H), 1.64-2.03 (m, 8H), 1.24-1.31 (m, 12H); MS (ES ⁺): 586.2 (M+1) ⁺ .
23	 5-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)benzamida	MS (ES ⁺): 645.2 (M+1) ⁺

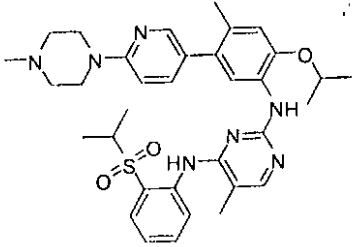
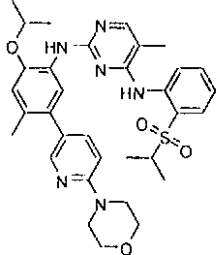
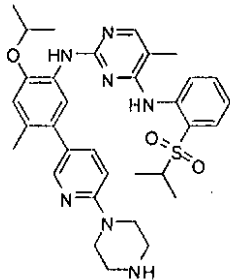
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
24	 5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45--7.52 (m, 2H), 6.88-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.16-3.20 (m, 2H), 2.77-2.96 (m, 1H), 1.22-2.35 (m, 28H); MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .
25	 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-4-{4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-ciclohexil}-5-metil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45--7.54 (m, 2H), 6.90-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.32-3.77 (m, 8H), 2.90-2.99 (m, 3H), 2.77-2.96 (m, 1H), 1.22-2.33 (m, 24H); MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .
26	 5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-N-metil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.44-8.46 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.42--7.46 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 8H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.81-2.87 (m, 5H), 2.16-2.20 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 12H); MS (ES ⁺): 658.3 (M+1) ⁺ .
27	 5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-	MS (ES ⁺): 600.2 (M+1) ⁺ .

38

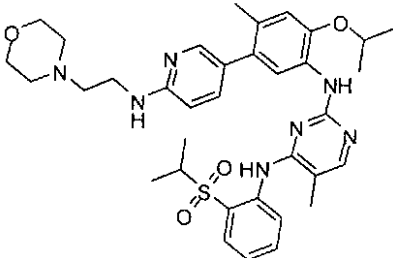
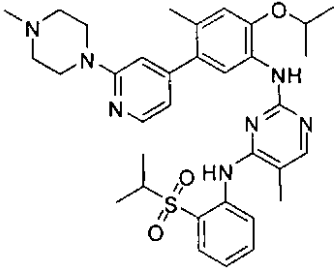
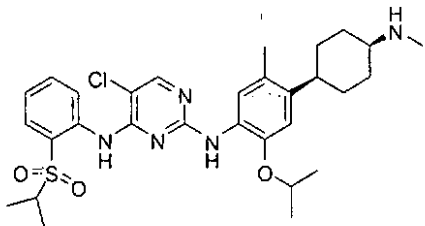
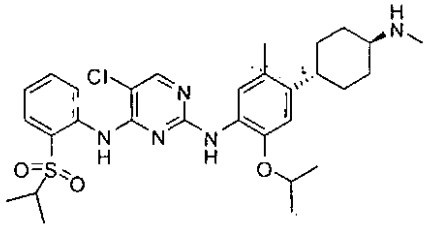
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
28	(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina  5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
29	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
30	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2(morfolinosulfonamido) fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
31	 2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida	MS (ES ⁺): 537.3 (M+1) ⁺ .

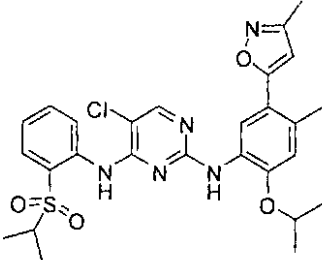
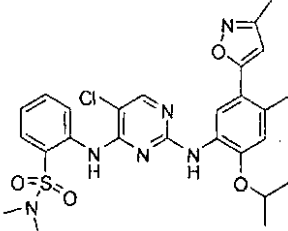
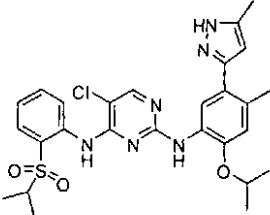
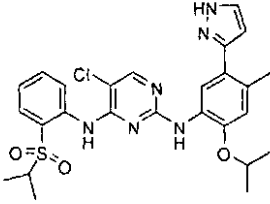
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
32	 5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 600.3 (M+1) ⁺ .
33	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .
34	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .
35	 5-Metil-N2-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina	1.10 (6H, d, J=5.7), 1.89 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.16 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.05 (2H, br), 3.49 (3H, br), 3.89 (3H, s), 4.72 (1H, br), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, br), 7.30 (1H, br), 7.41 (1H, br.s), 7.46 (1H, br.s), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J= 7.4), 7.95 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.79 (2H, br.s). MS (ES ⁺): 576.3 (M+1) ⁺ .

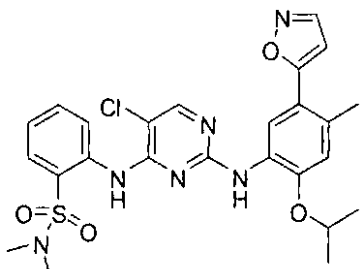
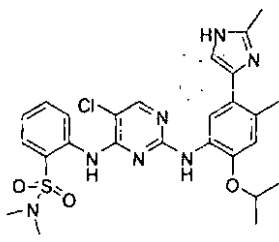
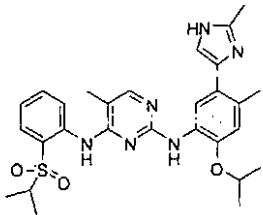
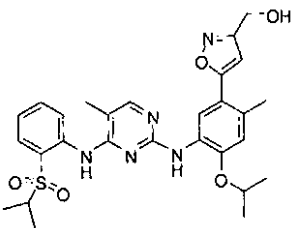
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
36	 1-(5-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona	1.10 (6H, d, J=5.7), 1.89 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.16 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.05 (2H, br), 3.49 (3H, br), 3.89 (3H, s), 4.72 (1H, br), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, br), 7.30 (1H, br), 7.41 (1H, br.s), 7.46 (1H, br.s), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J= 7.4), 7.95 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.79 (2H, br.s). MS (ES ⁺): 517.2 (M+1) ⁺ .
37	 N2-{2-Isopropoxi-4-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina	1.14 (6H, d, J=6.8), 1.25 (6H, d, J=6.0), 2.12 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.52 (sobrelapping con DMSO), 3.14 (2H, very br.) 3.45 (1H, sept, J=6.8), 3.70 (4H, very br), 3.93 (2H, very br), 4.6 (1 o 2H, br.S), 4.63 (1H, sept, J= 6.1), 6.99 (1H, s), 7.23 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.78 (2H, m) 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.33 (1H, br.s), missing anilino NH. MS (ES ⁺): 634.3 (M+1) ⁺ .
38	 N2-(5-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	1.06 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (6H, s), 2.19 (2H, br.m), 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.39 (1H, m), 4.39 (2H, t, J=6.1), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 6.86 (1H, d, J=8.5), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.48 (1H, br.m) 7.74 (1H, br.d, J=6.4), 7.84 (2H, br.s), 8.05 (1H, br.s), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 633.8 (M+1) ⁺ .

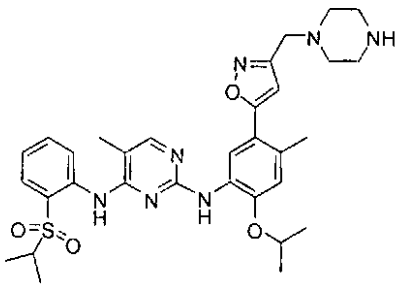
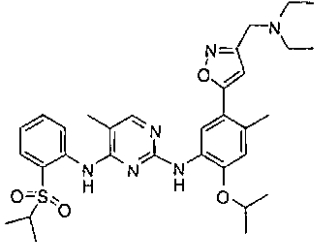
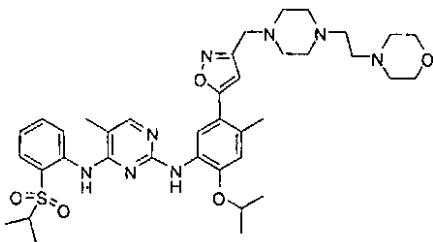
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
39	 N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	1.06 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (6H, s), 2.19 (2H, br.m), 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.39 (1H, m), 4.39 (2H, t, J=6.1), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 6.86 (1H, d, J=8.5), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.48 (1H, br.m), 7.74 (1H, br.d, J=6.4), 7.84 (2H, br.s), 8.05 (1H, br.s), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 630.8 (M+1) ⁺ .
40	 N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	1.08 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.59 (4H, br), 3.78 (4H, br), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 7.02 (1H, br.s), 7.07 (1H, s), 7.24 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.49 (1H, br.s), 7.75 (1H, br.d, J=6.8), 7.81 (1H, br.s), 7.86 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.76 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 617.8 (M+1) ⁺ .
41	 N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	1.12 (6H, d, J=6.7), 1.31 (6H, d, J=6.0), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.25 (4H, br.s), 3.39 (1H, sept, J=6.8), 3.75 (4H, br.t, J=5.1), 4.68 (1H, sept, J=6.1), 6.90 (1H, d, J=9.0), 6.98 (1H, s), 7.01 (1H, br.s), 7.11 (1H, br.s), 7.44 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=7.7), 7.92 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.23 (1H, br.s), 8.90 (1H, br.s), 8.94 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 616.8 (M+1) ⁺ .

10

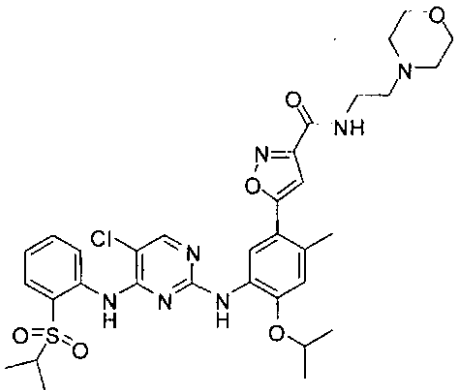
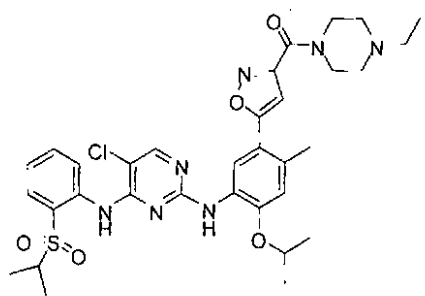
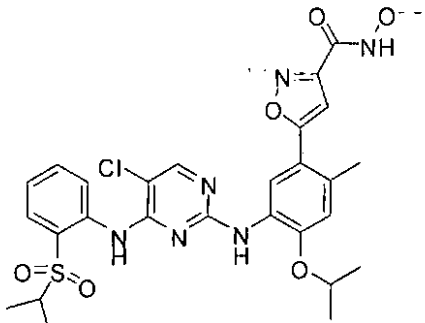
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
42	 N2-(5-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 660.8 (M+1) ⁺
43	 N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	1.13 (6H, d, J=6.8), 1.32 (6H, d, 6.0), 20.9 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.76 (3H, br.s), 3.1 (4H, very br.), 3.38 (H ₂ O sobrelap), 3.40 (1H, sept, J=6.8), 4.36 (1H, very br), 4.70 (1H, sept, J=6.0), 6.60 (1H, d, J=4.7), 6.73 (1H, s), 7.00 (3h, br) 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J=1.8, 7.5), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=5.1), 8.31 (1H, br.d, J=7.6), 8.91 (1H, s). 630.8 (M+1) ⁺
44	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(metilamino)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 586.3 (M+1) ⁺
45	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 586.3 (M+1) ⁺

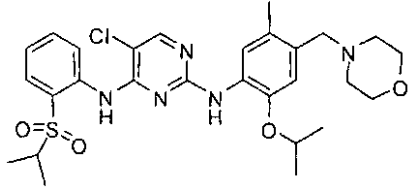
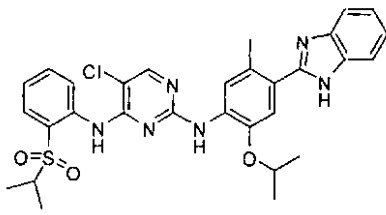
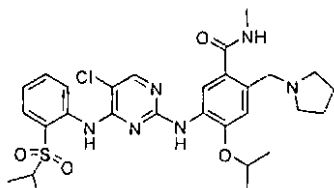
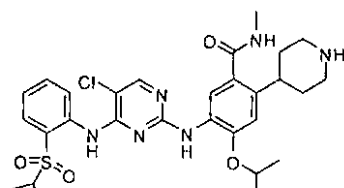
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
46	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.15 (1H, s), 8.12 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.93 (1H, s), 7.78 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (2H, m), 6.96 (1H, s), 6.18 (1H, s), 4.68 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.26 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.16 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 556.2 (M+1) ⁺ .
47	 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.20 (1H, s), 8.12 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.97 (1H, s), 7.78 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (2H, m), 7.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 4.74 (1H, m), 2.68 (6H, s), 2.43 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.32 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz). MS (ES ⁺): 557.2 (M+1) ⁺ .
48	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.29 (1H, s), 8.13 (1H, bs), 7.97 (1H, s), 7.87 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.75 (1H, s), 7.35 (2H, m), 7.09 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.80 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.36 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.25 (3H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 555.2 (M+1) ⁺ .
49	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(1H-pirazol-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.27 (1H, s), 8.20 (1H, bs), 7.90 (1H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 7.81 (1H, bs), 7.67 (1H, s), 7.37 (2H, bs), 7.08 (1H, s), 6.45 (1H, s), 4.76 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.41 (3H, s), 1.35 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.25 (3H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 541.2 (M+1) ⁺ .

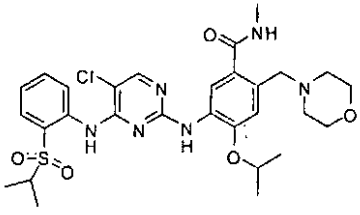
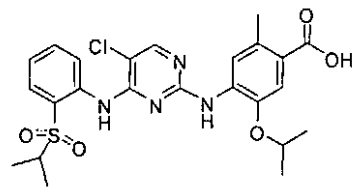
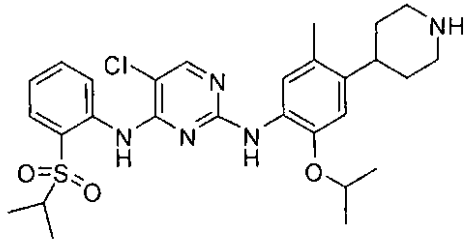
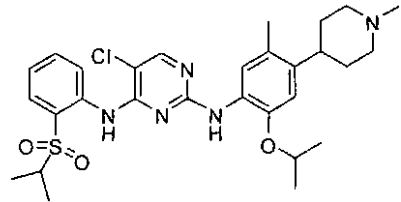
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
50	 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-(isoxazol-5-il)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.31 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.03 (1H, bs), 7.92 (1H, s), 7.74 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.17 (2H, bs), 6.99 (1H, s), 6.34 (1H, s), 4.69 (1H, m), 2.64 (6H, s), 2.39 (3H, s), 1.27 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz). MS (ES ⁺): 543.2 (M+1) ⁺ .
51	 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.18 (1H, s), 7.94 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.29 (2H, bs), 7.21 (2H, bs), 7.00 (1H, s), 4.68 (1H, m), 2.65 (6H, s), 2.58 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.27 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz). MS (ES ⁺): 556.2 (M+1) ⁺ .
52	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.10 (1H, bs), 7.90 (1H, s), 7.85 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.65 (1H, s), 7.48 (1H, bs), 7.36 (2H, bs), 7.12 (1H, s), 4.70 (1H, m), 3.39 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.34 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.24 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 535.2 (M+1) ⁺ .
53	 (5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)isoxazol-3-il)metanol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.39 (1H, s), 8.31 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.98 (1H, s), 7.81 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.19 (1H, bs), 7.10 (1H, bs), 6.97 (1H, s), 6.29 (1H, s), 4.78 (1H, m), 4.66 (2H, s), 3.39 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.41 (6H, d, <i>J</i> = 5.6 Hz), 1.27 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 552.6

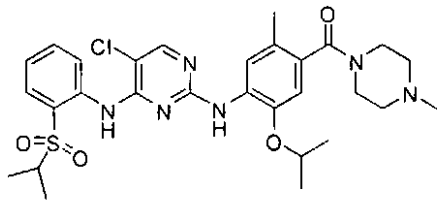
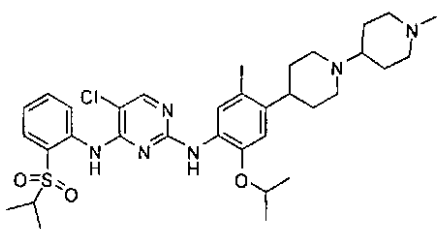
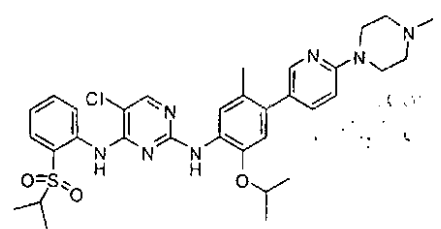
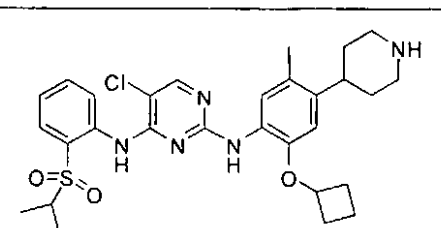
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
		(M+1) ⁺ .
54	 N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-((piperazin-1-il)metil)isoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.98 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.88 (1H, s), 6.25 (1H, s), 4.67 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.22 (1H, m), 3.03 (4H, bs), 2.61 (4H, bs), 2.35 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.30 (6H, d, J = 5.6 Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 620.8 (M+1) ⁺ .
55	 N2-(5-(3-((diethylamino)metil)isoxazol-5-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.90 (1H, s), 6.47 (1H, s), 4.69 (1H, m), 4.19 (2H, s), 3.24 (1H, m), 3.00 (4H, bs), 2.38 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.22 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 607.8 (M+1) ⁺ .
56	 N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-((4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)metil)isoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.28 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.87 (1H, s), 6.25 (1H, s), 4.66 (1H, m), 3.61 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.21 (1H, m), 2.34-2.59 (12H, m), 2.35 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 733.4 (M+1) ⁺ .

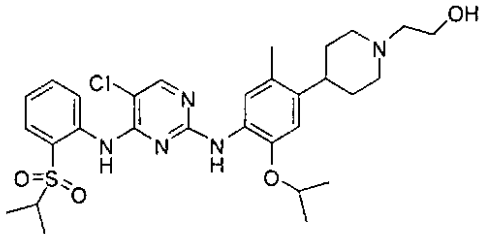
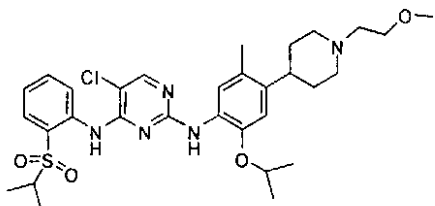
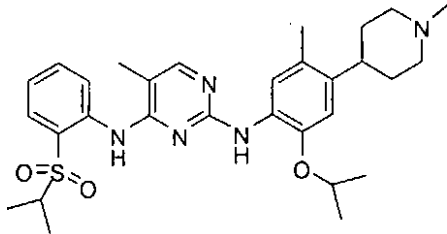
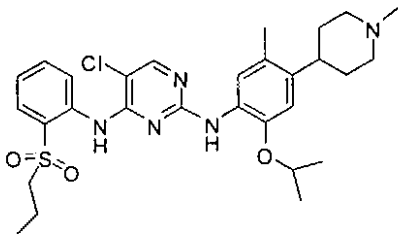
112

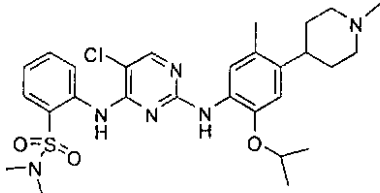
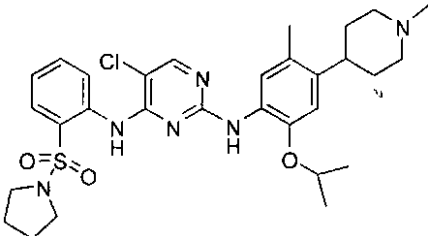
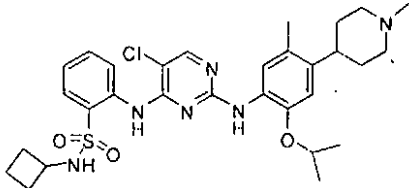
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
57	 5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-N-(2-morfolinoetil)isoxazol-3-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.33 (1H, s), 8.17 (1H, bs), 7.93 (1H, s), 7.92 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.91 (1H, s), 7.37-7.39 (2H, m), 7.17 (1H, s), 6.83 (1H, s), 4.84 (1H, m), 4.11 (2H, dd, <i>J</i> = 2.8 y 12.8 Hz), 3.83-3.88 (4H, m), 3.70 (2H, d, <i>J</i> = 12.4 Hz), 3.42-3.48 (3H, m), 3.21 (2H, m), 2.54 (3H, s), 1.36 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.26 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 698.2 (M+1) ⁺ .
58	 (5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)isoxazol-3-il)(4-etilpiperazin-1-il)metanona	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.33 (1H, s), 8.12 (1H, bs), 7.93 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.35-7.44 (2H, m), 7.15 (1H, s), 6.76 (1H, s), 4.85 (1H, m), 3.66-3.76 (4H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.54 (3H, s), 1.42 (3H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.37 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.27 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 682.3 (M+1) ⁺ .
59	 5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-N-metoxiisoxazol-3-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.17 (1H, s), 8.06 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.02 (1H, s), 7.77 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.21 (1H, bs), 7.12 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.71 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.39 (3H, s), 1.28 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.17 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 615.1 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
60	 5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 10.35(s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.70-4.63(br, 1H), 4.30-4.18 (br, 2H), 4.15-4.10 (br, 2H), 4.00-3.97 (br, 2H), 3.52-3.46 (br, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95-2.84 (br, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (d, 12H). MS (ES ⁺): 574.2 (M+1) ⁺ .
61	 N2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 10.43 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.40-7.37 (s, 3H), 4.46-4.43 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.15 (d, 6H). MS (ES ⁺): 591.2 (M+1) ⁺ .
62	 5-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((pirrolidin-1-il)metil)benzamida	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
63	 5-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piperidin-4-il)benzamida	¹ H NMR: (DMSO-d6 + trace D2O): δ 8.46(d, 1H); 8.30(s, 1H); 7.83(s, 1H); 7.81(s, 1H); 7.58(t, 1); 7.33(t, 1H); 6.88(s, 1H); 4.65(m, 1H); 3.37(m, 1H); 3.35(d, 2H); 3.18 (m, 1H); 2.98(m, 2H); 2.65 (s, 3H); 1.90(d, 2H); 1.84(m, 2H); 1.28 (d, 6H); 1.17(d, 6H). MS (ES ⁺): 602.2 (M+1) ⁺ .

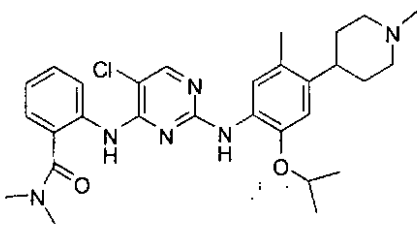
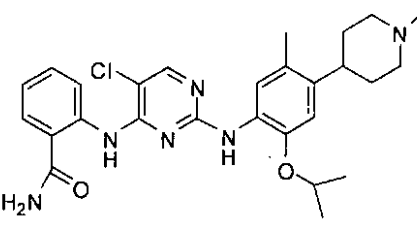
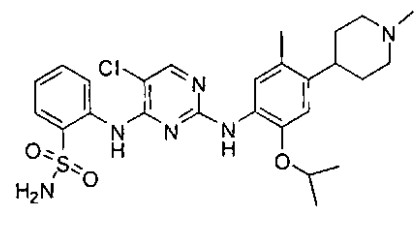
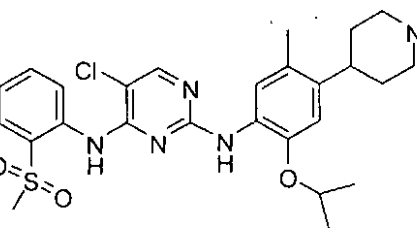
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
64	 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(morfolinometil)benzamida	¹ H NMR: (DMSO-d6 + trace D2O): δ 8.48(d, 1H); 8.36(s, 1H); 8.27(s, 1H); 7.82(dd, 1H); 7.52 (m, 1H); 7.36(d, 1H); 7.33(s, 1H); 4.76(m, 1H); 4.39 (s, 2H); 4.01 (d, 2H); 3.70(t, 2H); 3.44 (m, 1H); 3.36(d, 2H); 3.19 (t, 2H); 2.66(s, 3H); 1.30(d, 6H); 1.18(d, 6H). MS (ES ⁺): 617.2 (M+1) ⁺ .
65	 4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilbenzoiico ácido	(TFA sal, CD3OD) δ 8.44 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H, parcialmente obscured by CD3OD peak), 2.36 (s, 3H), 1.41 (d, 6H), 1.31 (d, 6H). MS (ES ⁺): 519.1 (M+1) ⁺ .
66	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina	(HCl sal, DMSO-d6 + trace D2O) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 3H), 3.10-2.91 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.22 (d, 6H), 1.13 (d, 6H). MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
67	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)fenil]-pirimidina-2,4-diamina	(HCl sal, DMSO-d6 + trace D2O) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 4H), 1.19 (d, 6H), 1.11 (d, 6H). MS

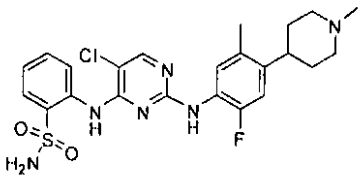
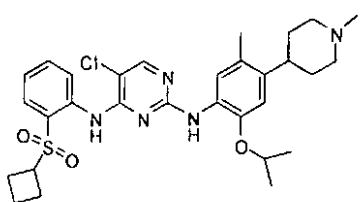
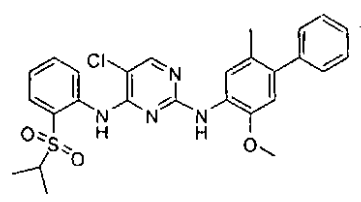
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
		(ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .
68	 (4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
69	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .
70	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 650.3 (M+1) ⁺ .
71	 5-cloro-N2-(2-ciclobutoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 570.2 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
72	 2-[4-(4-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-ctanol	MS (ES ⁺): 602.2 (M+1) ⁺ .
73	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 616.3 (M+1) ⁺ .
74	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (HCl sal, DMSO-d6 + trace D2O, 400 MHz) 8.04 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 552.7 (M+1) ⁺ .
75	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(propilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (HCl sal, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.19 (d, J = 2.0 Hz,

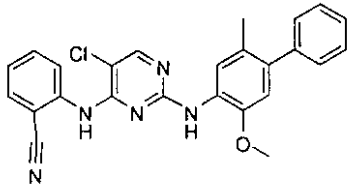
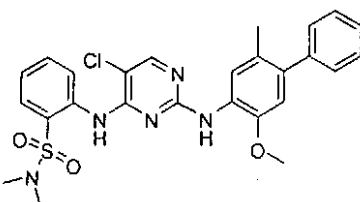
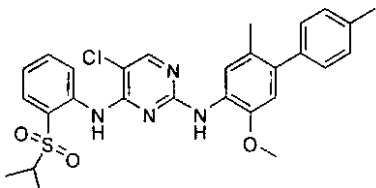
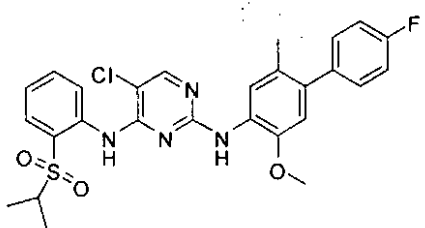
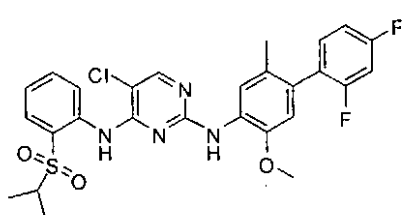
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
		6H), 0.82 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ . MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .
76	 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	¹ H NMR (HCl sal, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 573.1 (M+1) ⁺ .
77	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (HCl sal, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.13 (m, 6H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 573.1 (M+1) ⁺ . MS (ES ⁺): 599.3 (M+1) ⁺ .
78	 5-cloro-N4-(2-(ciclobutilaminosulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (HCl sal, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.17 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.91 (m, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺):

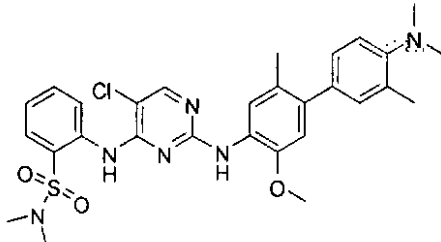
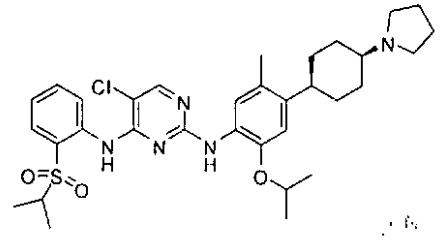
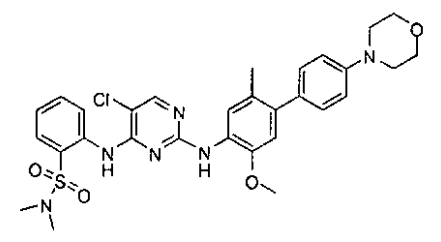
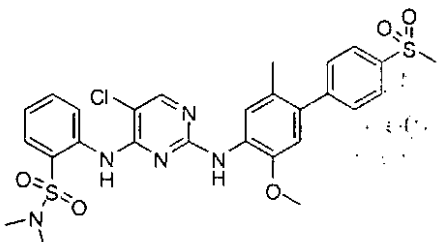
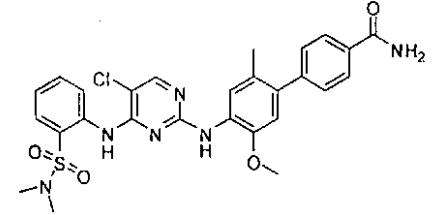
25

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
		599.3 (M+1) ⁺ .
79	 2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	¹ H NMR (HCl sal, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 537.3 (M+1) ⁺ .
80	 2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino) benzamida	¹ H NMR (HCl sal, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.28 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 509.2 (M+1) ⁺ .
81	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (HCl sal, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 545.2 (M+1) ⁺ .
82		¹ H NMR (HCl sal, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 2H),

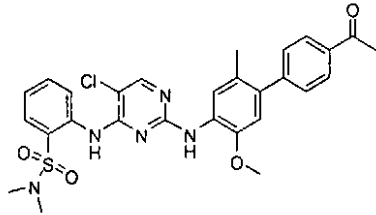
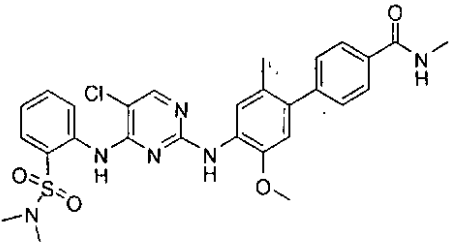
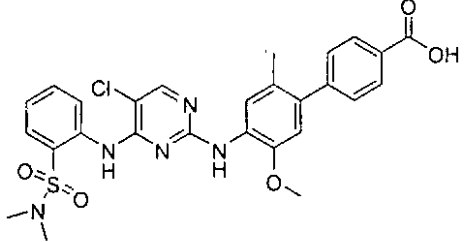
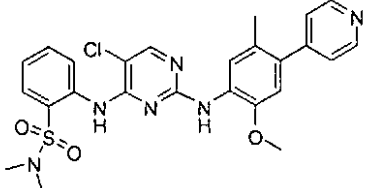
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	3.10 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (m, 4H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 544.2 (M+1) ⁺ .
83	 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (HCl sal, DMSO-d ₆ , 400 MHz) 9.61 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.82 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 2H). MS (ES ⁺): 505.2 (M+1) ⁺ .
84	 5-cloro-N4-(2-(ciclobutilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina	¹ H NMR (HCl sal, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 6H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 584.2 (M+1) ⁺ .
85	 5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 523.2 (M+1) ⁺ .

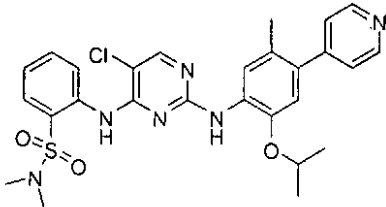
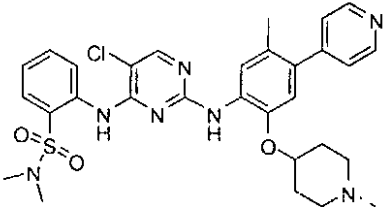
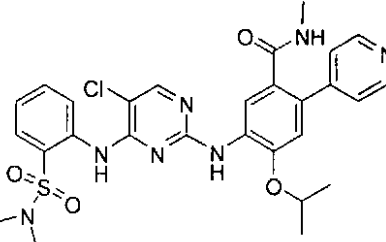
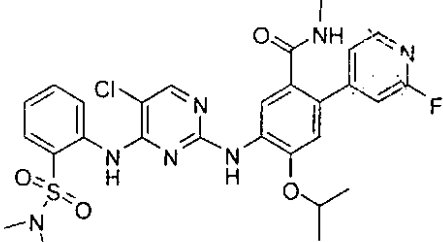
46

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
86	 5-cloro-N4-(2-cianofenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-fenil)-fenilpirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 442.1 (M+1) ⁺ .
87	 2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 524.1 (M+1) ⁺ .
88	 5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-metilfenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 537.0 (M+1) ⁺ .
89	 5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-fluorofenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 541.1 (M+1) ⁺ .
90	 5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(2,4-difluorofenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 559.0 (M+1) ⁺ .

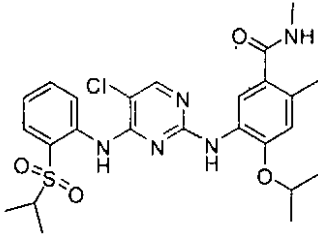
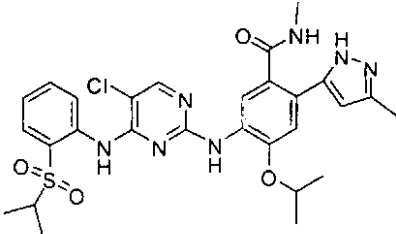
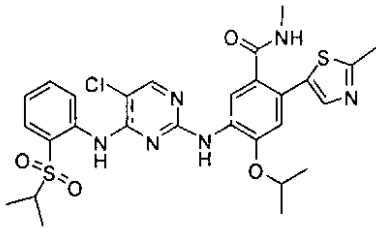
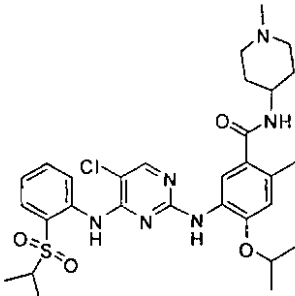
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
91	 2-(5-cloro-2-(4'-(dimetilamino)-5-metoxi-2,3'-dimetilbifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .
92	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfoni)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .
93	 2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-morfolinobifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 609.2 (M+1) ⁺ .
94	 2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(metilsulfoni)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 602.1 (M+1) ⁺ .
95	 2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-amidobifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 567.2 (M+1) ⁺ .

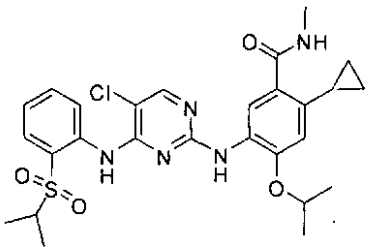
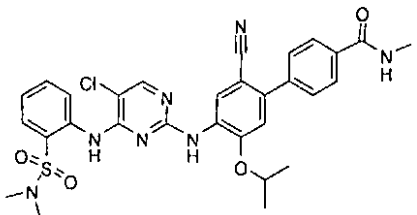
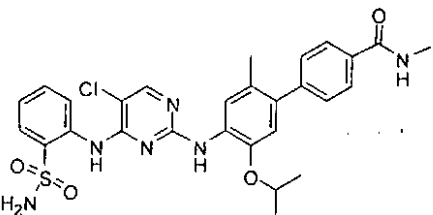
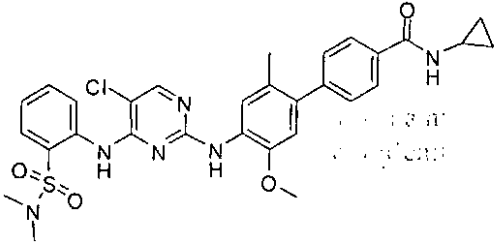
27

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
	4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxamida	
96	 2-(2-(4'-acetyl-5-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 566.2 (M+1) ⁺ .
97	 4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .
98	 ácido 4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico	MS (ES ⁺): 568.1 (M+1) ⁺ .
99	 2-(5-cloro-2-(2-metoxi-5-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 525.1 (M+1) ⁺ .

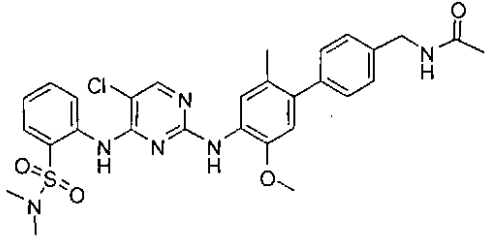
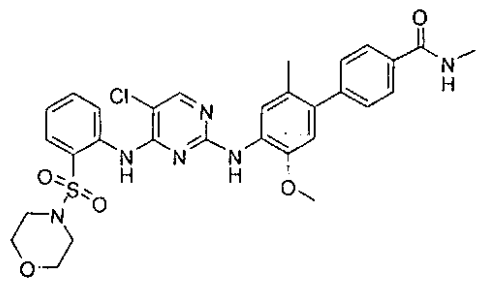
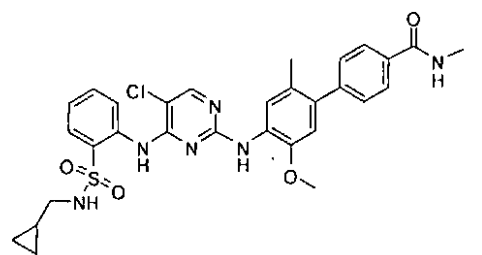
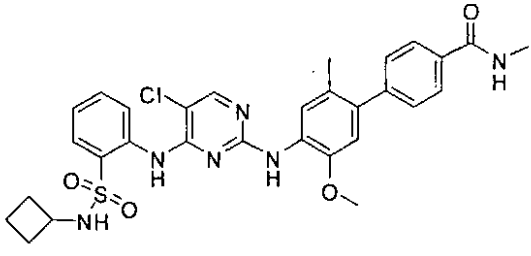
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
100	 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 553.2 (M+1) ⁺ .
101	 2-(5-cloro-2-(5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)oxi)-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 608.2 (M+1) ⁺ .
102	 5-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piridin-4-il)benzamida	MS (ES ⁺): 596.2 (M+1) ⁺ .
103	 5-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(2-fluoropiridin-4-il)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida	MS (ES ⁺): 614.2 (M+1) ⁺ .

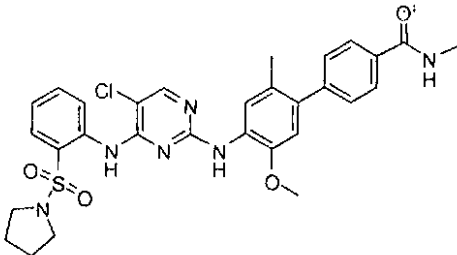
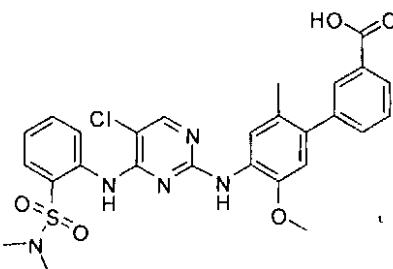
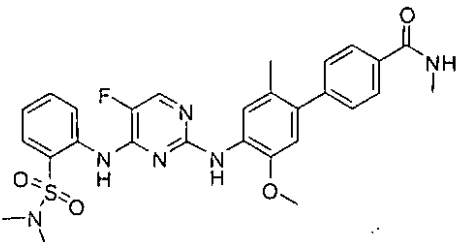
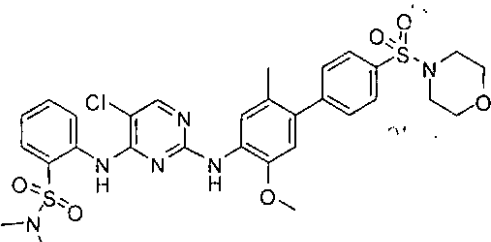
88

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
104	 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N,2-dimetilbenzamida	MS (ES ⁺): 532.0 (M+1) ⁺ .
105	 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	MS (ES ⁺): 598.2 (M+1) ⁺ .
106	 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(2-metiltiazol-5-il)benzamida	MS (ES ⁺): 615.2 (M+1) ⁺ .
107	 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida	MS (ES ⁺): 615.2 (M+1) ⁺ .

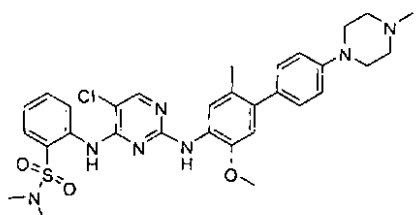
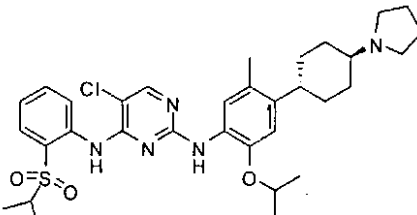
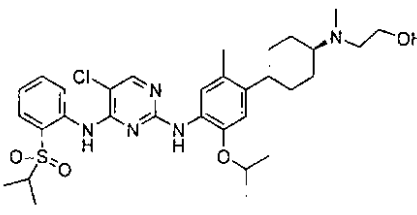
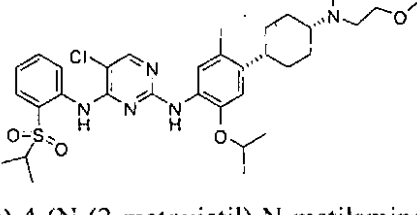
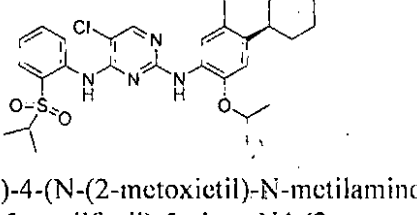
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
108	 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-isopropoxi-N-metilbenzamida	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
109	 4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2'-ciano-5'-isopropoxi-N-metilbifenil-4-carboxamida	MS (ES ⁺): 620.2 (M+1) ⁺ .
110	 5-cloro-N4-(2-(sulfonilamino)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(3-metil-4-(metilacetamidofenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .
111	 4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxamida	MS (ES ⁺): 607.2 (M+1) ⁺ .

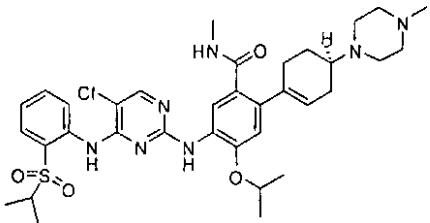
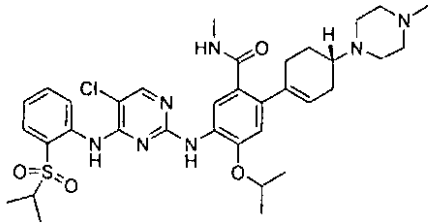
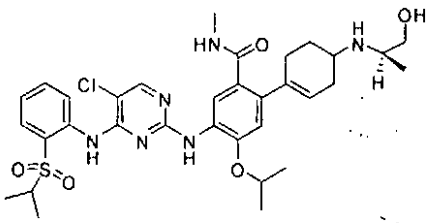
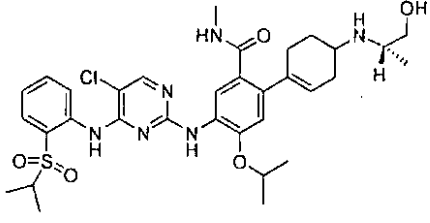
49

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
112	 N-((4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)metil)acetamida	MS (ES ⁺): 595.2 (M+1) ⁺ .
113	 5-cloro-N4-(2-(morfolinosulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-(metilacetamidofenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 623.2 (M+1) ⁺ .
114	 4'-(5-cloro-4-(2-(N-(ciclopropilmetil)sulfamoil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida	MS (ES ⁺): 607.1 (M+1) ⁺ .
115	 4'-(5-cloro-4-(2-(N-ciclobutilsulfamoil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida	MS (ES ⁺): 607.1 (M+1) ⁺ .

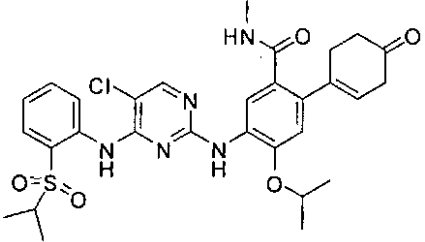
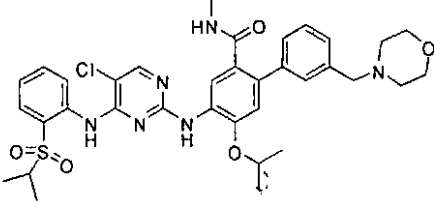
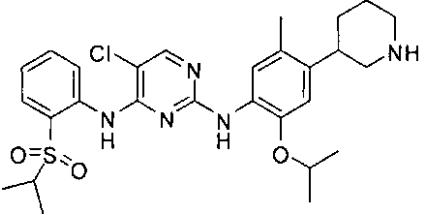
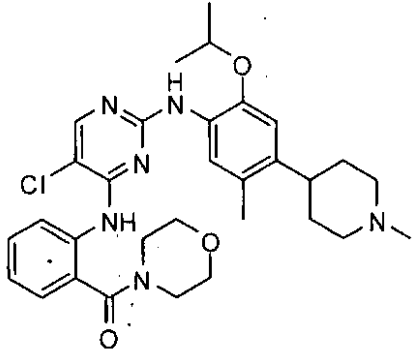
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
116	 5-cloro-N4-(2-(pirrolidinosulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-acetamidometilfenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 607.2 (M+1) ⁺ .
117	 ácido 4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-3-carboxílico	MS (ES ⁺): 568.1 (M+1) ⁺ .
118	 4'-(4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida	MS (ES ⁺): 565.2 (M+1) ⁺ .
119	 2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 673.2 (M+1) ⁺ .

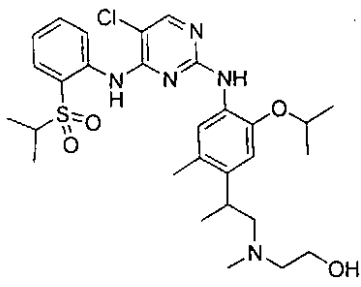
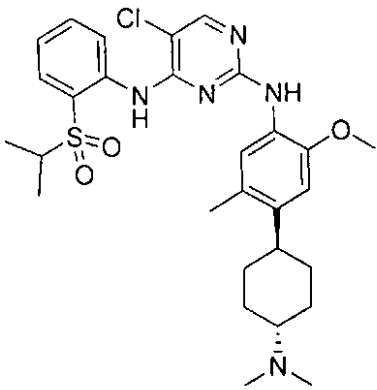
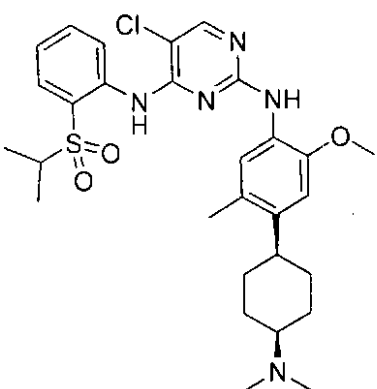
50

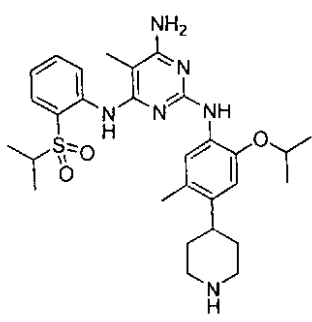
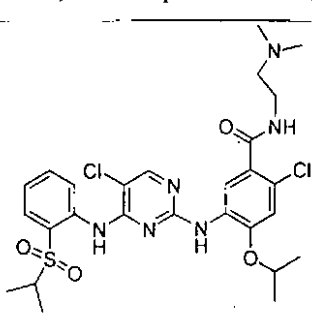
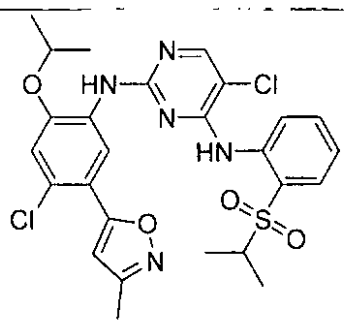
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
120	 2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(4-metilpiperazin-1-il)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 622.2 (M+1) ⁺ .
121	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .
122	 2-(N-((1r,4r)-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)ciclohexil)-N-metilamino)etanol	MS (ES ⁺): 630.3 (M+1) ⁺ .
123	 N2-(4-((1s,4s)-4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .
124	 N2-(4-((1r,4r)-4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .

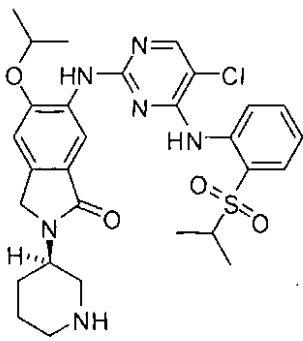
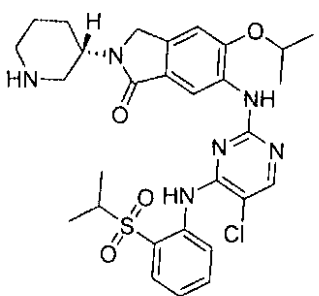
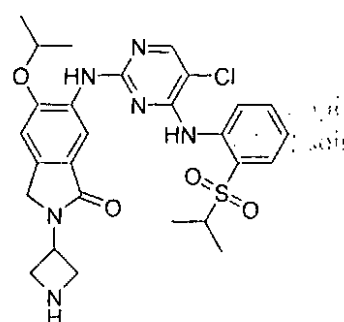
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
	(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	
125	 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)benzamida	MS (ES ⁺): 696.3 (M+1) ⁺ .
126	 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((S)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)benzamida	MS (ES ⁺): 696.3 (M+1) ⁺ .
127	 2-(4-((R)-1-hidroxipropan-2-ilamino)ciclohex-1-enil)-5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida	MS (ES ⁺): 671.3 (M+1) ⁺ .
128	 2-(4-((S)-1-hidroxipropan-2-ilamino)ciclohex-1-enil)-5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida	MS (ES ⁺): 671.3 (M+1) ⁺ .

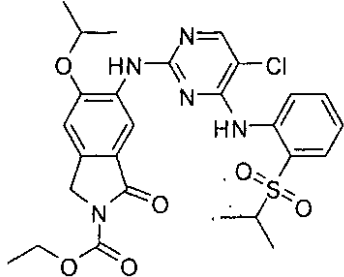
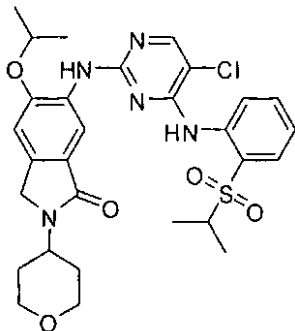
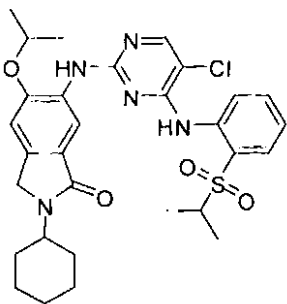
57

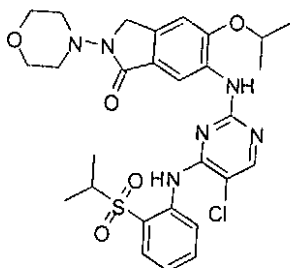
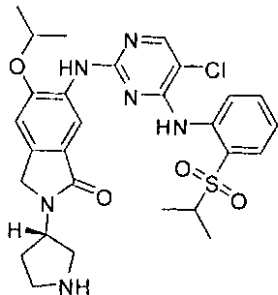
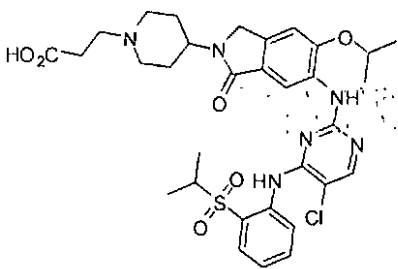
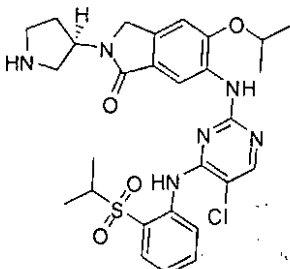
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
129	 5-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(4-oxociclohex-1-enil)benzamida	MS (ES ⁺): 612.2 (M+1) ⁺ .
130	 5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-(N-metilcarboxamido)-4-(3-metil-4-(3-morfolinometil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 693.3 (M+1) ⁺ .
131	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl) fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
132	 (2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona	MS (ES ⁺): 579.1 (M+1) ⁺ .

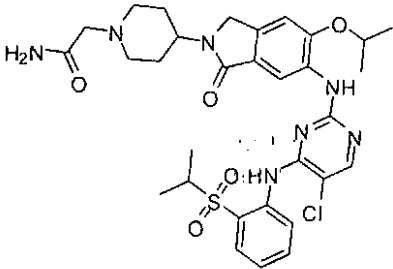
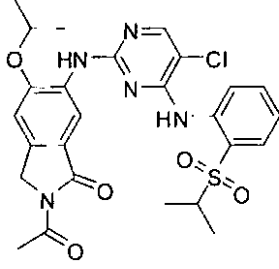
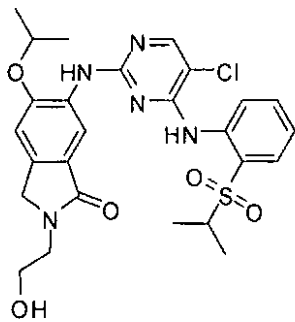
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
133	 2-((2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)propil)(metil)amino)etanol	MS (ES ⁺): 590.1 (M+1) ⁺ .
134	 5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 572.1 (M+1) ⁺ .
135	 5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 572.1 (M+1) ⁺ .

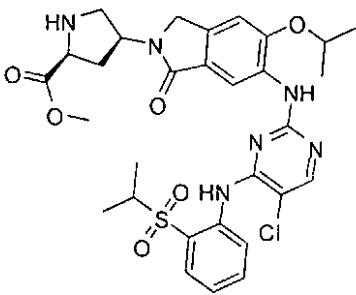
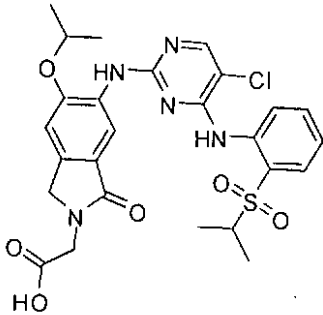
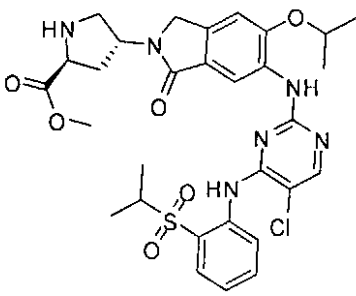
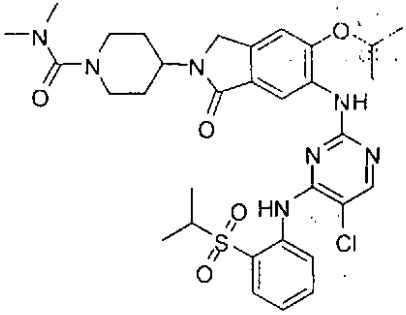
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
136	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4,6-triamina	MS (ES ⁺): 552.7 (M+1) ⁺ .
137	 5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-isopropoxibenzamida	MS (ES ⁺): 610.0 (M+1) ⁺ .
138	 5-cloro-N2-(4-cloro-2-isopropoxi-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 577.5 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
139	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((R)-piperidin-3-il)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 599.2 (M+1) ⁺ .
140	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-piperidin-3-il)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 599.2 (M+1) ⁺ .
141	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(azetidin-3-il)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 571.2 (M+1) ⁺ .

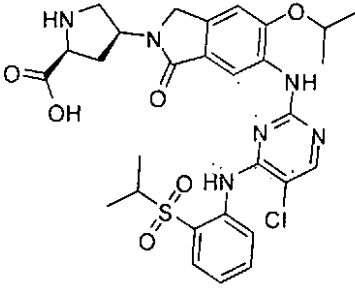
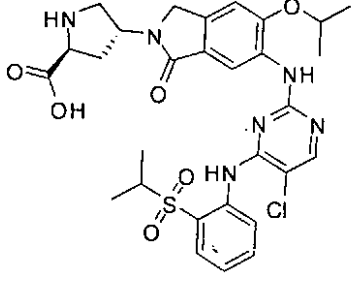
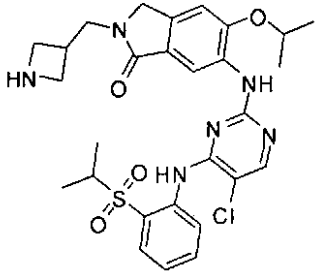
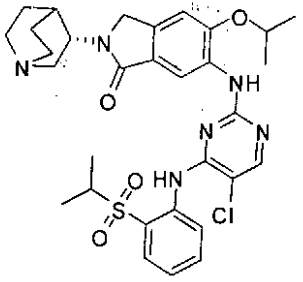
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
142	 Etil 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindoline-2-carboxilato	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
143	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5-isopropoxiisindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 600.2 (M+1) ⁺ .
144	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-2-ciclohexil-5-isopropoxi-isindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 598.2 (M+1) ⁺ .

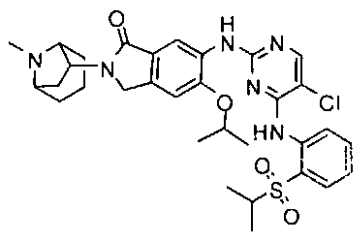
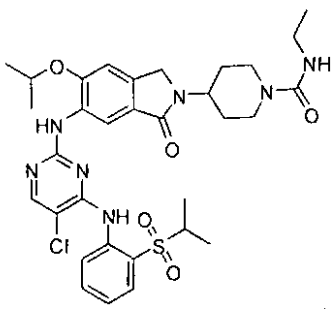
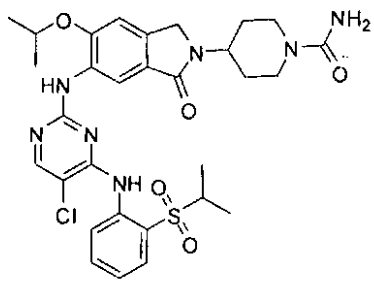
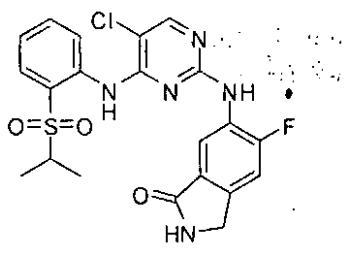
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
145	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-morfolino-isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
146	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-pirrolidin-3-il)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺ .
147	 ácido 3-(4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)propanoico	MS (ES ⁺): 671.2 (M+1) ⁺ .
148	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((R)-pirrolidin-3-il)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺ .

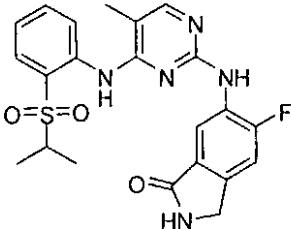
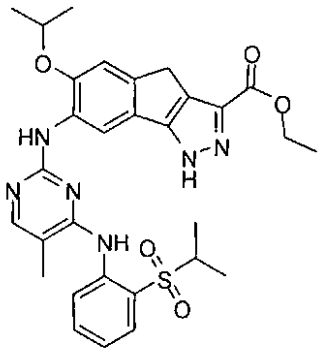
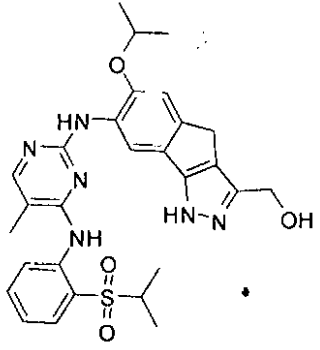
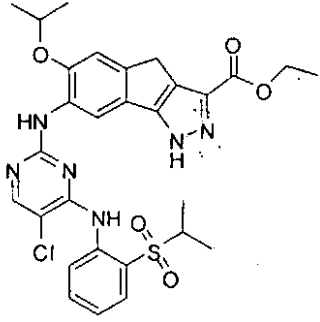
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
149	 2-[4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil-amino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida	MS (ES ⁺): 656.2 (M+1) ⁺ .
150	 6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-acetil-5-isopropoxiisoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
151	 6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietil)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 560.2(M+1) ⁺ .

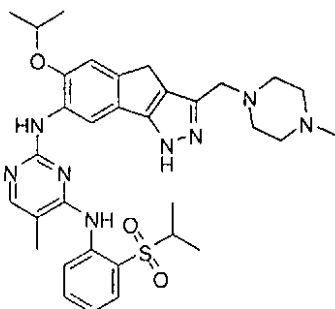
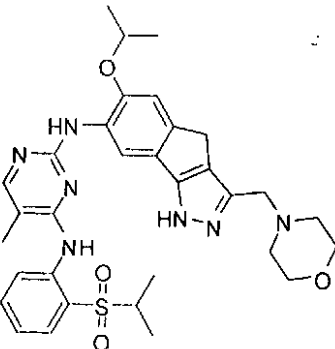
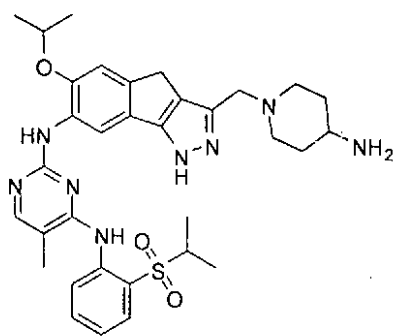
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
152	 (2S,4S)-metil 4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
153	 ácido 2-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)acético	MS (ES ⁺): 574.1 (M+1) ⁺ .
154	 (2S,4R)-metil 4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
155	 dimetilamida del ácido 4-(6-(5-Cloro-4-[2-(propano-2-	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.26 (br, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 3H), 2.88 (s, 6H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.36 (d,

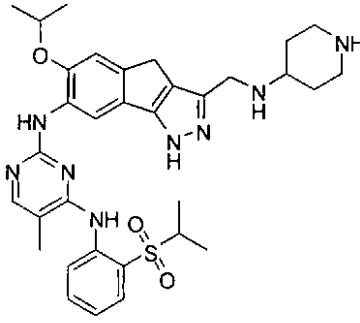
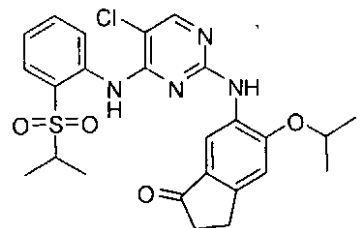
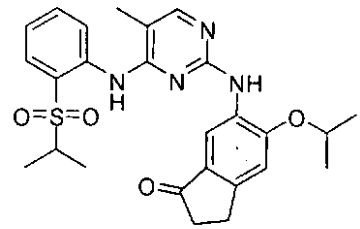
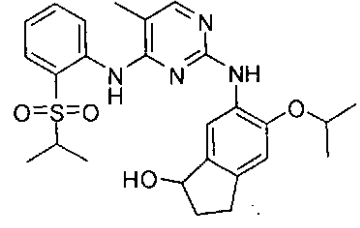
5

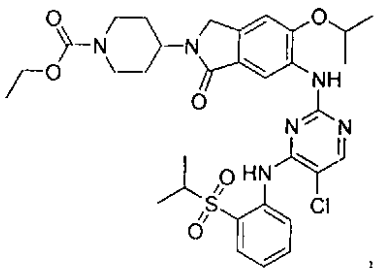
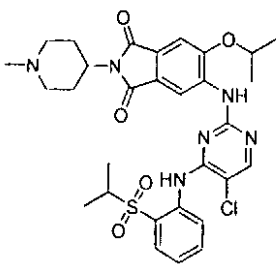
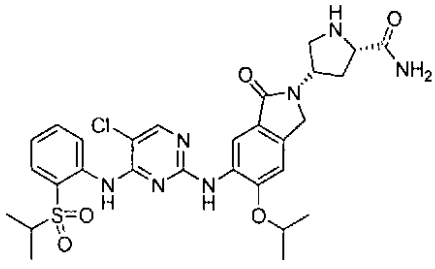
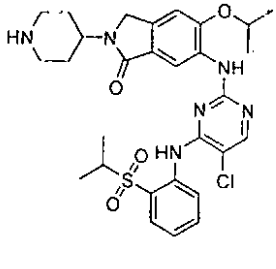
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
	sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico	6H), 1.25 (d, 6H); ESMS m/z 670.2 (M + H ⁺).
156	 ácido (2S,4S)-4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico	MS (ES ⁺): 629.2 (M+1) ⁺ .
157	 ácido (2S,4R)-4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico	MS (ES ⁺): 629.2 (M+1) ⁺ .
158	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-((azetidin-3-il)metil)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺ .
159	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-	MS (ES ⁺): 625.2 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
	ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-quinuclidin-3-il)isoindolin-1-ona	
160	 6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	MS (ES ⁺): 639.2 (M+1) ⁺ .
161	 4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)-N-etilpiperidina-1-carboxamida	MS (ES ⁺): 670.3 (M+1) ⁺ .
162	 4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-1-carboxamida	MS (ES ⁺): 642.1 (M+1) ⁺ .
163	 6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-fluoroisoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 476.1 (M+1) ⁺ .

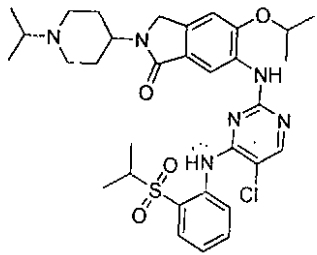
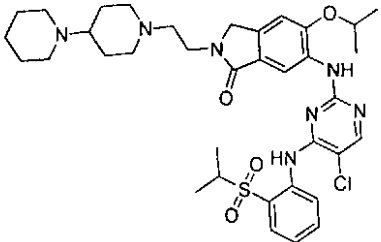
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
164	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-5-fluoroisoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 456.1 (M+1) ⁺ .
165	 Etil 7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-3-carboxilato	MS (ES ⁺): 591.2 (M+1) ⁺ .
166	 (7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-3-il)metanol	MS (ES ⁺): 549.2 (M+1) ⁺ .
167	 Etil 7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-3-carboxilato	MS (ES ⁺): 611.2 (M+1) ⁺ .

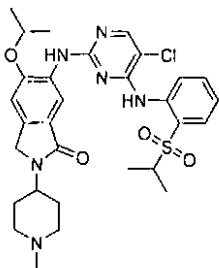
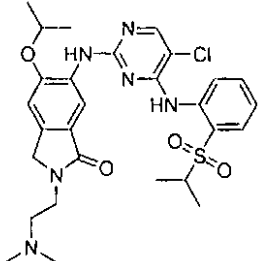
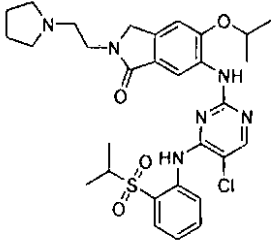
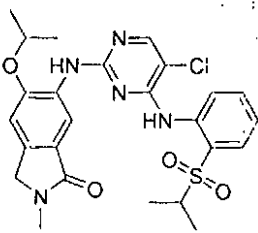
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
	ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-3-carboxilato	
168	 N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .
169	 N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-(morfolinometil) indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 618.3 (M+1) ⁺ .
170	 N2-(3-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
171	 N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-((piperidin-4-ilamino)metil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .
172	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxiinden-1-ona	MS (ES ⁺): 515.1 (M+1) ⁺ .
173	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxiinden-1-ona	MS (ES ⁺): 495.2 (M+1) ⁺ .
174	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metil pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxi-1H-inden-1-ol	MS (ES ⁺): 497.2 (M+1) ⁺ .

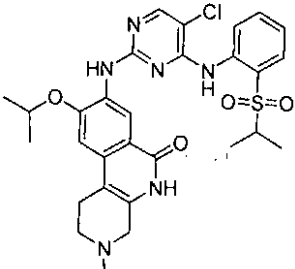
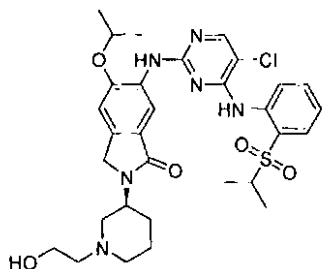
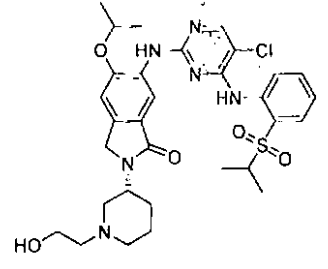
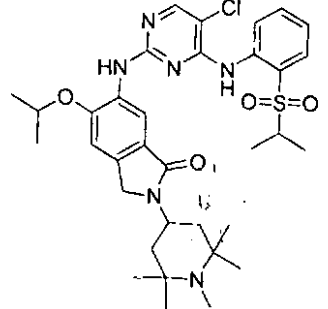
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
175	 éster etílico del ácido 4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro -isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico	¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆ con trazas D ₂ O) δ 8.55 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.92 (m 2H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.17 (d, 6H); MS m/z 671 (M+1).
176	 5-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindol-1,3-diona	¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆ con trazas D ₂ O) δ 8.44 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.35 (d, 6H), 1.13 (d, 6H); MS m/z 627 (M+1).
177	 amida del ácido (2S, 4S)-4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro -isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico	¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆ con trazas D ₂ O) δ 8.47 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.22 (d, 6H), 1.10 (d, 6H); MS m/z 628 (M+1).
178		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.38 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.60-9.50 (br, 1H), 9.34-9.21 (br, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.03 (s, 1H);

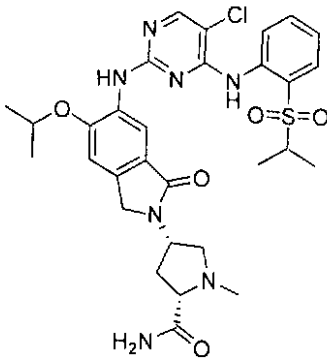
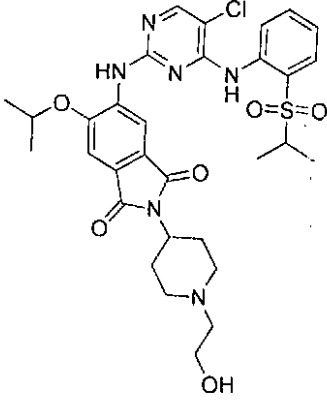
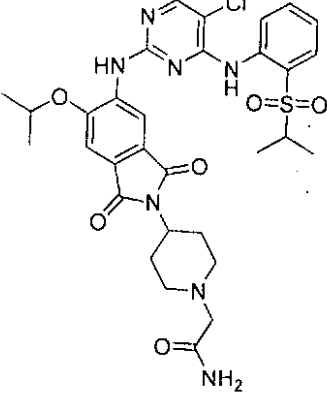
58

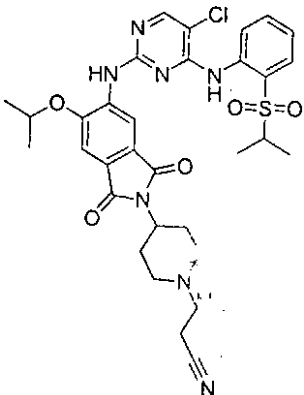
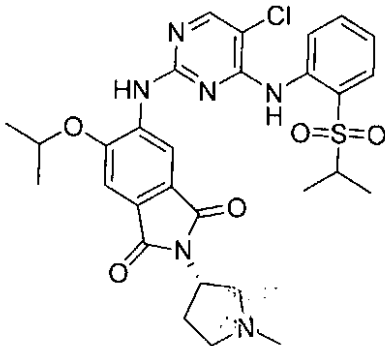
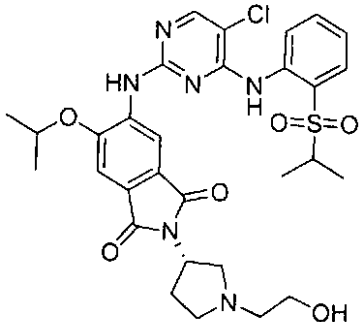
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
	6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	4.30 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.41 (d, 6H), 2.30 (d, 6H); ESMS m/z 599.2 (M + H ⁺).
179	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 641.3 (M+1) ⁺ .
180	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(2-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)etil)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 710.3 (M+1) ⁺ .

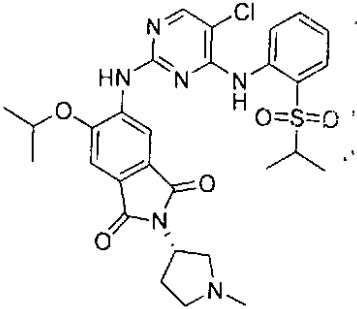
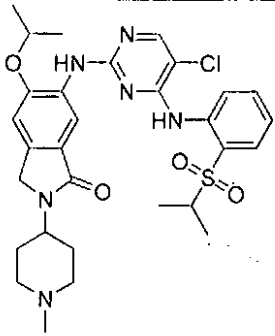
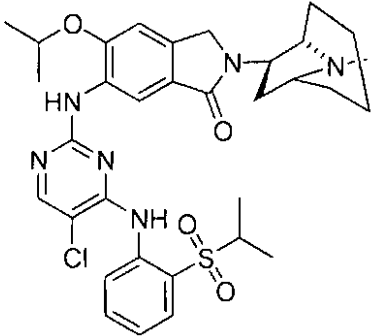
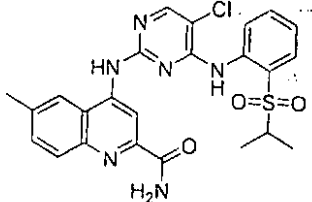
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
181	 6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆ con trazas D ₂ O) δ 8.46 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.74(t, 1H), 7.36(t, 1H), 7.33(s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.41(s, 2H), 4.29(m, 1H), 3.65(m, 2H), 3.44(m, 1H), 3.17(t, 2H), 2.79(s, 3H), 2.07(m, 2H), 1.98(d, 2H), 1.28(d, 6H), 1.14(d, 6H); MS m/z 613 (M+1).
182	 6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil) piperidin-4-il)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona	8.60(d, 1H), 8.33(s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.82(dd, 1H); 7.77(dt, 1H); 7.35(s, 1H); 7.33(t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.44(s, 2H); 3.88 (t, 2H); 3.40 (m, 3H); 2.87 (s, 6H); 1.30 (d, 6H); 1.16 (d, 6H). MS (ES ⁺): 587.2 (M+1) ⁺ .
183	 6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona	8.60(d, 1H); 8.32(s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.83(dd, 1H); 7.78 (dt, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.31(t, 1H); 4.76(m, 1H); 4.46(s, 2H); 3.87 (t, 2H); 3.63 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.09 (m, 2H); 2.05 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.30(d, 6H); 1.17(d, 6H). MS (ES ⁺): 613.2 (M+1) ⁺ .
184	 6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilisoindolin-1-ona	8.53(d, 1H); 8.32(s, 1H), 8.11(s, 1H); 7.81(dd, 1H); 7.73(dt, 1H); 7.33(t, 1H); 7.28(s, 1H); 4.72 (m, 1H); 4.39 (s, 2H); 3.30 (m, 1H); 3.06(s, 3H); 1.28 (d, 6H); 1.15 (d, 6H). MS (ES ⁺): 530.2 (M+1) ⁺ .

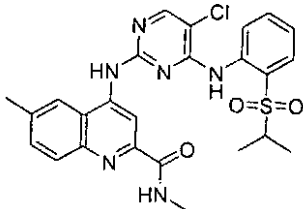
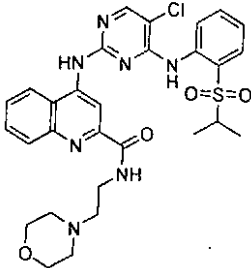
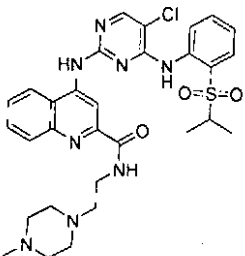
59

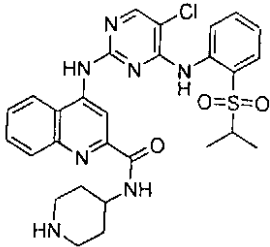
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
185	 8-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-9-isopropoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona	MS (ES ⁺): 597.1 (M+1) ⁺ .
186	 (S)-6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxi-etil)piperidin-3-il)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
187	 (R)-6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxi-etil)piperidin-3-il)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
188	 6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 669.3 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
189	 (2S,4S)-4-(6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida	MS (ES ⁺): 642.2 (M+1) ⁺ .
190	 5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxiethyl)piperidin-4-il)-6-isopropoxiisindolin-1,3-diona	MS (ES ⁺): 657.2 (M+1) ⁺ .
191	 2-(4-(5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-1-il)acetamida	MS (ES ⁺): 670.2 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
192	 3-(4-(5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)propanonitrilo	MS (ES ⁺): 666 (M+1) ⁺ .
193	 (S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metilpirrolidin-3-il)isoindoline-1,3-diona	MS (ES ⁺): 613.1 (M+1) ⁺ .
194	 (S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-3-il)-6-isopropoxiisoindoline-1,3-diona	MS (ES ⁺): 643.1 (M+1) ⁺ .

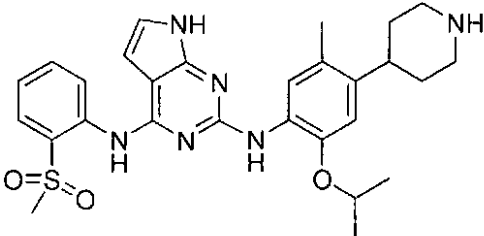
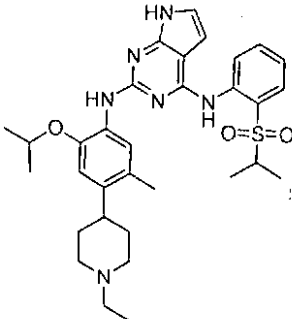
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
195	 (S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metilpirrolidin-3-il)isoindoline-1,3-diona	MS (ES ⁺): 613.1 (M+1) ⁺ .
196	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona	8.44(s,2H);8.39(s,1H);7.87(dd,1H);7.78(dt,1H);7.45(s,1H);7.41(m,1H);4.91(m,2H); 4.25(m,2H); 3.51(m,3H); 3.10 (m,2H); 2.77 (s,3H); 1.80(m,2H),1.35(d,6H);1.13(d,6H). MS (ES ⁺): 614.2 (M+1) ⁺ .
197	 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((6S,7R)-9-metil-9-aza-biciclo[4.2.1]nonan-7-il)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 654.2 (M+1) ⁺ .
198	 amida del ácido 4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-metil-quinolina-2-	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.47-8.63 (m, 3H), 8.18-8.23 (m, 2H), 7.97-7.99 (d, 1H), 7.54-7.82 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 1H), 3.31-3.33 (m, 1H), 2.54 (s, 3H),

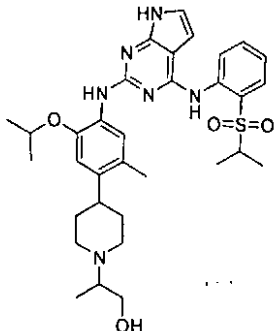
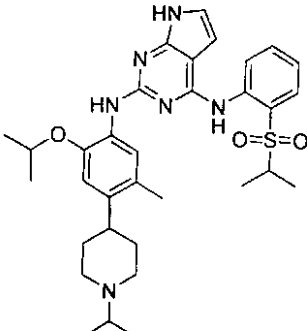
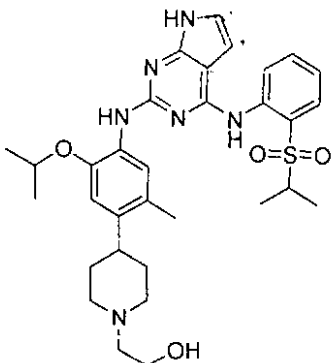
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
	carboxílico	1.15 (d, 6H). MS (ES ⁺): 511.1 (M+1) ⁺ .
199	 4-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-metil-quinolina-2-carboxílico metilamida del ácido	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.21-8.55 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.18 (m, 1H), 7.90-7.92 (d, 1H), 7.81-7.83 (dd, 1H), 7.51-7.67 (m, 4H), 7.18-7.21 (m, 1H), 3.13-3.16 (m, 1H), 3.03-3.05 (d, 3H), 1.23-1.25 (d, 3H). MS (ES ⁺): 525.7 (M+1) ⁺ .
200	 4-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-quinolina-2-carboxílico ácido (2-morfolin-4-il-etil)-amida	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.79 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.11-8.13 (d, 1H), 7.99-8.01 (d, 1H), 7.88-7.91 (dd, 1H), 7.20-7.78 (m, 4H), 7.24-7.26 (m, 1H), 3.78-3.80 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.58-2.60 (m, 2H), 1.25-1.31 (d, 3H). MS (ES ⁺): 610.7 (M+1) ⁺ .
201	 [2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 4-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-quinolina-2-carboxílico	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43-8.52 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.03-8.05 (d, 1H), 7.93-7.95 (d, 1H), 7.82-7.84 (dd, 1H), 7.54-7.72 (m, 4H), 7.16-7.20 (m, 1H), 4.43-4.48 (m, 8H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.23-1.25 (d, 6H). MS (ES ⁺): 623.8 (M+1) ⁺ .

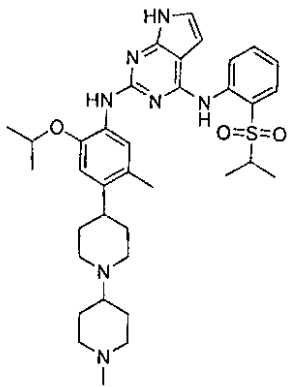
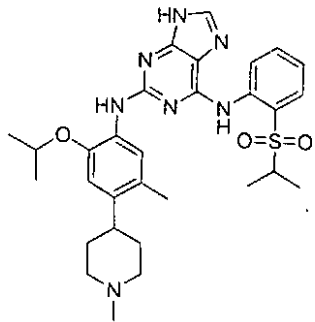
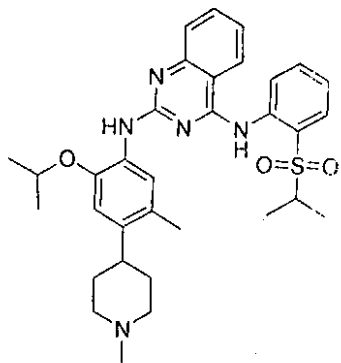
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
202	 piperidin-4-ilamida del ácido 4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-quinolina-2-carboxílico	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.92 (s, 1H), 8.68-8.70 (d, 1H), 8.46-8.48 (m, 2H), 8.26-8.28 (d, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.79-7.83 (t, 1H), 7.67-7.71 (t, 1H), 7.38-7.42 (t, 1H), 4.31-4.33 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.35-1.37 (d, 6H). MS (ES ⁺): 580.7 (M+1) ⁺ .

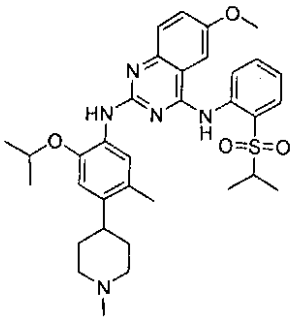
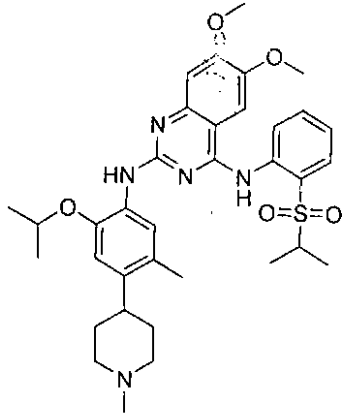
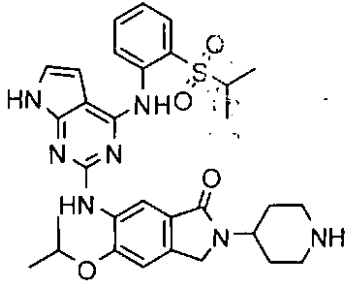
[0137] La Tabla 2 muestrun compuestos ilustrativos de Fórmula (1C).

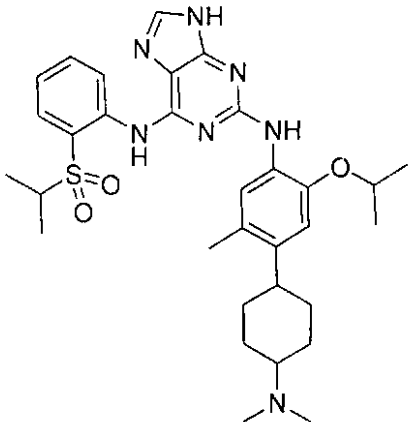
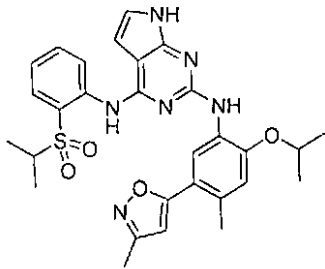
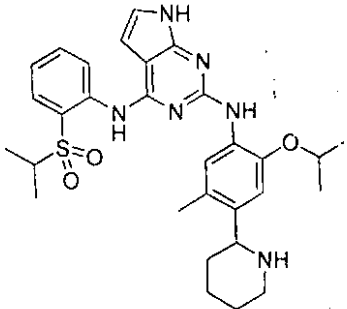
Tabla 2

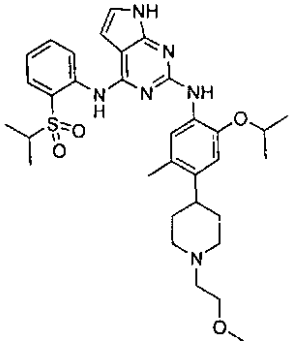
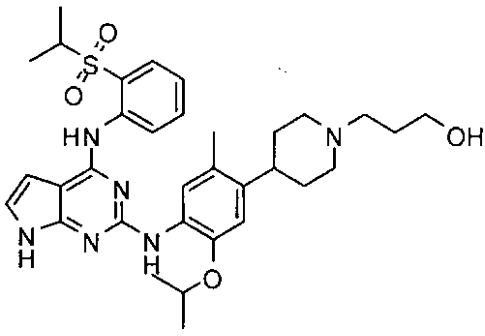
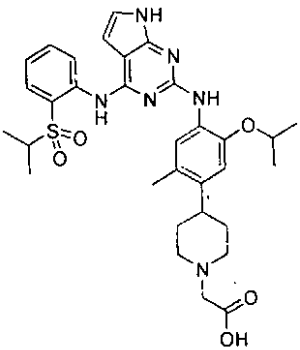
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
203	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonyl)fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 534.6 (M+1) ⁺
204	 N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 590.8 (M+1) ⁺

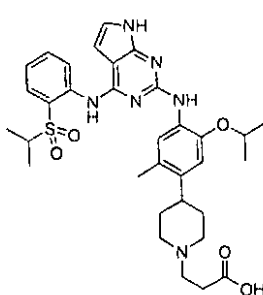
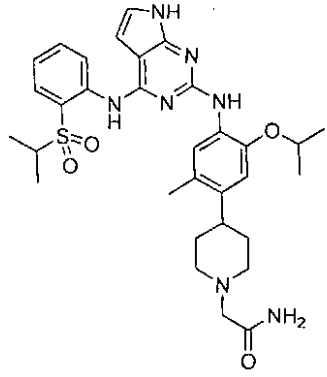
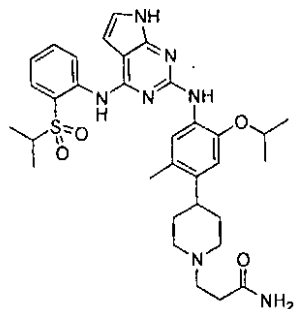
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
205	 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol	MS (ES ⁺): 620.3 (M+1) ⁺ .
206	 N2-(2-isopropoxi-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 604.8 (M+1) ⁺ .
207	 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol	MS (ES ⁺): 606.8 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
208	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 659.8 (M+1) ⁺ .
209	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-diamina	MS (ES ⁺): 577.7 (M+1) ⁺ .
210	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)quinazolina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 588.7 (M+1) ⁺ .

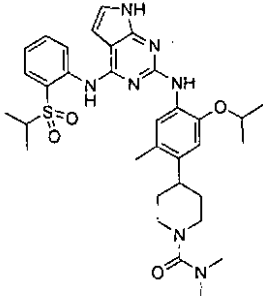
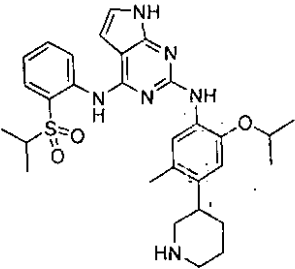
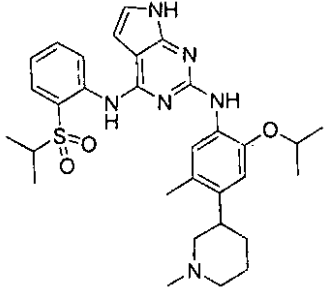
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
211	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6-metoxiquinazolina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 618.8 (M+1) ⁺ .
212	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 648.8 (M+1) ⁺ .
213	 5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-(piperidin-4-il)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 604.7 (M+1) ⁺ .

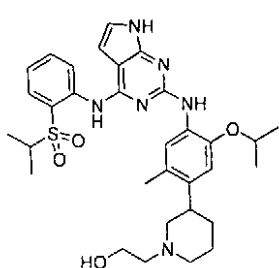
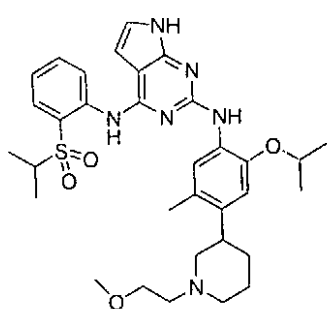
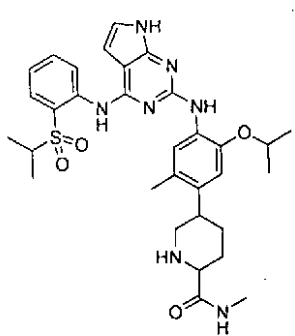
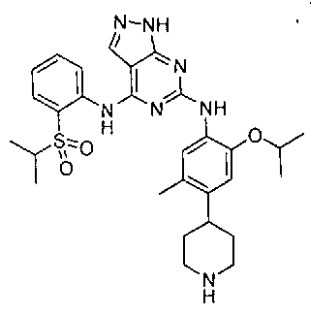
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
214	 N2-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N6-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-9H-purina-2,6-diamina	MS (ES ⁺): 606.7 (M+1) ⁺ .
215	 N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 561.6 (M+1) ⁺ .
216	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 563.2 (M+1) ⁺ .

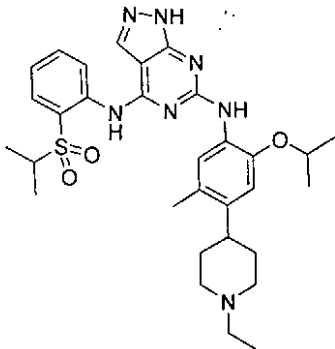
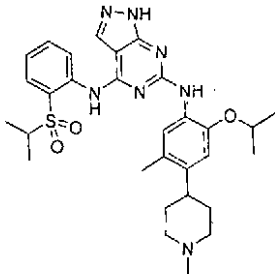
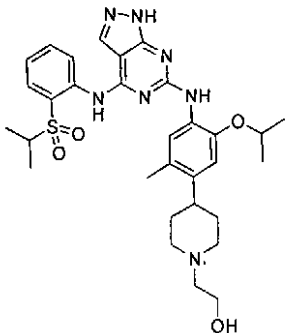
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
217	 N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .
218	 3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .
219	 ácido 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acético	MS (ES ⁺): 621.7 (M+1) ⁺ .

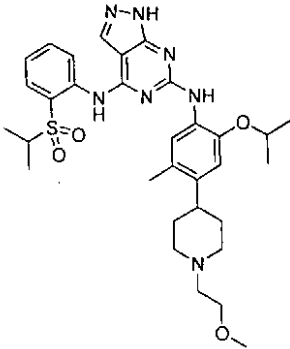
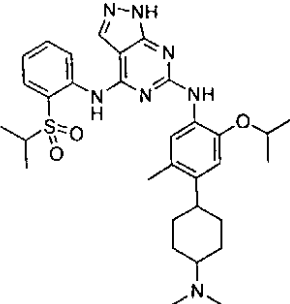
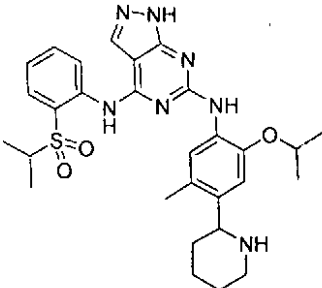
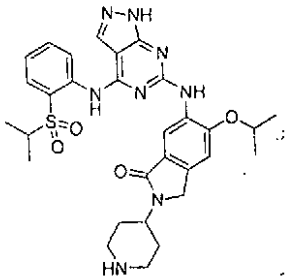
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
220	 ácido 3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanoico	MS (ES ⁺): 635.8 (M+1) ⁺ .
221	 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida	MS (ES ⁺): 620.2 (M+1) ⁺ .
222	 3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanamida	MS (ES ⁺): 634.8 (M+1) ⁺ .

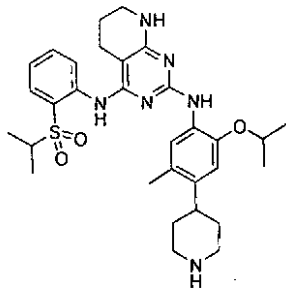
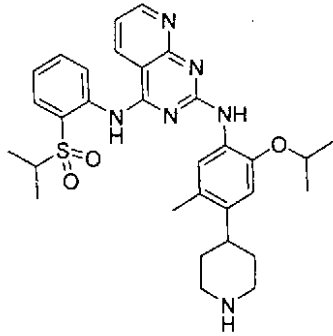
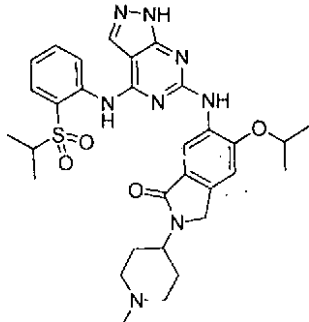
65

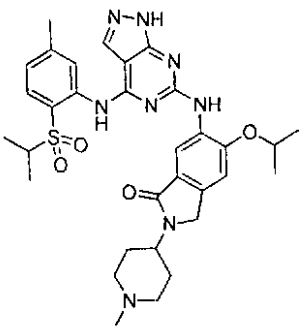
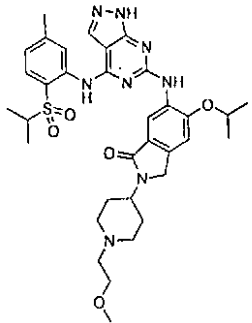
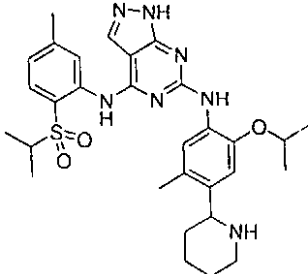
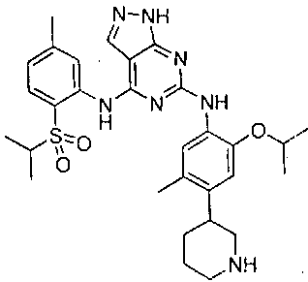
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
223	 4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonyl) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida	MS (ES ⁺): 634.8 (M+1) ⁺ .
224	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 563.7 (M+1) ⁺ .
225	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 576.7 (M+1) ⁺ .

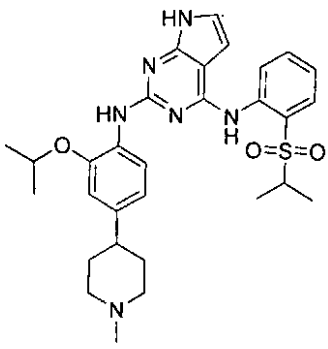
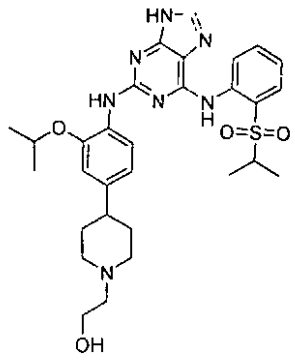
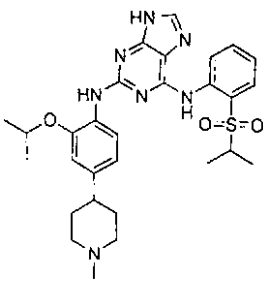
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
226	 2-(3-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol	MS (ES ⁺): 607.8 (M+1) ⁺ .
227	 N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .
228	 5-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N-metilpiperidina-2-carboxamida	MS (ES ⁺): 620.7 (M+1) ⁺ .
229	 N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina	MS (ES ⁺): 564.7 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
	diamina	
230	 N6-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina	MS (ES ⁺): 592.7 (M+1) ⁺ .
231	 N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺ .
232	 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol	MS (ES ⁺): 608.7 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
233	 N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina	MS (ES ⁺): 622.7 (M+1) ⁺ .
234	 N6-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina	MS (ES ⁺): 606.8 (M+1) ⁺ .
235	 N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina	MS (ES ⁺): 564.7 (M+1) ⁺ .
236		MS (ES ⁺): 605.7 (M+1) ⁺ .

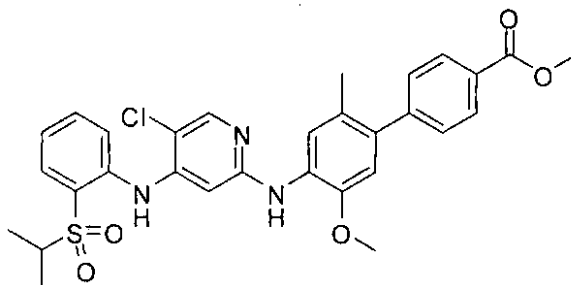
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
	5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(piperidin-4-il)isoindolin-1-ona	
237	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 579.7 (M+1) ⁺ .
238	 N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 575.7 (M+1) ⁺ .
239	 5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 619.7 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
240	 5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 633.7 (M+1) ⁺ .
241	 5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona	MS (ES ⁺): 677.8 (M+1) ⁺ .
242	 N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺ .
243	 N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺ .

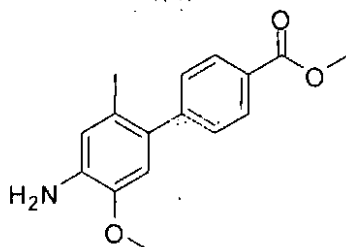
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
244	(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina  N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 562.3 (M+1) ⁺ .
245	 2-(4-(3-isopropoxi-4-(6-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-9H-purin-2-ilamino)fenil)piperidin-1-il)etanol	MS (ES ⁺): 593.7 (M+1) ⁺ .
246	 N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-diamina	MS (ES ⁺): 563.7 (M+1) ⁺ .

Ejemplo 17

Metil 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato (254)

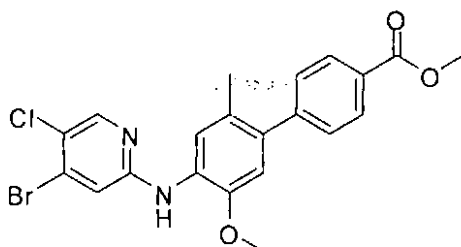


Paso 1: Metil 4'-amino-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato



[0138] Metil 4'-amino-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato; MS m/z 272.1 (M+1), puede ser sintetizado siguiendo los procedimientos anteriormente descritos (**Ejemplo 7, Pasos 1 y 2**) usando reactivos apropiados.

Paso 2: Metil 4'-(4-bromo-5-cloropiridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato



[0139] Metil 4'-amino-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato generado en el Paso 1 (200 mg, 0.75 mmol), 2,4-dibromo-5-cloropiridina (222 mg, 0.82 mmol, 1.1 equiv), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0.02 mmol, 0.025 equiv.), xantfos (22 mg, 0.04 mmol, 0.05 equiv.), y Cs₂CO₃ (365 mg, 1.1 mmol, 1.5 equiv.) son adicionados a THF (5 mL). La mezcla resultante es burbujecada con gas N₂ por 5 minutos y luego calentada a 150 °C por 4 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es diluida into EtOAc y lavada con H₂O. La capa de EtOAc se seca sobre Mg₂SO₄ y se concentra al vacío. Cromatografía de silica gel (hexanos-EtOAc)

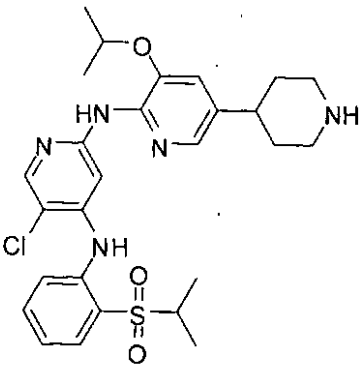
proporciona Metil 4'-(4-bromo-5-cloropiridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato; MS m/z 461.0 (M+1).

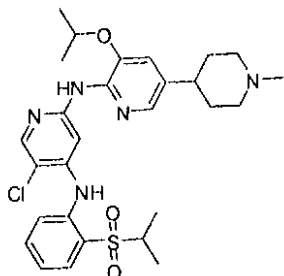
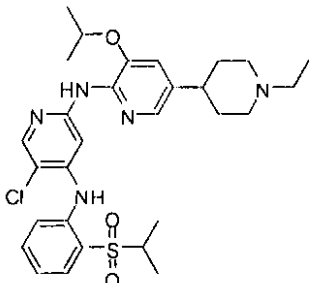
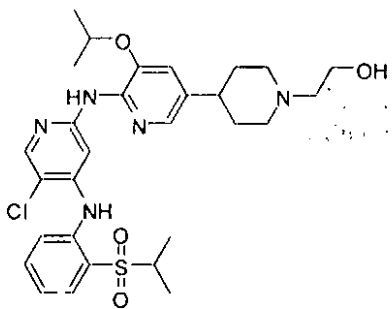
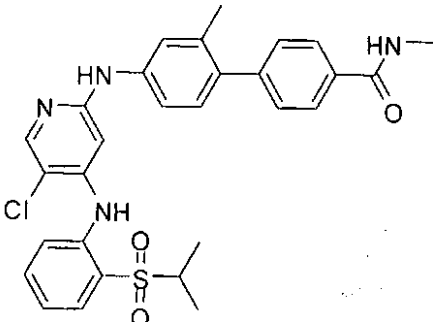
Paso 3: Metil 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato (254)

[0140] Metil 4'-(4-bromo-5-cloropiridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato generado en el Paso 2 (9 mg, 0.022 mmol), 2-(isopropilsulfonil)anilina (4 mg, 0.022 mmol, 1 equiv), Pd₂(dba)₃ (1.7 mg, 0.002 mmol, 0.1 equiv.), 2-(Diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil (1.8 mg, 0.004 mmol, 0.2 equiv.), y Sodio tert-butoxido (2.7 mg, 0.028 mmol, 1.3 equiv.) son adicionados a THF (1 mL). La mezcla resultante es burbujecada con gas N₂ por 5 minutos y luego calentada a 150 °C por 4 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es diluida en EtOAc y lavada con H₂O. La capa de EtOAc se seca sobre Mg₂SO₄ y se concentra al vacío. Cromatografía de silica gel (hexanos-EtOAc) proporciona Metil 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato (254); MS m/z 580.2 (M+1).

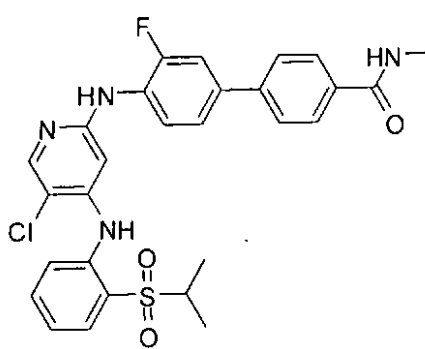
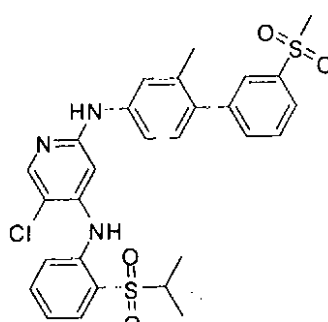
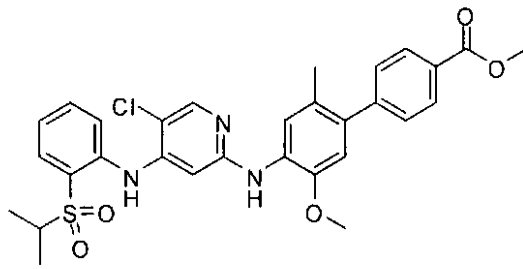
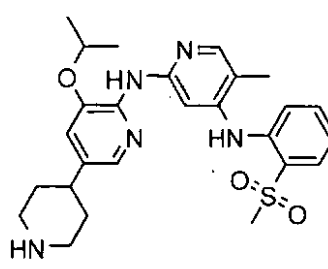
[0141] Compuestos ilustrativos de la invención se muestran a continuación. La Tabla 3 muestra compuestos ilustrativos de Fórmula (5).

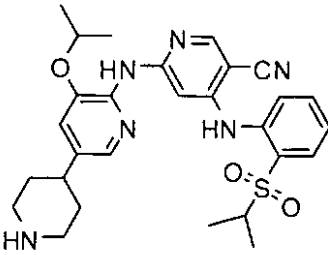
Tabla 3

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
247	 5-cloro-N2-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)piridina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 544.2 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
248	 5-cloro-N2-(3-isopropoxi-5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)piridina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
249	 5-cloro-N2-(5-(1-etilpiperidin-4-il)-3-isopropoxipiridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)piridina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .
250	 2-(4-(6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)piridin-2-ilamino)-5-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)etanol	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
251	 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) piridin-2-ilamino)-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida	MS (ES ⁺): 549.2 (M+1) ⁺ .

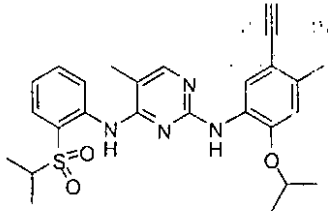
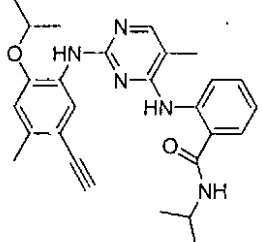
20

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
252	 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) piridin-2-ilamino)-3'-fluoro-N-metilbifenil-4-carboxamida	MS (ES ⁺): 553.1 (M+1) ⁺ .
253	 5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)piridina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 570.1 (M+1) ⁺ .
254	 Metil 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato	MS m/z 580.2 (M+1) ⁺ .
255	 N2-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)-5-metil-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)piridina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 495.6 (M+1) ⁺ .

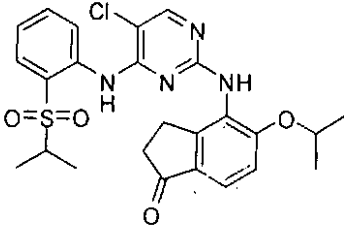
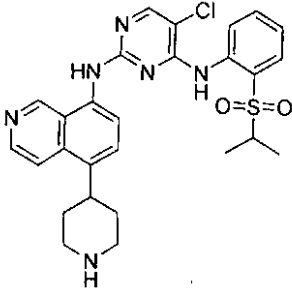
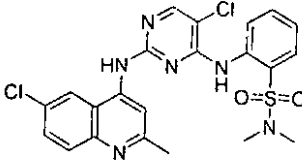
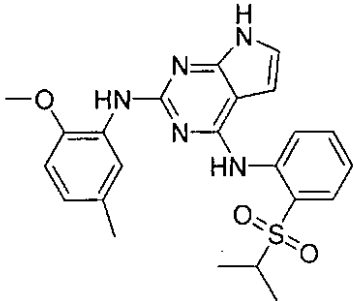
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
256	 6-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) nicotinonitrilo	MS (ES ⁺): 534.6 (M+1) ⁺ .

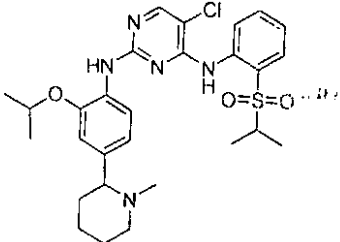
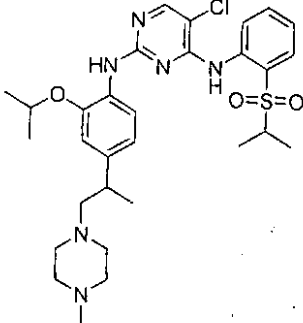
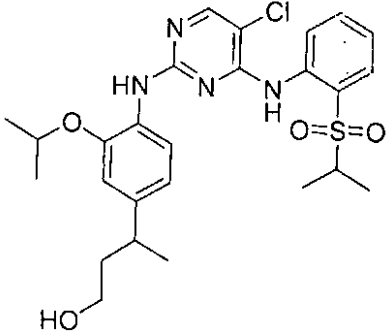
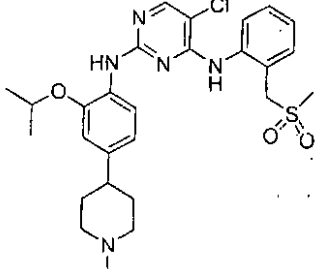
[0142] Tabla 4 muestra otros compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento, alivio o prevención de una condición que responda a la inhibición de la actividad de la quinasa del linfoma anaplásico ALK), quinasa de adhesión focal (FAK), proteína quinasa 70 asociada a la cadena zeta (ZAP-70), factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1R).

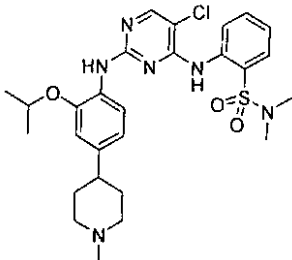
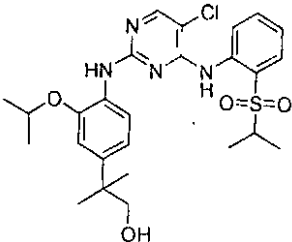
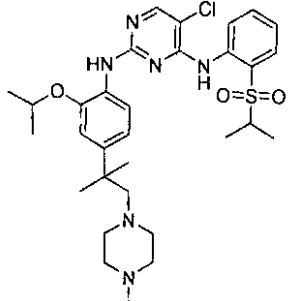
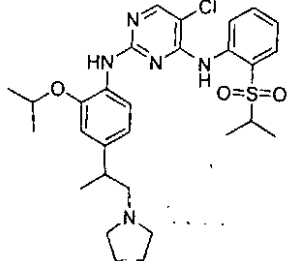
Tabla 4

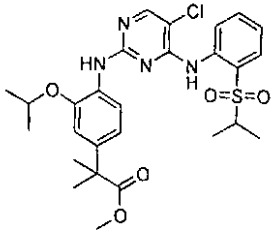
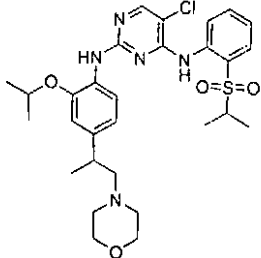
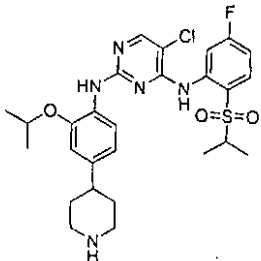
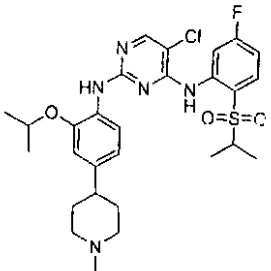
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
257	 N2-(5-Etynil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5'-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 479.2 (M+1) ⁺ .
258	 2-(2-(5-etinil-2-isopropoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida	MS (ES ⁺): 458.6 (M+1) ⁺ .

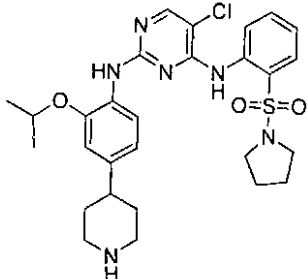
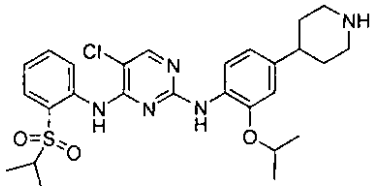
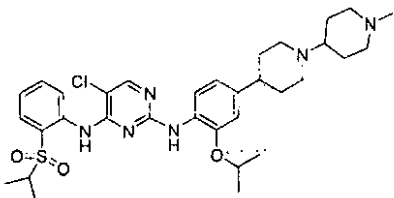
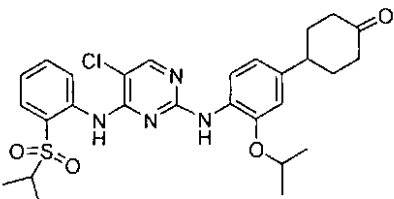
21

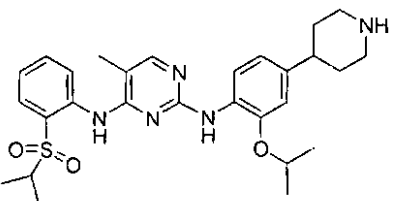
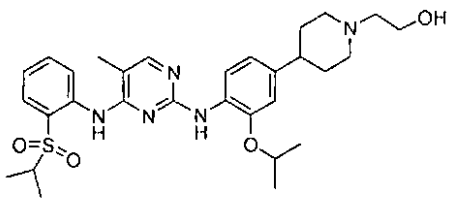
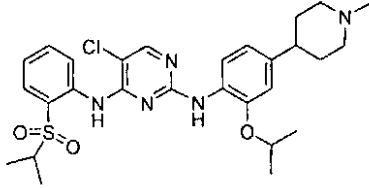
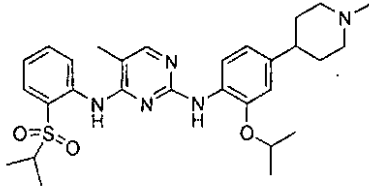
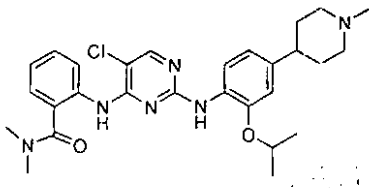
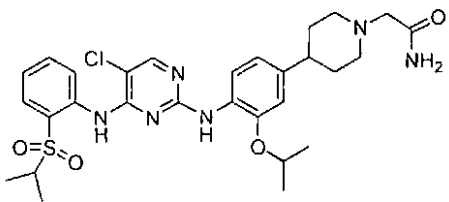
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
259	 4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxiinden-1-ona	MS (ES ⁺): 515.1 (M+1) ⁺ .
260	 5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(5-(piperidin-4-il)isoquinolin-8-il)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 537.1 (M+1) ⁺ .
261	 2-[5-Cloro-2-(6-cloro-2-metil-quinolin-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 8.34-8.37 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82-7.9 (m, 3H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.54 (s, 3H). MS (ES ⁺): 503.0 (M+1) ⁺ .
262	 N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metilfenil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 451.5 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
263	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
264	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
265	 3-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)butan-1-ol	MS (ES ⁺): 533.1 (M+1) ⁺ .
266	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonilmetil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 544.1 (M+1) ⁺ .

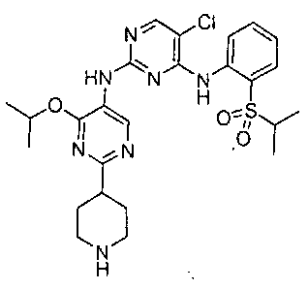
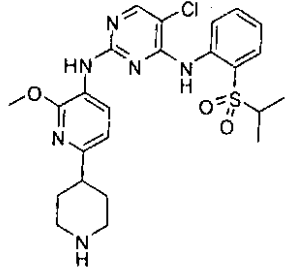
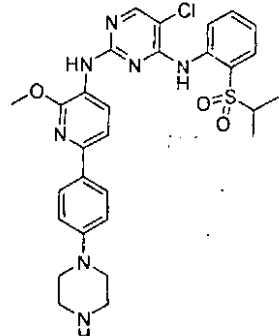
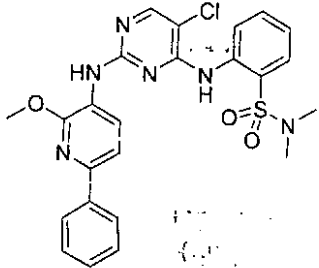
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
267	 2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 559.1 (M+1) ⁺ .
268	 2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropan-1-ol	MS (ES ⁺): 533.1 (M+1) ⁺ .
269	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 615.3 (M+1) ⁺ .
270	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .

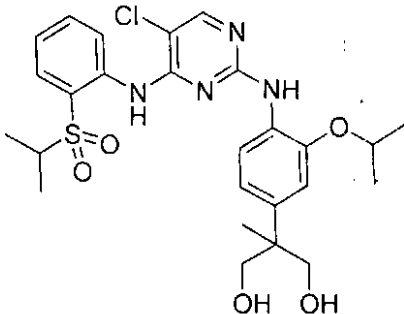
	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
271	 Metil 2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropanoato	MS (ES ⁺): 561.1 (M+1) ⁺ .
272	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-morfolinopropan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
273	 5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 562.1 (M+1) ⁺ .
274	 5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 576.2 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
275	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 571.1 (M+1) ⁺ .
276	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 544.1 (M+1) ⁺ .
277	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 641.3 (M+1) ⁺ .
278	 4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-isopoxifenil)ciclohexanona	MS (ES ⁺): 557.1 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
279	 N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 524.2 (M+1) ⁺ .
280	 2-(4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxi fenil)piperidin-1-il)etanol	MS (ES ⁺): 568.7 (M+1) ⁺ .
281	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
282	 N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 538.7(M+1) ⁺ .
283	 2-(2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	MS (ES ⁺): 523.0 (M+1) ⁺ .
284	 2-(4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxi fenil)piperidin-1-il)etanol	MS (ES ⁺): 601.1 (M+1) ⁺ .

21

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
	ilamino)-3-isopropoxifenil) piperidin-1-il)acetamida	
285	 5-cloro-N2-(4-isopropoxi-2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 546.1 (M+1) ⁺ .
286	 5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-6-(piperidin-4-il)piridin-3-il) pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 517.1 (M+1) ⁺ .
287	 5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)pirimidina-2,4-diamina	MS (ES ⁺): 594.1 (M+1) ⁺ .
288	 2-(5-cloro-2-(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	MS (ES ⁺): 511.1 (M+1) ⁺ .

	Estructura	Información física ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
289	 2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropano-1,3-diol	MS (ES ⁺): 548.1 (M+1) ⁺ .

[0143] Compuestos de la presente invención pueden ser ensayados en su habilidad para inhibir ALK usando los ensayos descritos a continuación, así como otros ensayos conocidos en el arte.

Panel de la línea celular Ba/F3 y reactivos

[0144] La Ba/F3 es una línea celular IL-3 linfoma de murina dependiente de pro-B. Las células parentales de Ba/F3 se utilizan para generar un panel de sublíneas cuya proliferación y la supervivencia se hace independiente de IL-3 por transducción estable con tirosin quinasas individuales activadas por la fusión con la porción amino-terminal de TEL (aminoácidos 1-375) de BCR. Con el fin de generar líneas celulares transformadas Ba/F3 por fusiones de Tel-tirosina quinasa (TK), las células parentales Ba/F3 se infectan con un retrovirus que alberga cada dominio de quinasa y se someten a selección puromicina y retiro de IL-3 para obtener células Ba/F3 transformado independientes de IL-3.

[0145] Cada célula transformada Ba/F3 se cultiva en medio RPMI-1640 (Gibco Cat #11875093, Carlsbad, CA) enriquecido con 10% FBS (Hyclone Cat #SV30014.03, Logan, UT), 4.5 g/L glucosa (Sigma #G5400, St. Louis, MO), 1.5 g/L bicarbonato de sodio (Biowhittaker #17-613E, Walkersville, MD) y Pen/Strep (Gibco #10378-016, Carlsbad, CA). Las células son separados dos veces a la semana.

Ensayo de viabilidad de inhibición de células Ba/F3

[0146]

La potencia de los compuestos de prueba contra diversas líneas Ba/F3 Tel-TK transformadas se determina de la siguiente manera. Células Ba/F3 Tel-TK en crecimiento exponencial se diluyen

75

en medio fresco a 75.000 células / ml y son sembradas en placas de 384 pozos (3750 células / pozo) a 50 μ L / pozo y usando un dispensador de líquidos μ Fill (Biotek, Winooski, Vermont, EE.UU.). Placas duplicadas se corren para cada línea celular. Los compuestos de prueba y control son diluidos en serie con DMSO y dispuestos en una placa-384 de polipropileno. 50nL de compuestos se transfiere a las placas de ensayo de utilizando un dispositivo de transferencia, y las placas se incuban a 37 ° C (5% de CO₂) durante 48 horas. Se agregan 25 μ L de Bright -Glo (Promega, Madison, WI, EE.UU.) y se cuantifica la luminiscencia usando un analyst-GT (Perkin Elmer, Wellesley, MA). Software de ajuste personalizado de curva se utiliza para producir un ajuste logístico en porcentaje de la viabilidad celular en función del logaritmo de la concentración de inhibidor. La IC₅₀ es interpolada como la concentración de los compuestos necesaria para reducir la viabilidad celular en un 50% de un control DMSO. Las células parentales Ba/F3 que se mantienen en cultivo y en presencia de IL-3 (1 ng / ml en final) se diluyen en un medio fresco que contiene la IL-3 (1 ng / ml en la final), a 75.000 células / ml siguiendo el mismo procedimiento como se ha descrito anteriormente

Ensayo celular Karpas 299

[0147] Las Karpas 299 luciferizadas (Karpas299-Luc) son generadas por retrovirus infecciosos que codifican genes de luciferasa, y son cultivadas en medio RPMI-1649 suplementado con 10% FBS, 1% P/S/L-Glu. En el día 1, las células se cosechan y son resuspendidas a una densidad de 150.000 células / ml (el número de células se mide utilizando ViCell (BD). Las células se dispensan de una suspensión diluida en una Placa-384 de ensayo y en un volumen de 50 μ L usando un μ fill (Bio-TEK). Diluciones seriales de los compuestos (en DMSO) se transfieren a la placa usando un pinhead de 50 nL. Las placas se incuban a 37°C durante 48 horas. En el día 4, 25 μ L/pozo de reactivo Bright-Glo (Promega) se añade (Bio-TEK). Dentro de los 30 minutos, la señal se mide usando un analyst-GT en configuración predeterminada para la detección de luminiscencia.

Ensayo enzimático HTRF

[0148] Se compran la enzima ALK e IGF1R e INSR de Upstate. Los siguientes reactivos se preparan localmente; buffer 10 x kinas (KB) (200 mM Tris (pH 7.0), 100 mM MgCl₂, 30 mM MnCl₂, 50 nM NaVO₄), 10 mM ATP, 100 mg/ml BSA, 0.5 M EDTA, 4 M KF. Proxiplate-384 de Perkin-Elmer es usado para la preparación del ensayo. Todos los reactivos HTRF incluyendo el sustrato (Biotin-poly-GT (61GT0BLB), Mab PT66-K, (61T66KLB), Streptavidin-XL^{ent} (61ISAXLB)) se compran de CIS-US, Inc.

[0149] La mezcla de sustrato/ATP se prepara por adición de ATP (concentración final, 3 μ M) y poli-GT biotinizado (concentración final, 10 ng/ μ l) en 1x KB, que se dispensa en una placa Proxiplate-384 a 5 μ l/pozo usando un μ Fill (Bio-TEK). Compuestos en diluciones seriales (en DMSO) se transfieren a la placa usando un pinhead de 50 nL. 5 μ L de la mezcla enzimática preparada (enzima (concentración final, 5 ng/ μ l), se mezcla con BSA y DTT en 1x KB) se agrega para iniciar la reacción de quinasas usando un μ Fill (Bio-TEK). La placa de ensayo se incuba a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de detección se prepara por adición de Mab PT66-K y Streptavidin-XL^{ent} en una solución 0.5 x KB que contiene KF (concentración final, 125 mM), EDTA (concentración final, 50 mM) y BSA (concentración final, 100 μ g/ml). Al final de la reacción, se agregan 10 μ L de mezcla de detección y se incuba por 30 minutos a temperatura ambiente antes de la medición. Se detecta la señal HTRF usando un Analyst-GT (molecular dynamic).

Ensayo reportero en células U2OS usando RE1-pGL3 por IGF1-S3-5 o INSR-S3-5

[0150] Células semilla 10M / T175 frasco en Mc Coy 10% FBS y 4 días después, se succiona el medio y se adiciona medio fresco. Al siguiente día (5 días después de la siembra), células tripsinizadas, se lavan una vez con PBS, luego se resuspenden las células en medio Mc-Coy 4% suero sin lípidos con P/S/G. Las células se cuentan y se diluyen a 400,000 células/ml.

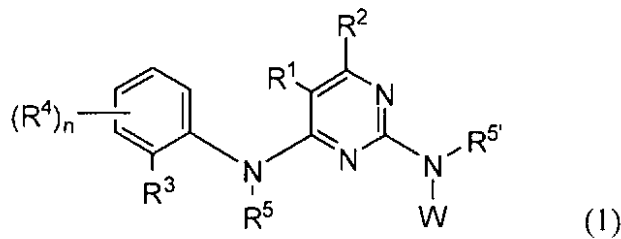
[0151] Para 95 ml de células (400000 células/ml (40M)), se prepara la siguiente mezcla de DNA/Fugene6: 5 ml Mc-Coy medio sin suero; 120 μ g DNA mix (20 μ g IGF1R-S3-5 o INSR-S3-5+100 μ g RE1-pGL3); y 240 μ L de reactivo Fugene6. Se incuba la mezcla DNA/ Fugene 6 por 15 min antes de añadirla a las células en 4% de suero sin lípidos. Se dispensan 50 μ L/pozo en una placa-384. 22-24h después, se adiciona 50 nL de compuestos serialmente diluidos usando el pinhead. 30 min después, se adiciona una dosis de 2 μ L de 26X IGF1 (o 100X insulina) diluido en Mc-Coy 4% suero sin lípidos usando μ -Fill. 30 horas después, se adicionan 25 μ L 100% bright-glo y se leen en un analyst-GT para medir la luminescencia.

[0152] Se entiende que los ejemplos y las modalidades que se describe en este documento sólo tienen fines ilustrativos y que diversas modificaciones o cambios a la luz de éstas son sugeridas a las personas medianamente versadas en la materia técnica son incluidas en el espíritu y alcance de esta solicitud y ámbito de aplicación de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, las patentes y solicitudes de patente citados en este documento se incorporan por referencia

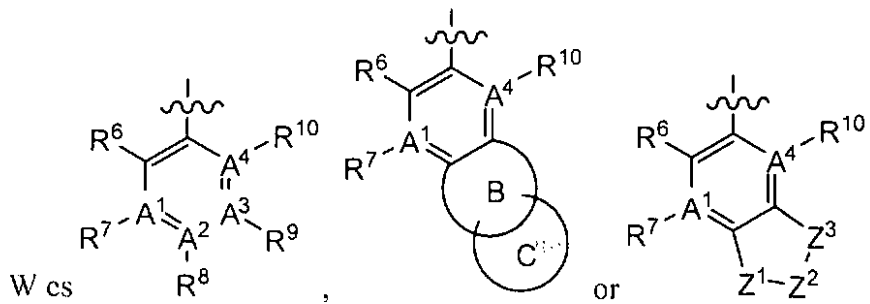
26

Claims

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (1):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; donde



A^1 y A^4 son independientemente C o N;

cada A^2 y A^3 es C, o uno de A^2 y A^3 es N donde R^6 y R^7 forman un anillo;

B y C son independientemente un anillo carbocíclico de 5-7 miembros

opcionalmente sustituido, aril, heteroaril o un anillo heterocíclico que contiene N, O o S;

Z^1 , Z^2 y Z^3 son independientemente NR^{11} , $C=O$, $CR-OR$, $(CR_2)_{1-2}$ o $=C-R^{12}$;

R^1 y R^2 son independientemente halo, OR^{12} , $NR(R^{12})$, SR^{12} , o un C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{2-6} alquinil, opcionalmente sustituidos; o uno de R^1 y R^2 es H;

R^3 es $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ o ciano;

R^4 , R^6 , R^7 y R^{10} son independientemente un C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{2-6} alquinil, opcionalmente sustituidos; OR^{12} , $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12} , $(CR_2)_pR^{13}$ o X; o R^4 , R^7 y R^{10} son independientemente H;

R , R^5 y $R^{5'}$ son independientemente H o C_{1-6} alquil;

R^8 y R^9 son independientemente C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, halo o X, o uno de R^8 y R^9 es H donde R^1 y R^2 forman un anillo; y siempre que uno de R^8 y R^9 es X;

alternativamente, R^1 y R^2 , o R^6 y R^7 , R^7 y R^8 , o R^9 y R^{10} , cuyo están unidos a un átomo de carbono puede formar un anillo carbocíclico monocíclico o fusionado de 5-7

27

miembros opcionalmente sustituido, aril, o heteroaril o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S; o R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} están ausentes cuyo están unidos a un N;

R^{11} es H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ o $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;

R^{12} y R^{13} son independientemente un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que comprende N, O y/o S; aril o heteroaril; o R^{12} es H, C_{1-6} alquil;

X es $(CR_2)_qY$, ciano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ o $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y es un anillo carbocíclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, un aril de 5-12 miembros, o un heteroaril de 5-12 miembros o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S y unido, a un² o Λ^3 o ambos por medio de un átomo de carbono de dicho heteroaril o un anillo heterocíclico donde q en $(CR_2)_qY$ es 0; y

n, p y q son independientemente 0-4.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, donde R^1 es halo o C_{1-6} alquil; R^2 es H o NH_2 ; o

R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 5-6 miembros arílico, o heteroarílico o heterocíclico opcionalmente sustituido, que comprende 1-3 átomos de nitrógeno.

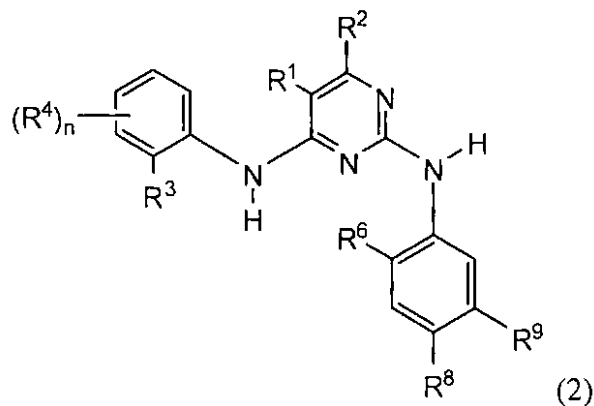
3. El compuesto de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, donde R^3 es SO_2R^{12} , SO_2NH_2 , SO_2NRR^{12} , CO_2NH_2 , $CONRR^{12}$, $CO_{1-2}R^{12}$, o ciano; y

R^{12} es C_{1-6} alquil, un C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquenil, pirrolidinil, piperazinil, piperidinil, morfolinil o azetidinil, opcionalmente sustituidos.

4. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, donde R^5 , $R^{5'}$, R^7 y R^{10} son independientemente H, y n es 0.

5. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, donde R^6 es OR^{12} , y R^{12} es C_{1-6} alquil.

6. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, donde dicho compuesto es de Fórmula (2):



donde R^1 es halo o C_{1-6} alquil;

R^2 es H; o

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos átomos de nitrógeno;

R^6 es isopropoxi o metoxi;

uno de R^8 y R^9 es $(CR_2)_qY$ y el otro es C_{1-6} alquil, ciano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$ o $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$;

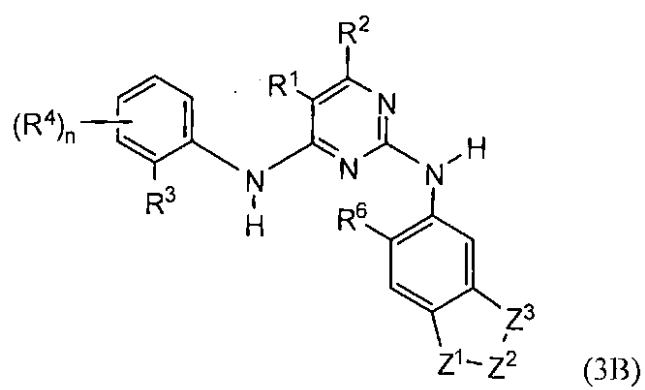
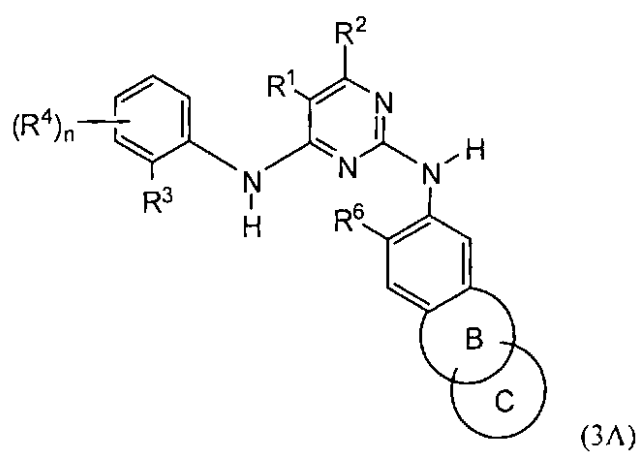
Y es un C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquenil, o fenil, opcionalmente sustituidos; o Y es piridil, pirazolil, isoxazolil, imidazolil, tiazolil, benzimidazolil, pirrolidinil, piperazinil, piperidinil, morfolinil, azetidil, heptametileneimina o octametileneimina, cada uno de los cuales está unidos al anillo fenil por medio de un átomo de carbono donde q en $(CR_2)_qY$ es 0;

n es 0-1; y

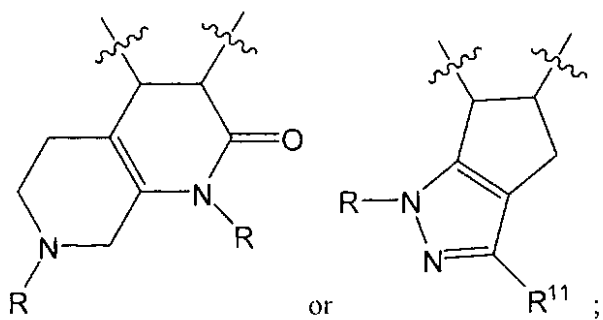
q es 0-4.

7. El compuesto de la Reivindicación 6, donde uno de R^8 y R^9 es $(CR_2)_qY$ y el otro es C_{1-6} alquil; y n y q son independientemente 0.

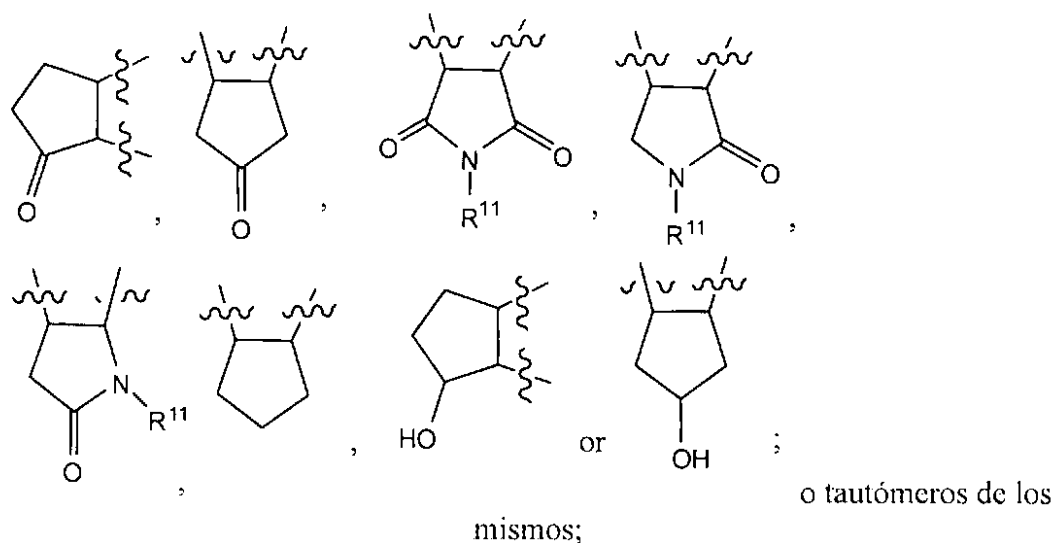
8. El compuesto de la Reivindicación 1, donde dicho compuesto es de Fórmula (3A) o (3B):



donde B y C juntos forman



Z¹, Z² y Z³ juntos forman



R^1 es halo o C_{1-6} alquil;

R^2 es H; o

R^1 y R^2 juntos forman un anillo carbocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, o heteroaril o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S; y

R^6 es isopropoxi o metoxi.

9. El compuesto de la Reivindicación 8, donde cada R^{11} es $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$ o $(CR_2)_pCONRR^{12}$;

R y R^{12} son independientemente H o C_{1-6} alquil; y

R^{13} es un piperidinil, azetidil, tetrahidropiranyl, ciclohexil, morfolinil, pirrolidinil, heptametilencimina, octametilencimina, a unmina bicíclica o diamina derivative, quinuclidin-3-il, 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-il], o 9-metil-9-aza-biciclo[4.2.1]nonan-7-il, opcionalmente sustituidos.

10. El compuesto de la Reivindicación 1, donde dicho compuesto es de Fórmula (4A) o Fórmula (4B):

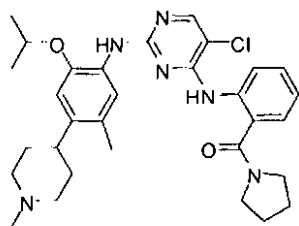
29

 R^2 cs II; o

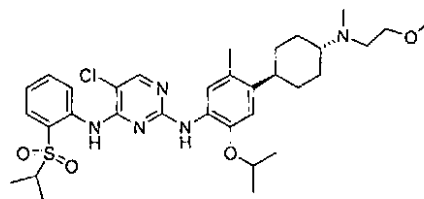
R⁶ es isopropoxi o metoxi; y

B^2 y B^3 son independientemente un aril o heteroaril de 5-6 miembros

selecciona del grupo que consiste en

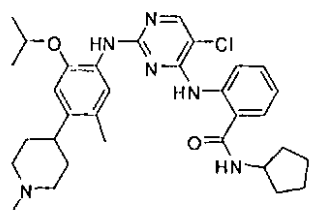


(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona



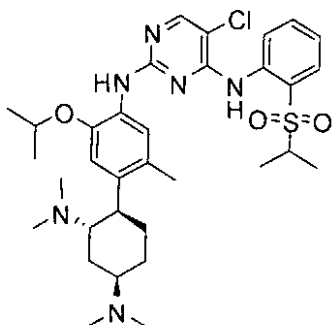
N2-(4-((1r,4r)-4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina

2



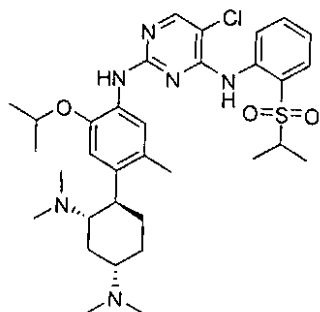
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopentilbenzamida

3



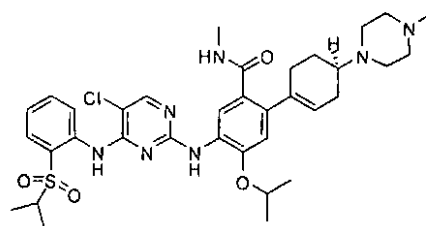
N2-(4-((1R,2S,4R)-2,4-bis(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

4



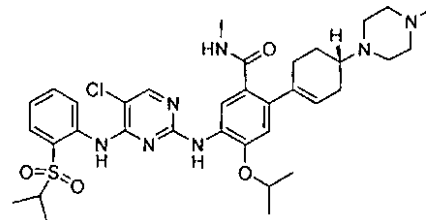
N2-(4-((1R,2S,4S)-2,4-bis(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

125



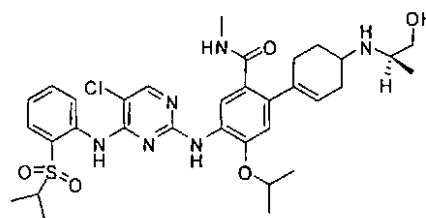
5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)benzamida

126



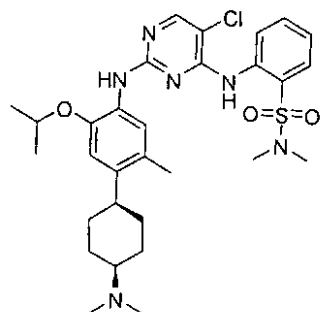
5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((S)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)benzamida

127



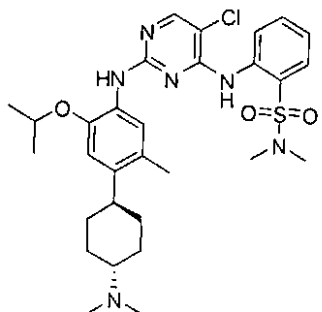
2-(4-((R)-1-hidroxiopropan-2-ilamino)ciclohex-1-enil)-5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida

5



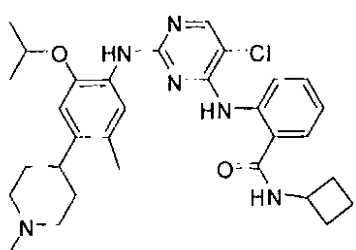
2-(5-cloro-2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N,Ndimetilbencenosulfonamida

6



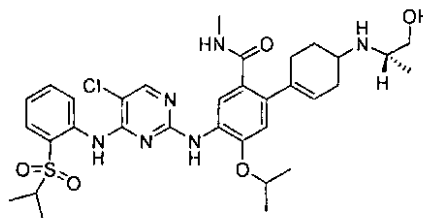
2-(5-cloro-2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

7



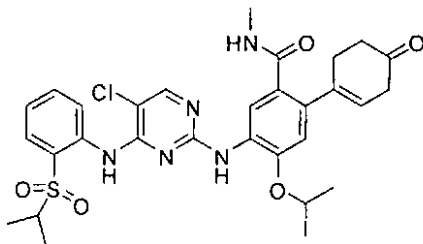
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutilbenzamida

128



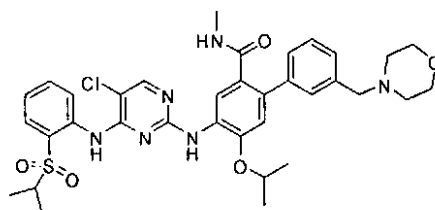
2-(4-((S)-1-hidroxipropan-2-ilamino)ciclohex-1-enil)-5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida

129



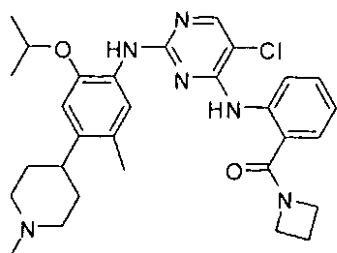
5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(4-oxociclohex-1-enil)benzamida

130



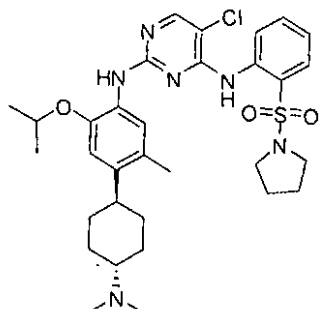
5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfony)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-(N-metilcarboxamido)-4-(3-metil-4-(3-morfolinometil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina

8



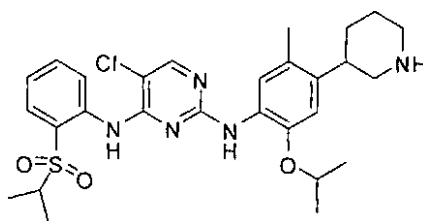
azetidin-1-il(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)metanona

9



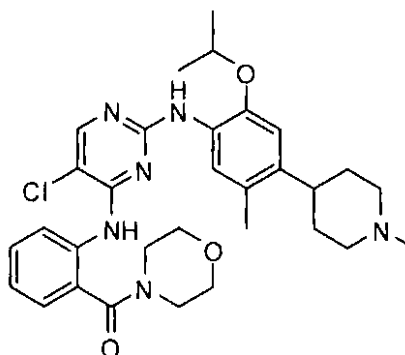
5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-il) sulfonil)fenil) pirimidina-2,4-diamina

131



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

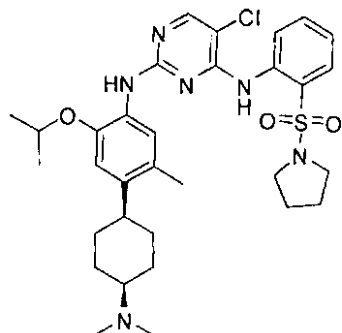
132



(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(morfolino)metanona

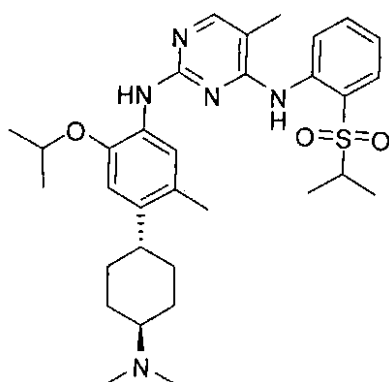
81

10



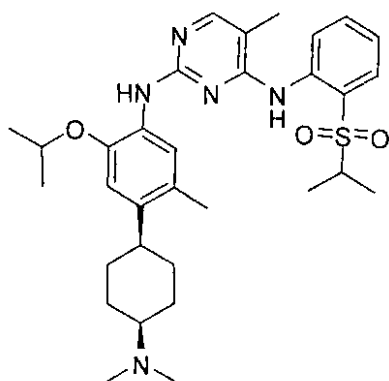
5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil) pirimidina-2,4-diamina

11



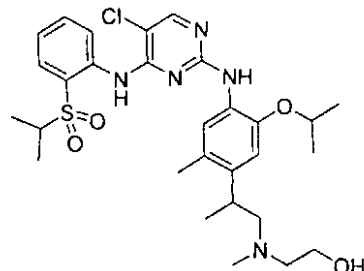
N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

12



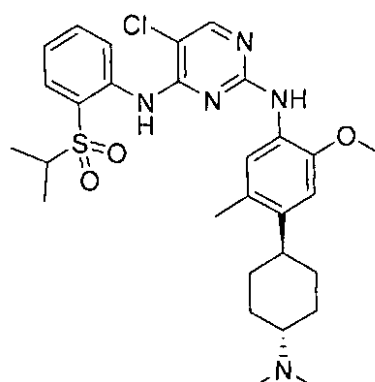
N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

133



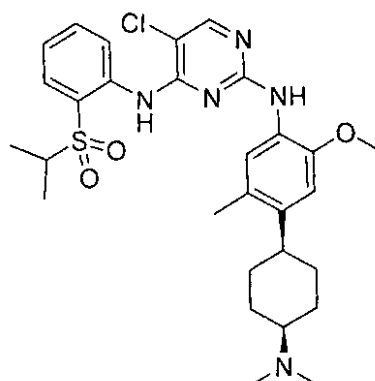
2-((2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil) propil)(metil)amino) etanol

134



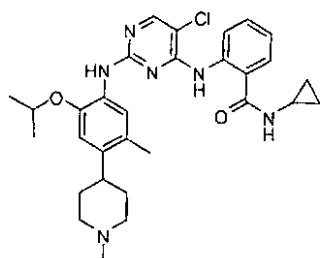
5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

135



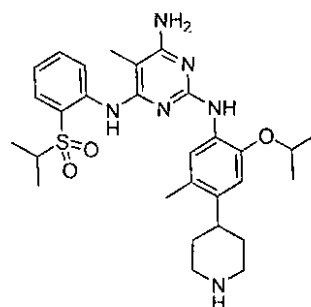
5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-metoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

13



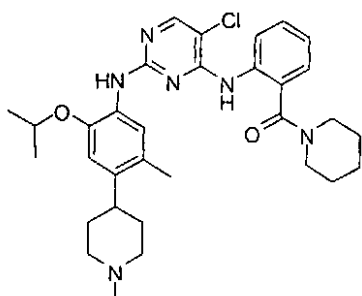
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropilbenzamida

136



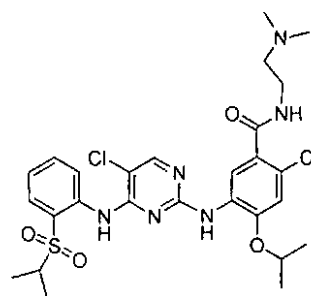
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4,6-triamina

14



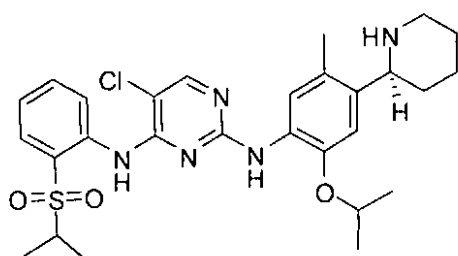
(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona

137



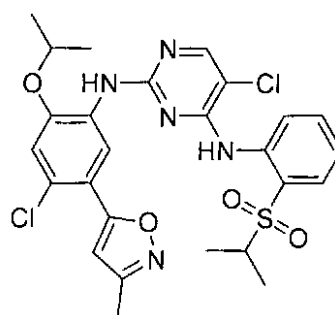
5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-isopropoxibenzamida

15



(S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

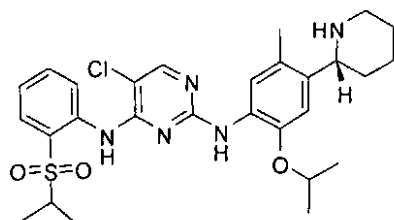
138



5-cloro-N2-(4-cloro-2-isopropoxi-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

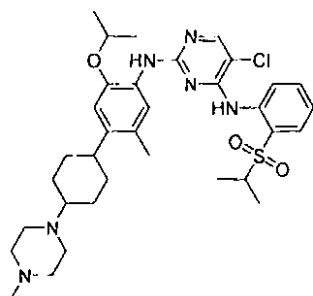
82

16



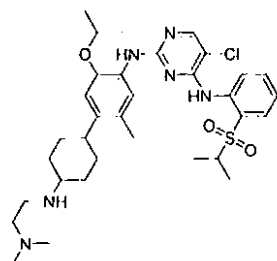
(R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidina-2,4-diamina

17



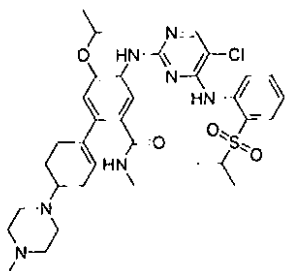
(*cis,trans*) 5-Chloro-N2-{2-isopropoxi-5-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-fenil}-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

18

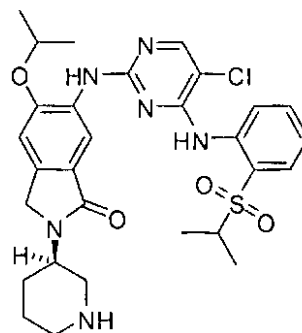


(*cis,trans*) 5-cloro-N2-{4-[4-(2-dimetilamino-etil amino)-ciclohexil]-2-isopropoxi-5-metil-fenil}-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

19

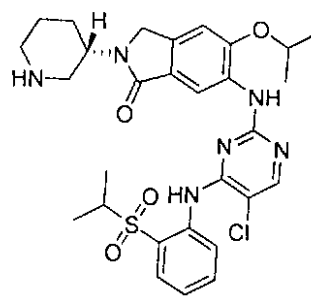


139



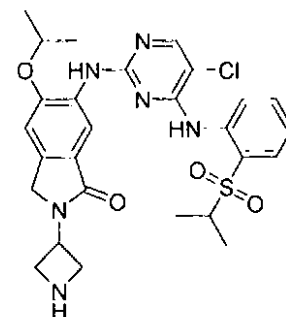
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((R)-piperidin-3-il)isoindolin-1-ona

140



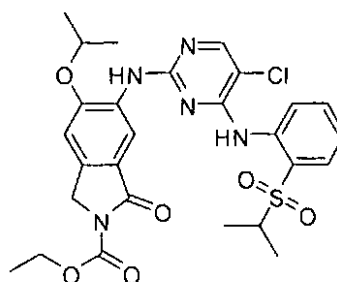
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-piperidin-3-il)isoindolin-1-ona

141



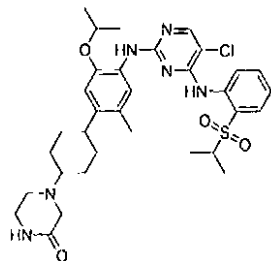
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(azetidin-3-il)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona

142



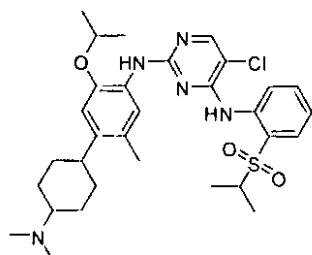
5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-N-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohex-1-enil]-benzamida

20



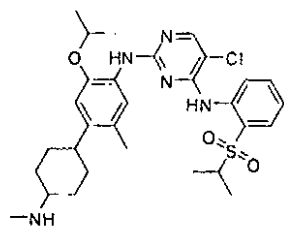
4-[4-(4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-ciclohexil]-piperazin-2-ona

21



5-Cloro-N2-[4-(4-dimetilamino-ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metil-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

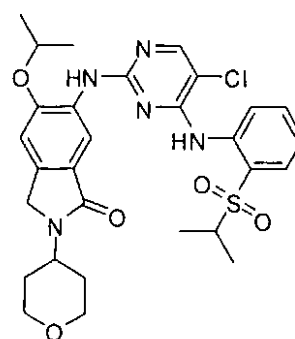
22



5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(4-metilamino-ciclohexil)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

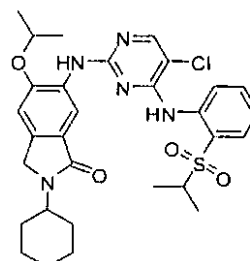
Étil 6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindoline-2-carboxilato

143



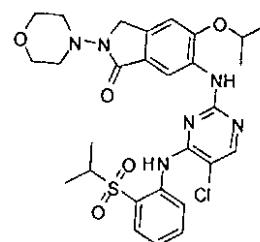
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona

144



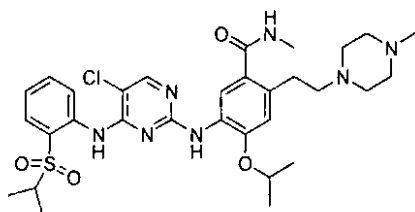
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-2-ciclohexil-5-isopropoxi-isoindolin-1-ona

145



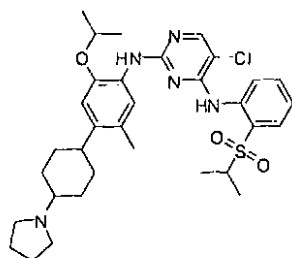
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-morfolino-isoindolin-1-ona

23



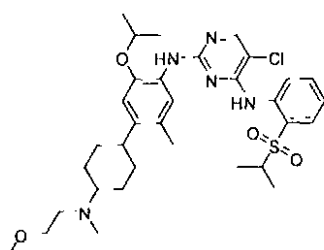
5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)benzamida

24



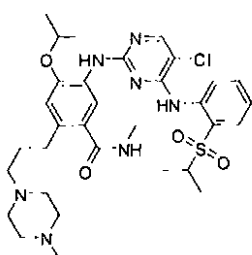
5-Cloro-N2-[2-isopropoxi-5-metil-4-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

25



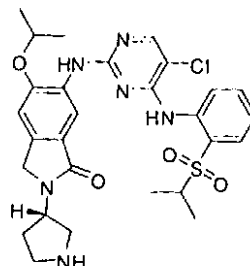
5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-4-{4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-ciclohexil}-5-metil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

26



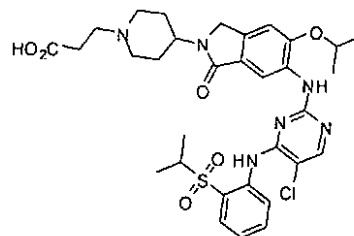
5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-N-metil-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-benzamida

146



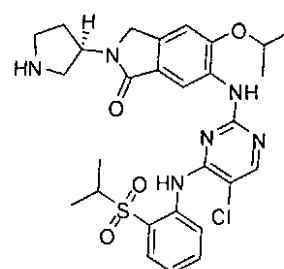
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-pirrolidin-3-il)isoindolin-1-ona

147



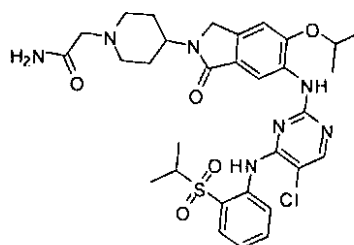
ácido 3-(4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)propanoico

148



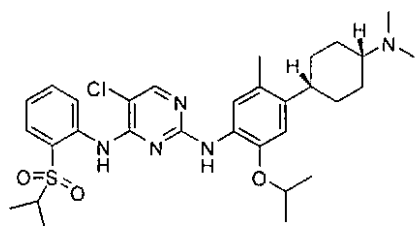
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((R)-pirrolidin-3-il)isoindolin-1-ona

149



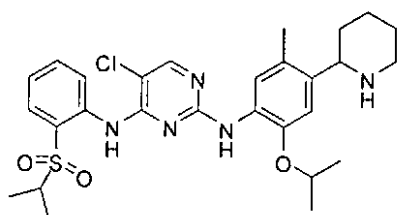
2-[4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil-amino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-1-il]-acetamida

27



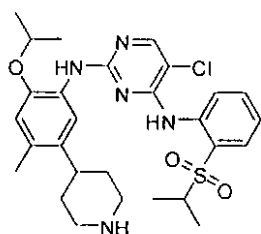
5-cloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimetilamino) ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

28



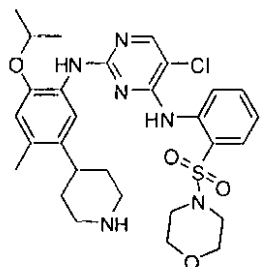
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

29



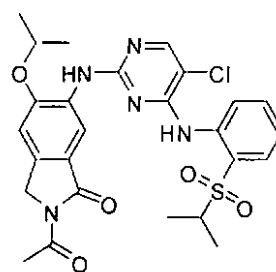
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil) pirimidina-2,4-diamina

30



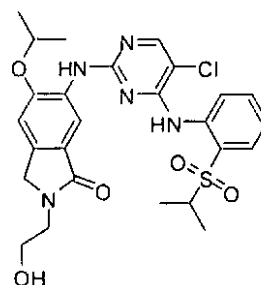
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-

150



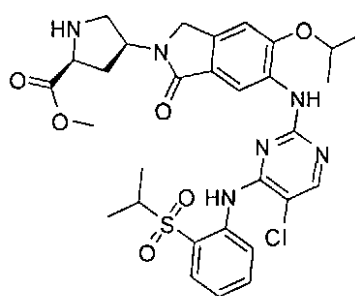
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-acetil-5-isopropoxiisindolin-1-ona

151



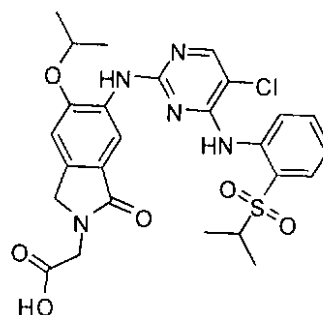
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-(2-hidroxietyl)-5-isopropoxiisindolin-1-ona

152



(2S,4S)-metil 4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato

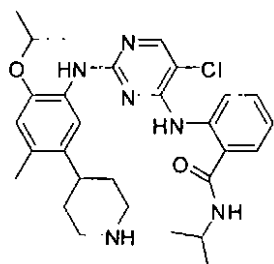
153



AA

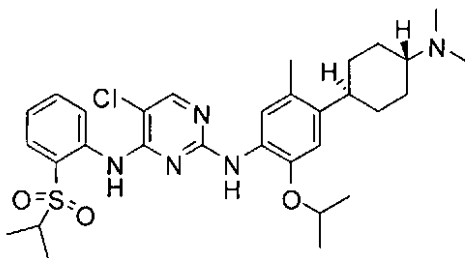
(2(morfolinosulfonamido)
fenil)pirimidina-2,4-diamina

31



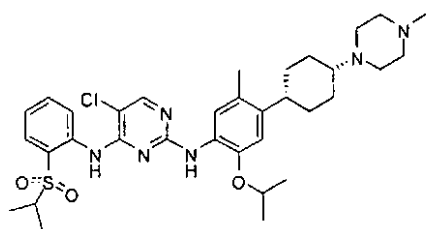
2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida

32



5-cloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

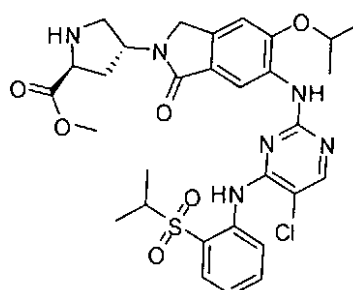
33



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

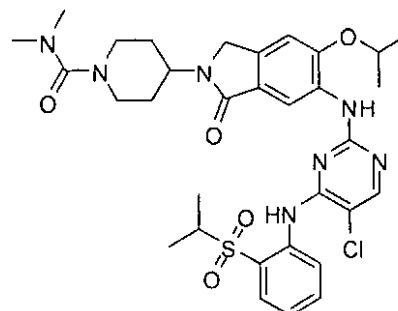
ácido 2-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)acético

154



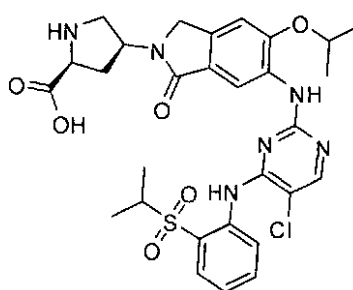
(2S,4R)-metil 4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato

155



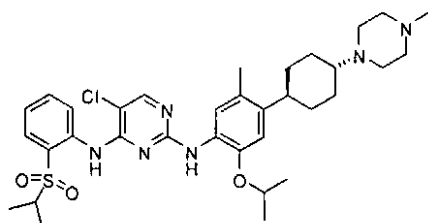
dimetilamida del ácido 4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico

156



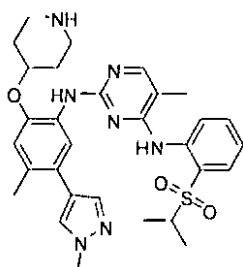
ácido (2S,4S)-4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

34



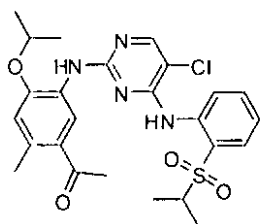
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

35



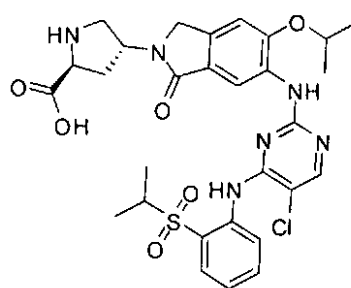
5-Metil-N2-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

36



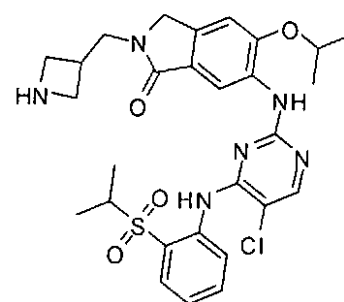
1-(5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-isopropoxi-2-metil-fenil)-etanona

157



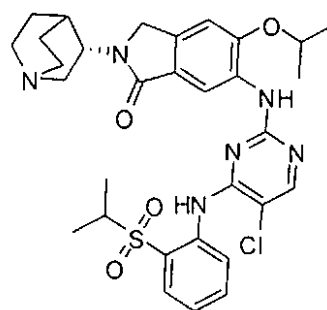
ácido (2S,4R)-4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

158



6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-((azetidin-3-il)metil)-5-isopropoxiisindolin-1-ona

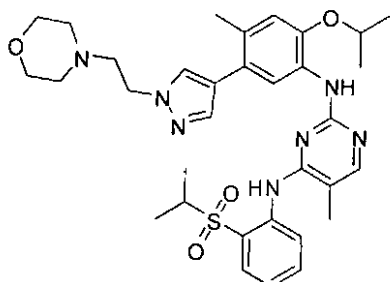
159



6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((S)-quinuclidin-3-il)isindolin-1-ona

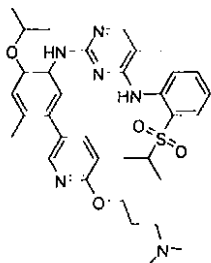
85

37



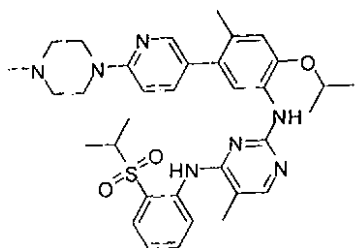
N2-{2-Isopropoxi-4-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

38



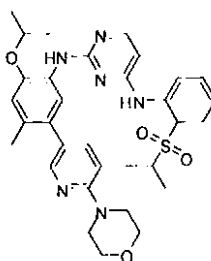
N2-(5-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-3-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

39

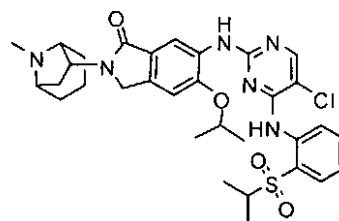


N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

40

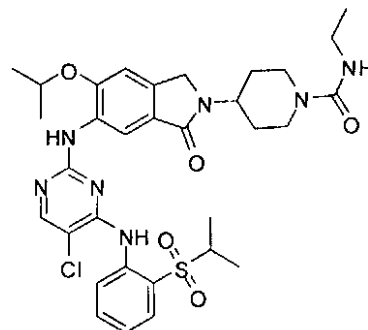


160



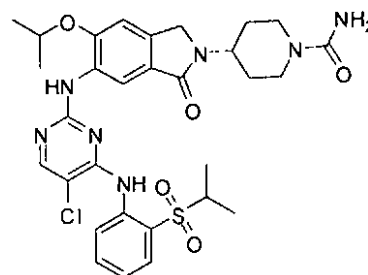
6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

161



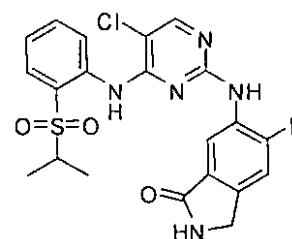
4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)-N-etilpiperidina-1-carboxamida

162



4-(6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-1-carboxamida

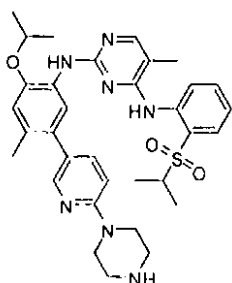
163



6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-

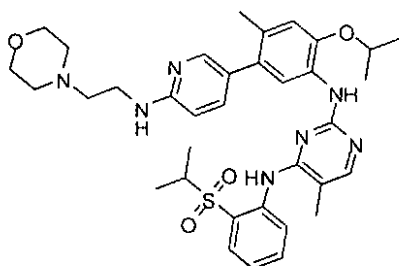
N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

41



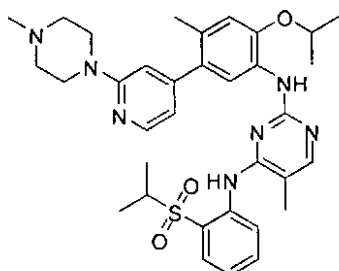
N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

42



N2-(5-(6-(2-morfolinoctilamino)piridin-3-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

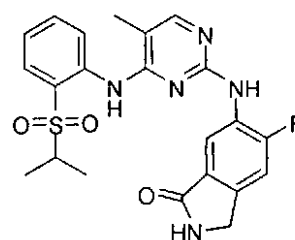
43



N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

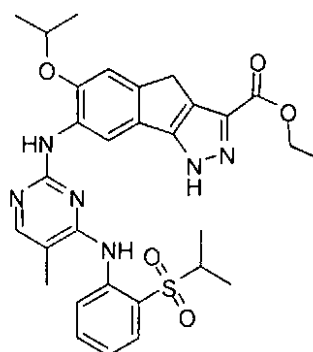
cloropirimidin-2-ilamino)-5-fluoroisindolin-1-ona

164



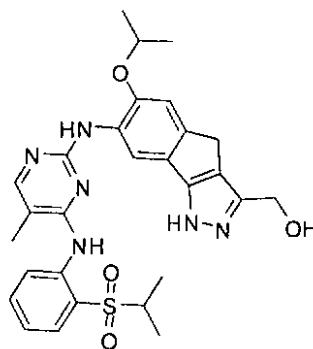
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-5-fluoroisindolin-1-ona

165



Etil 7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-3-carboxilato

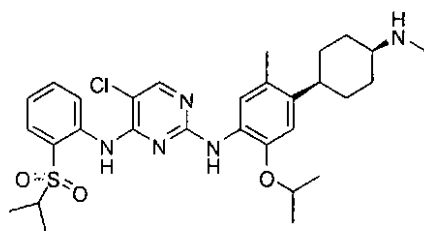
166



(7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-3-il)metanol

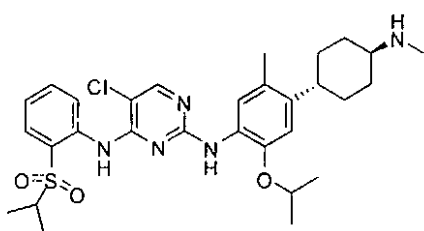
76

44



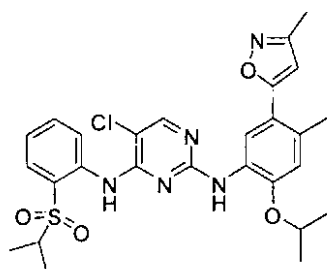
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(metilamino)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

45



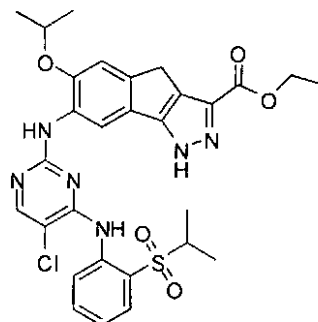
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

46



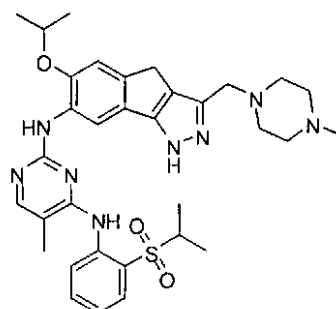
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

167



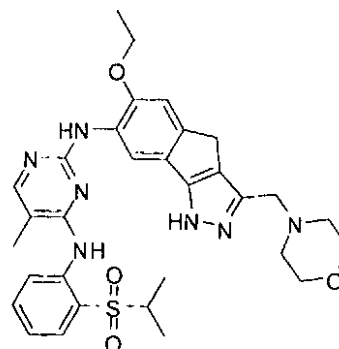
Ètil 7-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-3-carboxilato

168



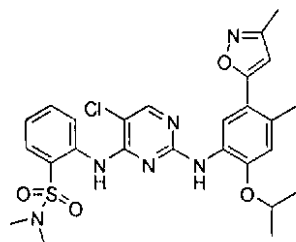
N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

169



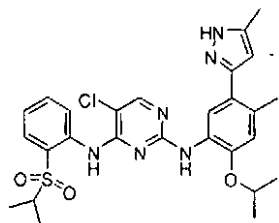
N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-(morfolinometil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

47



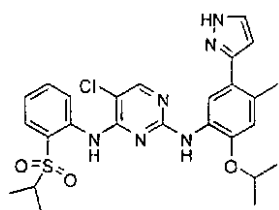
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

48



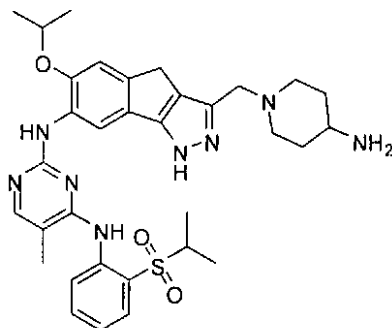
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

49



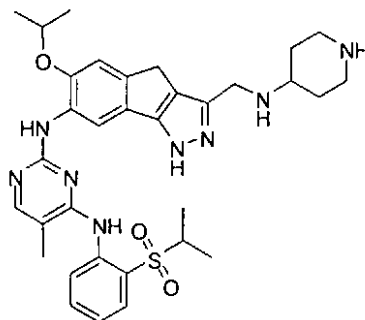
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(1H-pirazol-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

170



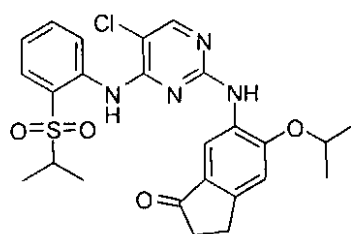
N2-(3-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-1,4-dihidro-6-isopropoxiindeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

171



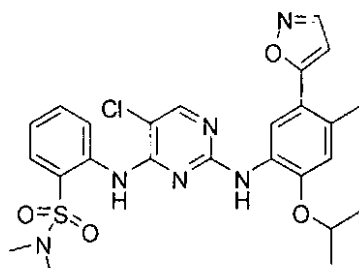
N2-(1,4-dihidro-6-isopropoxi-3-((piperidin-4-ilamino)metil)indeno[1,2-c]pirazol-7-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

172



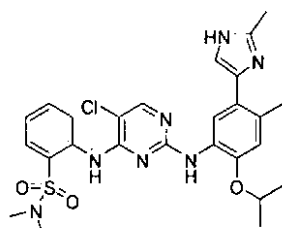
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxiinden-1-ona

50



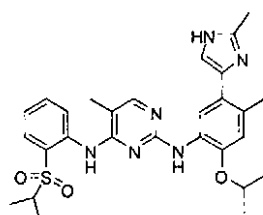
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-(isoxazol-5-il)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

51



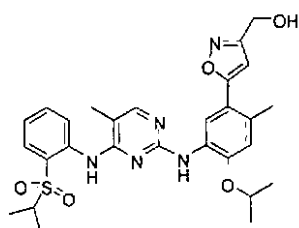
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

52



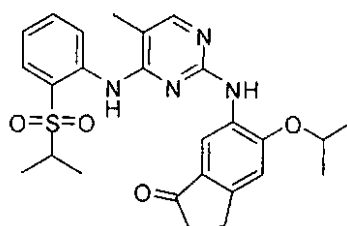
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

53



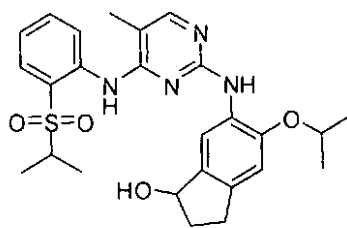
(5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-

173



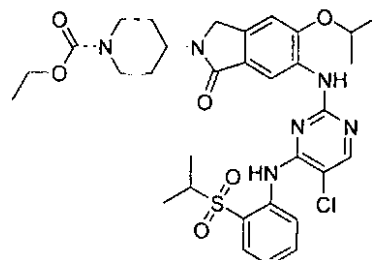
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxiinden-1-ona

174



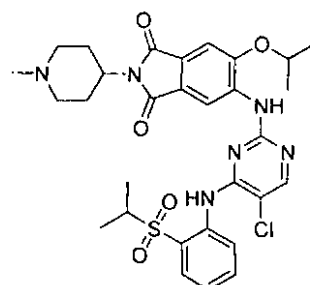
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxi-1H-inden-1-ol

175



éster etílico del ácido 4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-1-carboxílico

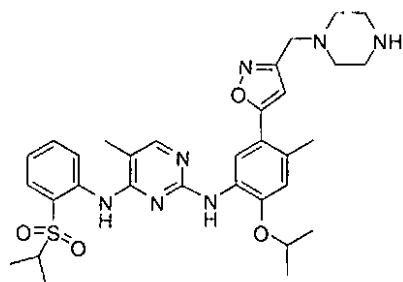
176



5-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-

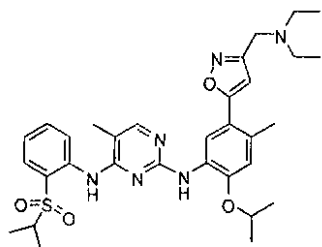
metilfenil)isoxazol-3-il)metanol

54



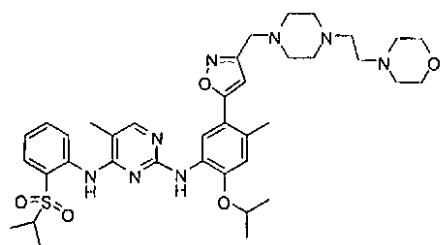
N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-((piperazin-1-il)metil)isoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

55



N2-(5-(3-((diethylamino)metil) isoxazol-5-il)-2-isopropoxi-4-metilfenil)-N4-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

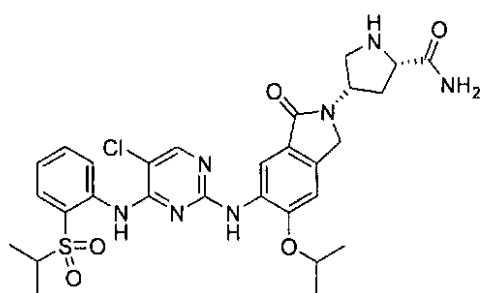
56



N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-((4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)metil)isoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

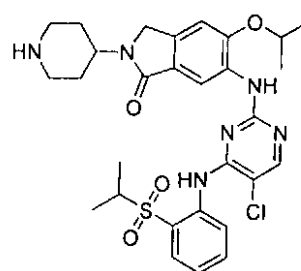
isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-isoindol-1,3-diona

177



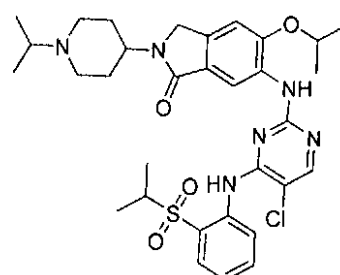
amida del ácido (2S, 4S)-4-(6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

178



6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

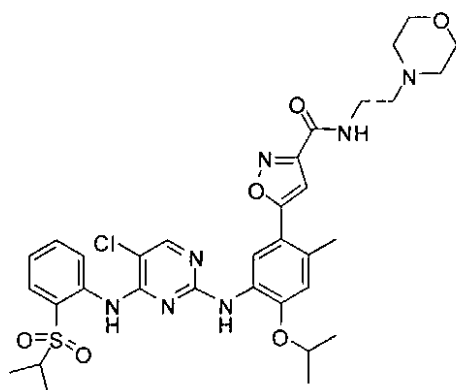
179



6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-isopropilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona

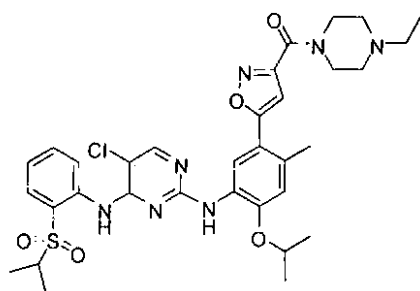
88

57



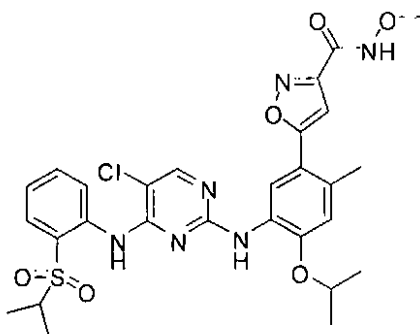
5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-N-(2-morfolinoetil)isoxazol-3-carboxamida

58



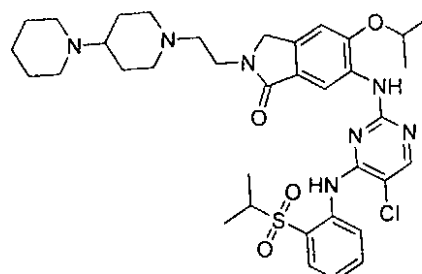
(5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)isoxazol-3-il)(4-etilpiperazin-1-il)metanona

59



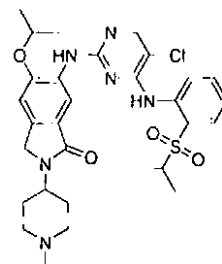
5-(5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-N-metoxiisoxazol-3-carboxamida

180



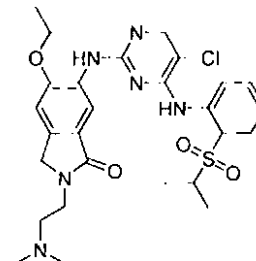
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(2-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)etil)isoindolin-1-ona

181



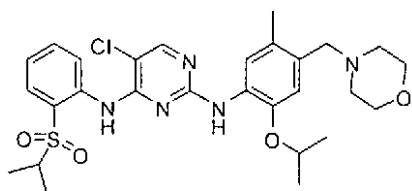
6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

182



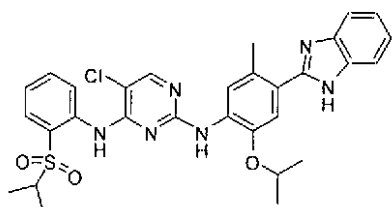
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloro pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil) piperidin-4-il)-5-isopropoxiisoindolin-1-ona

60



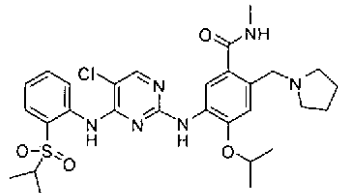
5-Cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

61



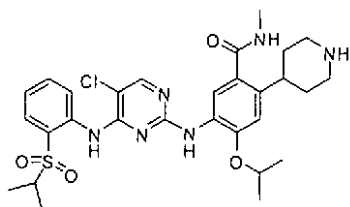
N2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonyl) fenil)pirimidina-2,4-diamina

62



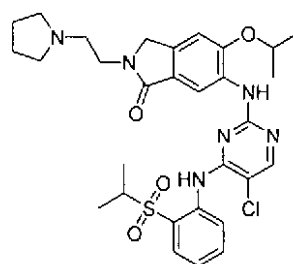
5-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-((pirrolidin-1-il)metil)benzamida

63



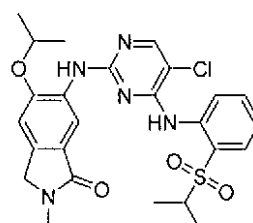
5-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piperidin-4-il)benzamida

183



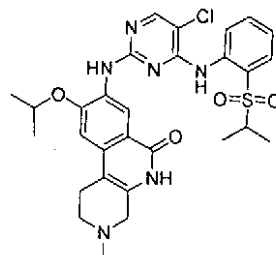
6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona

184



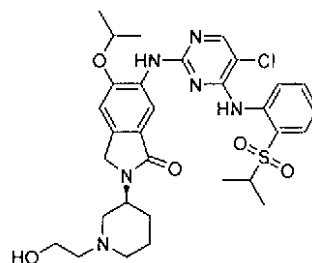
6-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilisoindolin-1-ona

185



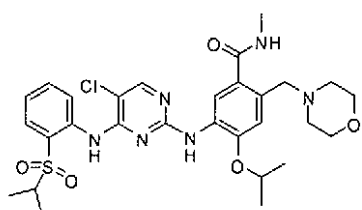
8-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-9-isopropoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[c][1,7]naftiridin-6(5H)-ona

186



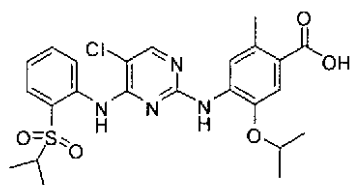
(S)-6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)-5-

64



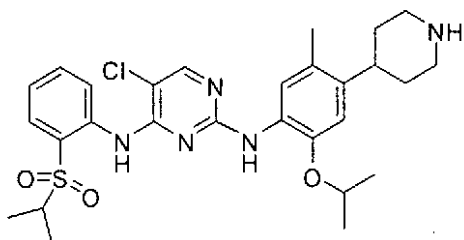
5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(morfolinometil)benzamida

65



ácido 4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilbenzóico

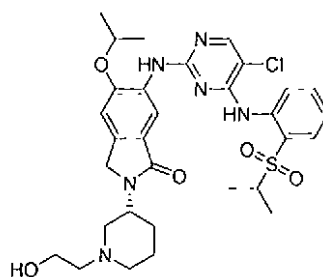
66



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

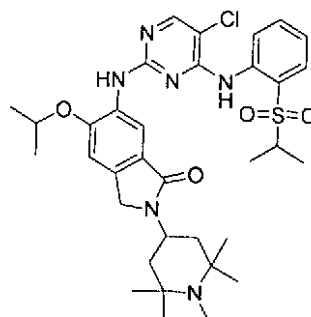
isopropoxiisindolin-1-ona

187



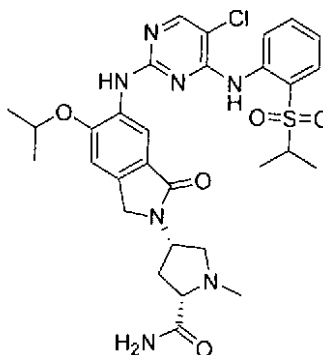
(R)-6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)-5-isopropoxiisindolin-1-ona

188



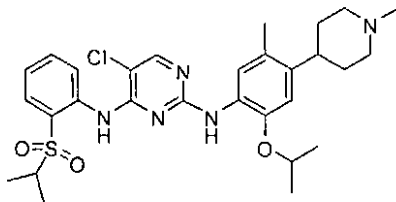
6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1,2,2,6,6-pentametil piperidin-4-il)isindolin-1-ona

189



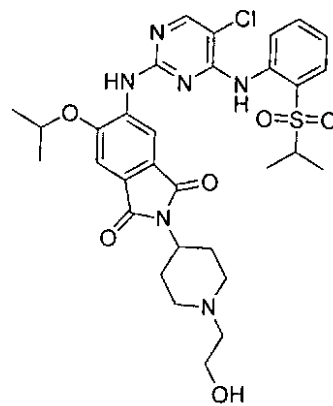
(2S,4S)-4-(6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-1-oxoisindolin-2-il)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida

67



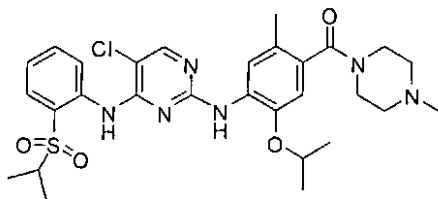
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)fenil]-pirimidina-2,4-diamina

190



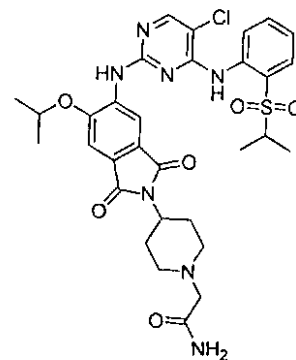
5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-6-isopropoxiisindolinc-1,3-diona

68



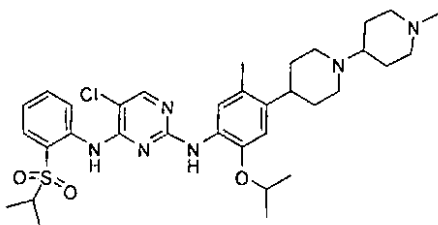
(4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

191



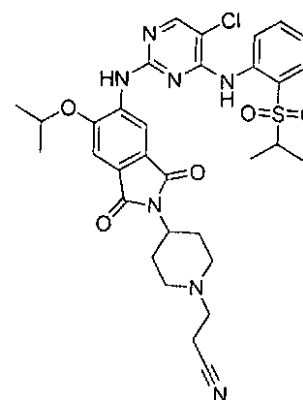
2-(4-(5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-1-il)acetamida

69



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

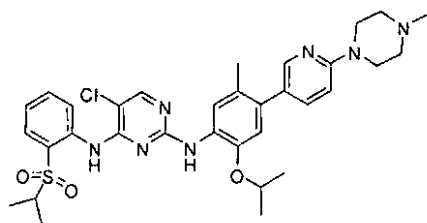
192



3-(4-(5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-1-il)propanonitrilo

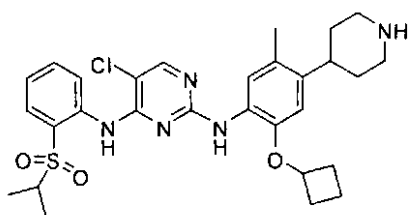
20

70



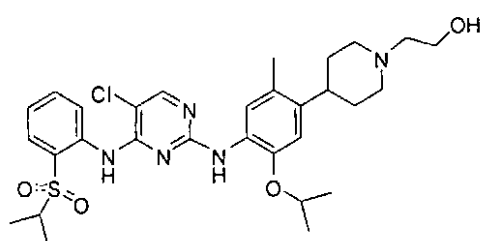
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

71



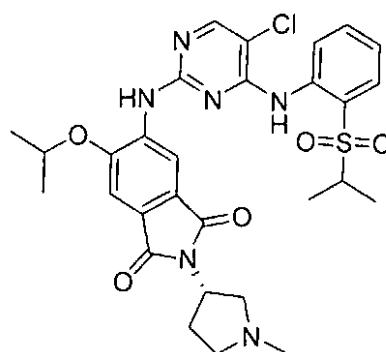
5-cloro-N2-(2-ciclobutoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

72



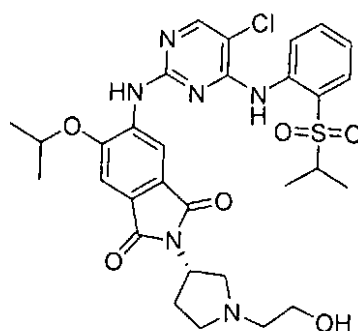
2-[4-(4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol

193



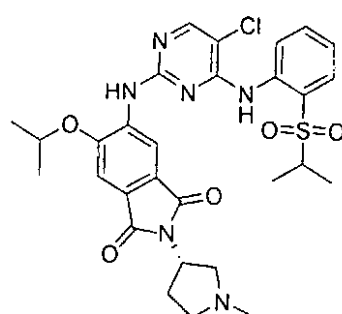
(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metilpirrolidin-3-il)isoindolinc-1,3-diona

194



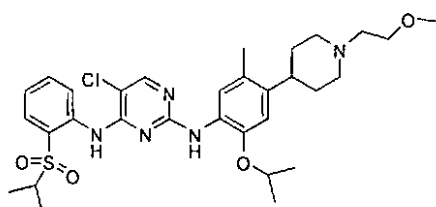
(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-6-isopropoxiisoindolinc-1,3-diona

195



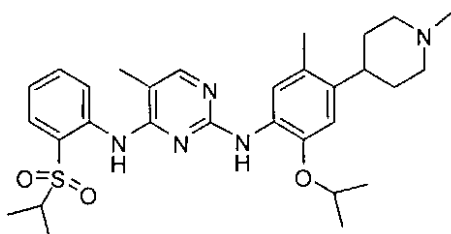
(S)-5-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-6-isopropoxi-2-(1-metilpirrolidin-3-il)isoindolinc-1,3-diona

73



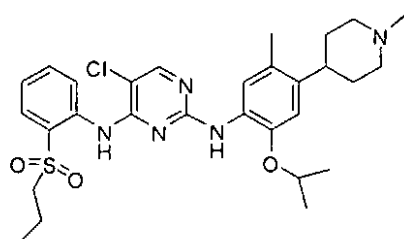
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

74



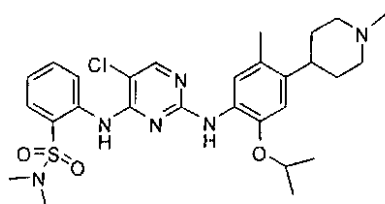
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

75



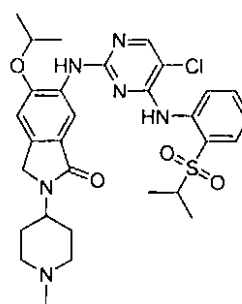
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(propilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

76



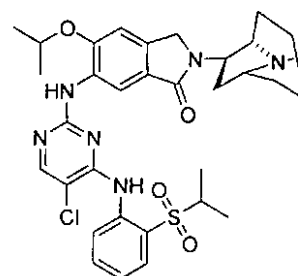
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

196



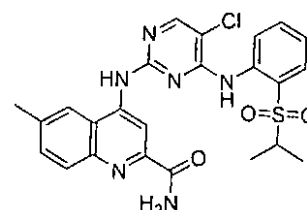
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona

197



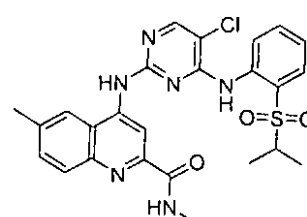
6-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-((6S,7R)-9-metil-9-azabicio[4.2.1]nonan-7-il)isoindolin-1-ona

198



amida del ácido 4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-metil-quinolina-2-carboxílico

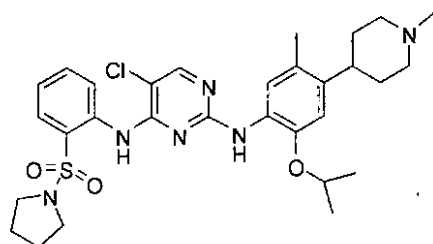
199



metilamida del ácido 4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6-metil-quinolina-2-carboxílico

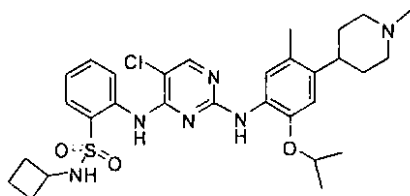
al

77



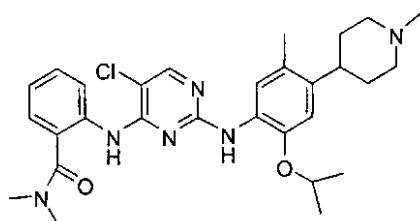
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil) pirimidina-2,4-diamina

78



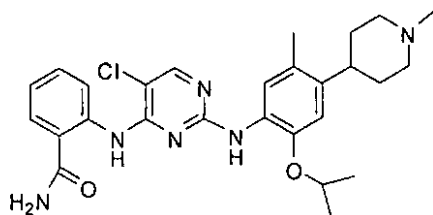
5-cloro-N4-(2-(ciclobutilaminosulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina

79



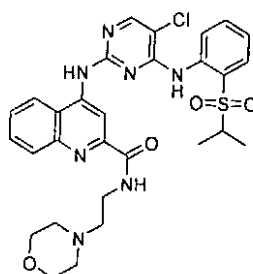
2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida

80



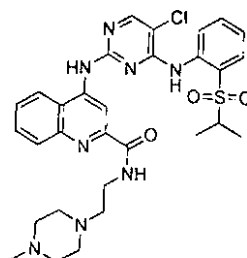
2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino) benzamida

200



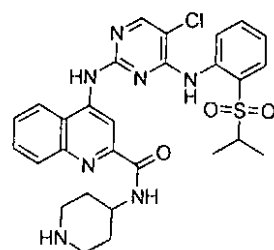
4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-quinolina-2-carboxílico ácido (2-morfolin-4-il-etil)-amida

201



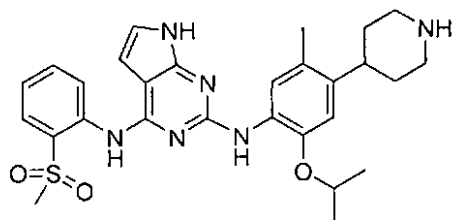
4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-quinolina-2-carboxílico ácido [2-(4-metilpiperazin-1-il)-etil]-amida

202



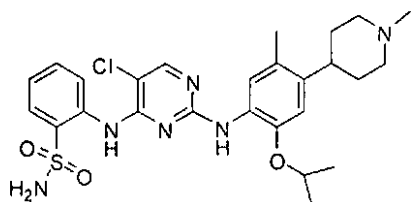
4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-quinolina-2-carboxílico ácido piperidin-4-ilamida

203



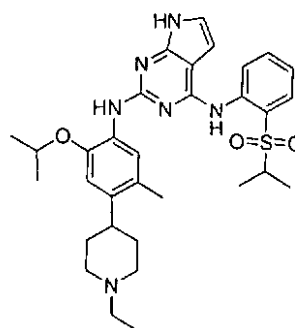
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

81



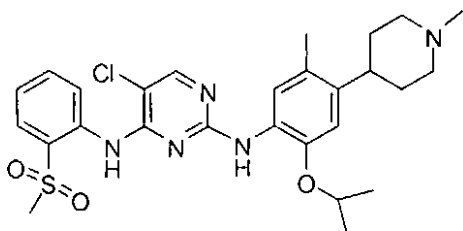
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

204



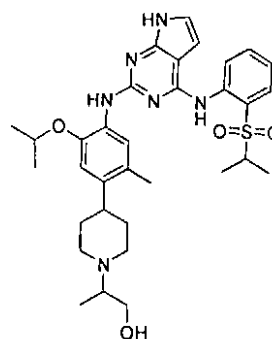
N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

82



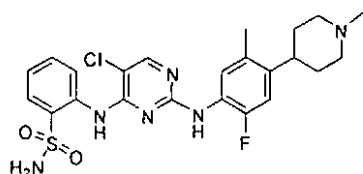
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

205



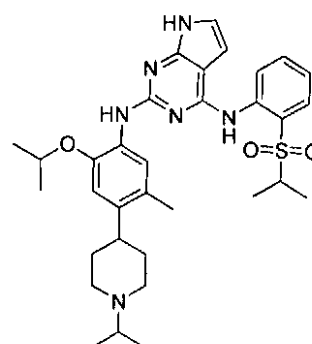
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol

83



5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

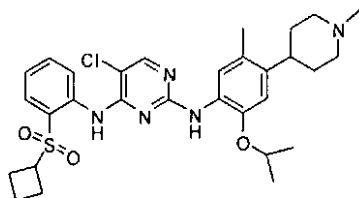
206



N2-(2-isopropoxi-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

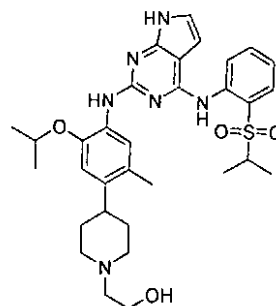
dr

84



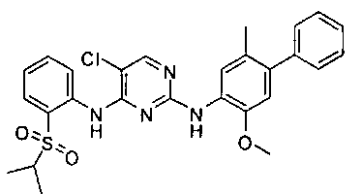
5-cloro-N4-(2-(ciclobutilsulfonil)fenil)-
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-
metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-
diamina

207



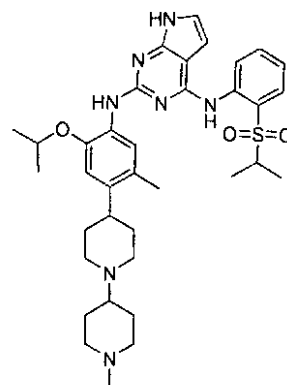
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-
(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-
metilfenil)piperidin-1-il)etanol

85



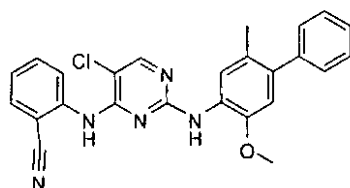
5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-
N2-(2-metoxi-5-metil-4-fenil)-
fenil)pirimidina-2,4-diamina

208



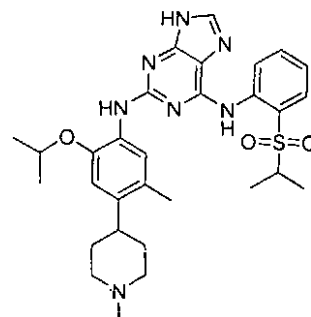
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1'-metil-1,4'-
bipiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-
(isopropilsulfonil) fenil)-7H-pirrolo[2,3-
d]pirimidina-2,4-diamina

86



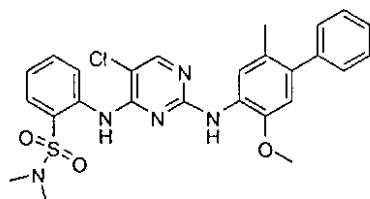
5-cloro-N4-(2-cianofenil)-N2-(2-
metoxi-5-metil-4-fenil)-
fenil)pirimidina-2,4-diamina

209



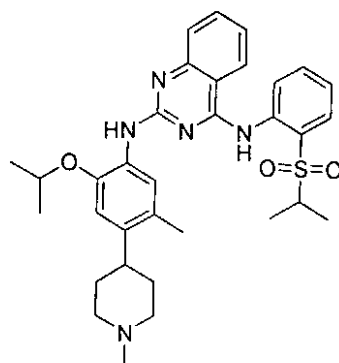
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-
metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-
(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-
diamina

87



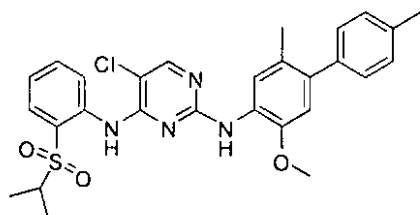
2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

210



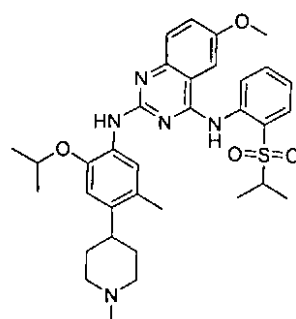
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)quinazolina-2,4-diamina

88



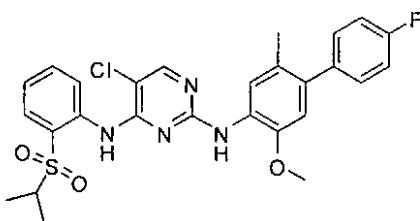
5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-metilfenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina

211



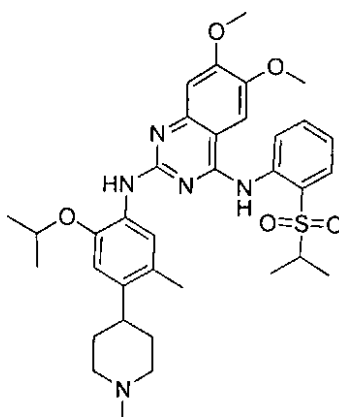
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6-metoxiquinazolina-2,4-diamina

89



5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-fluorofenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina

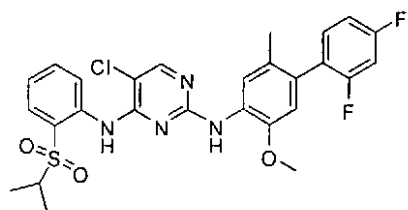
212



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolina-2,4-diamina

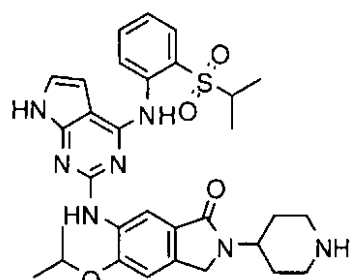
23

90



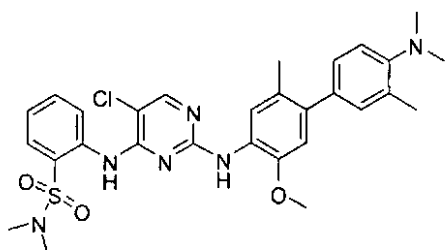
5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(2,4-difluorofenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina

213



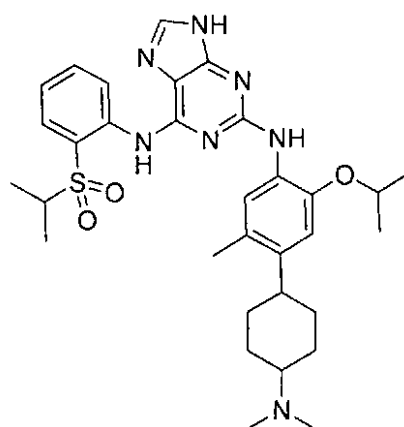
5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-(piperidin-4-il)isoindolin-1-ona

91



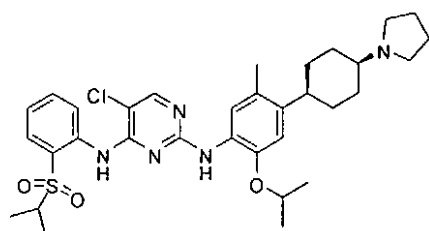
2-(5-cloro-2-(4'-(dimetilamino)-5-metoxi-2,3'-dimetilbifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

214



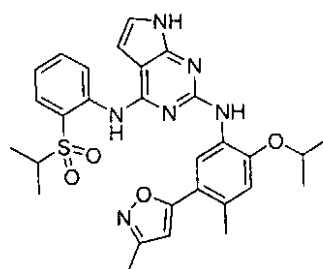
N2-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-diamina

92



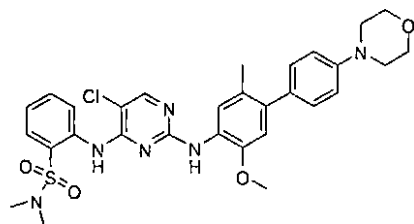
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1s,4s)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

215



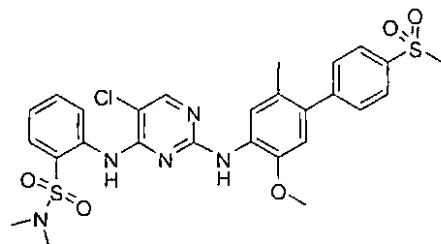
N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

93



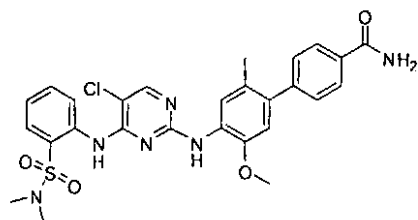
2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-morfolinobifenil-4-ilamino) pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

94



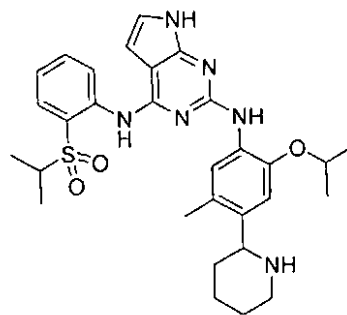
2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4-(metilsulfonil)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

95



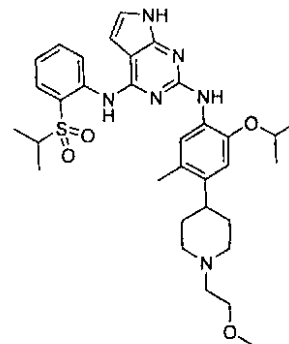
4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxamida

216



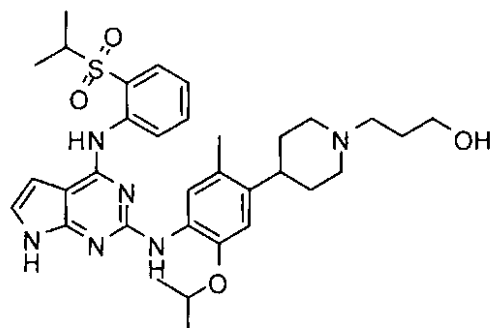
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

217



N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

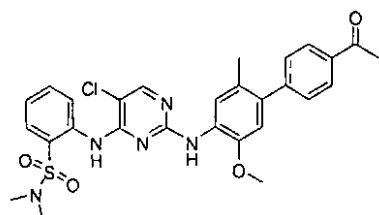
218



3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol

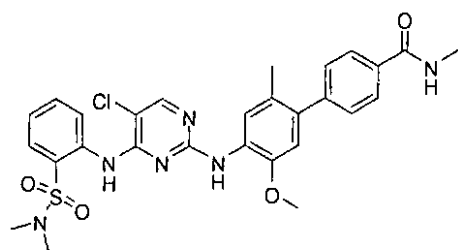
ad

96



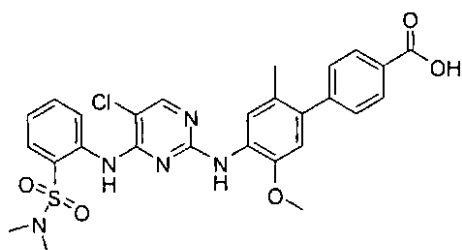
2-(2-(4'-acetil-5-metoxi-2-metilbifenil-4-ilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

97



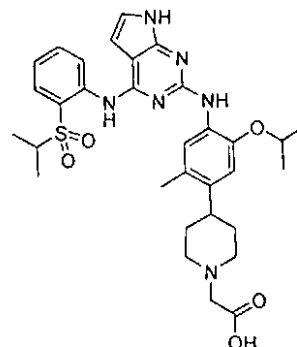
4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida

98



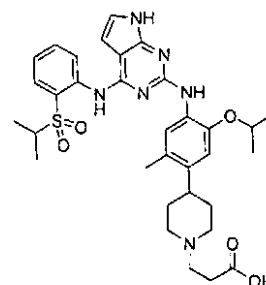
ácido 4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico

219



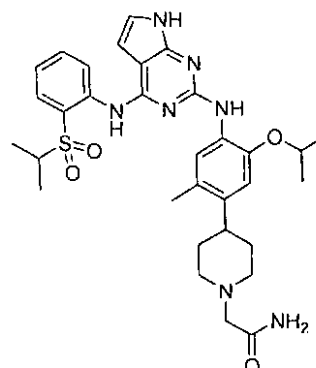
ácido 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acético

220



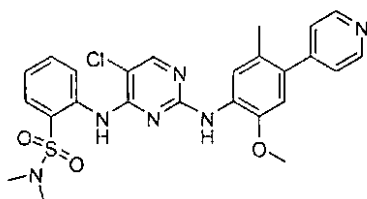
ácido 3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanoico

221



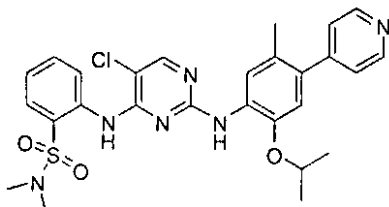
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida

99



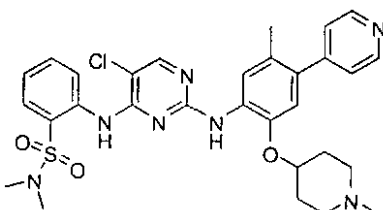
2-(5-cloro-2-(2-metoxi-5-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

100



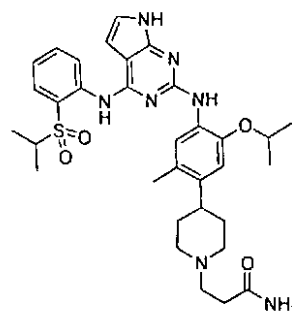
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

101



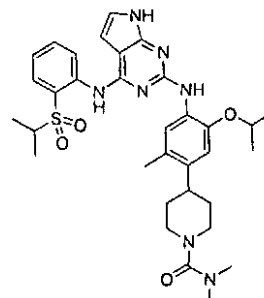
2-(5-cloro-2-(5-metil-2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-4-(piridin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

222



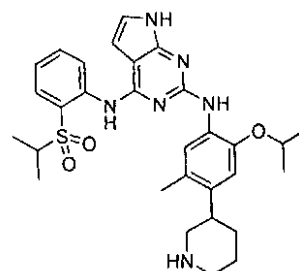
3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanamida

223



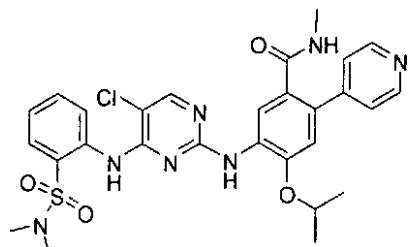
4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida

224



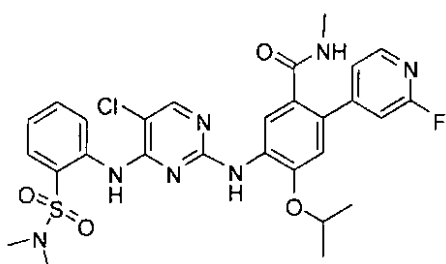
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

102



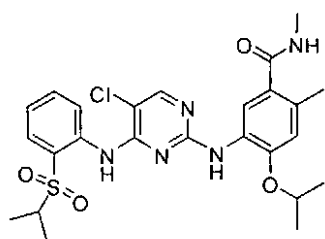
5-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piridin-4-il)benzamida

103



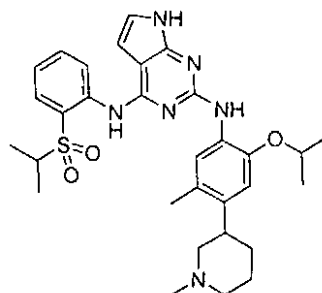
5-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2-(2-fluoropiridin-4-il)-4-isopropoxi-N-metilbenzamida

104



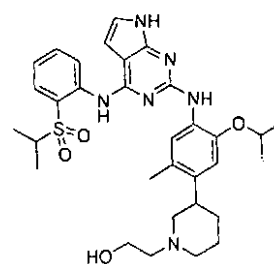
5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N,2-dimetilbenzamida

225



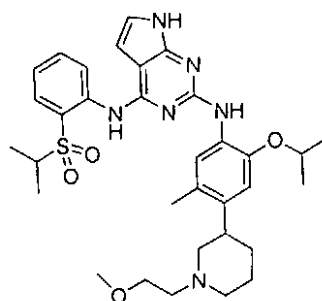
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-711-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

226



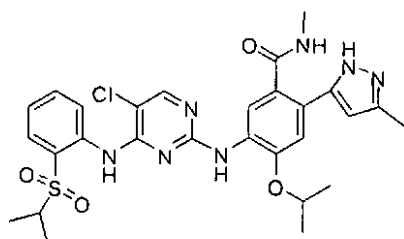
2-(3-(5-isopropoxi-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-711-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol

227



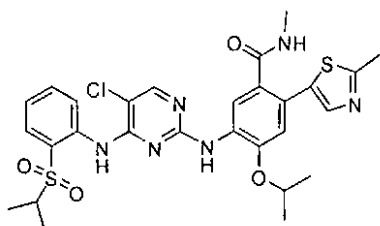
N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-711-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

105



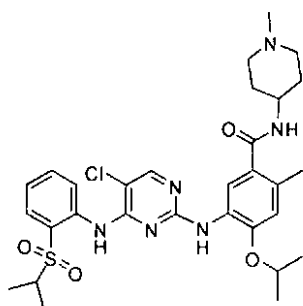
5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida

106



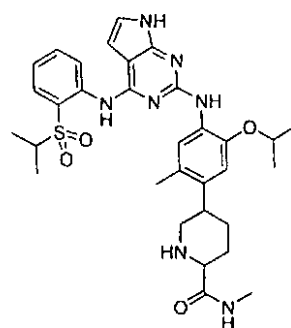
5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(2-metiltiazol-5-il)benzamida

107



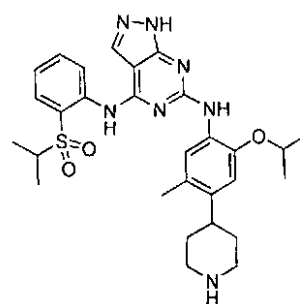
5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

228



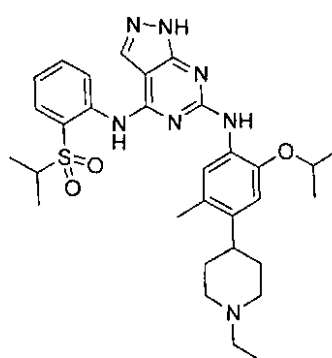
5-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N-metilpiperidina-2-carboxamida

229



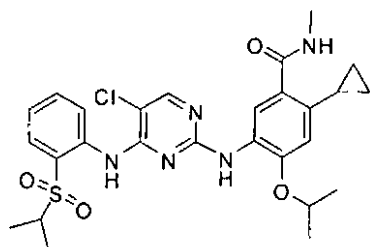
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina

230



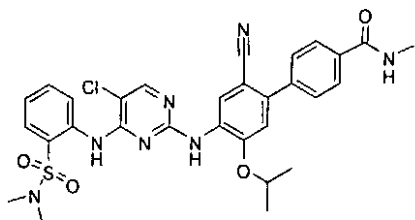
N6-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina

108



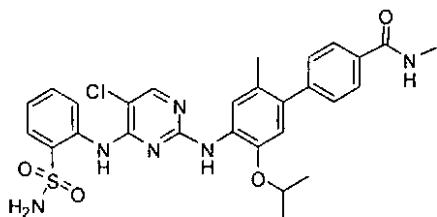
5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2-ciclopropil-4-isopropoxi-N-metilbenzamida

109



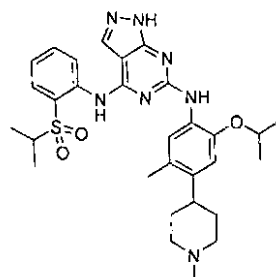
4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-2'-ciano-5'-isopropoxi-N-metilbifenil-4-carboxamida

110



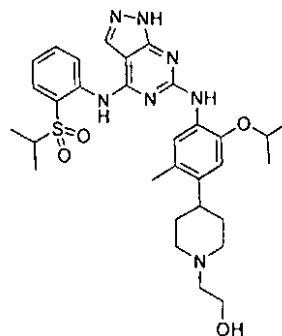
5-cloro-N4-(2-(sulfonilamino)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(3-metil-4-(metilacetamidofenil)-fenil))pirimidina-2,4-diamina

231



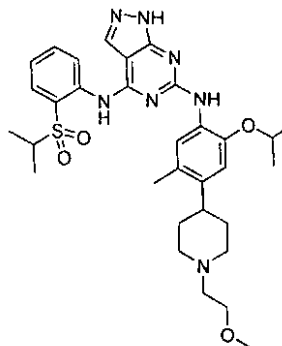
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina

232



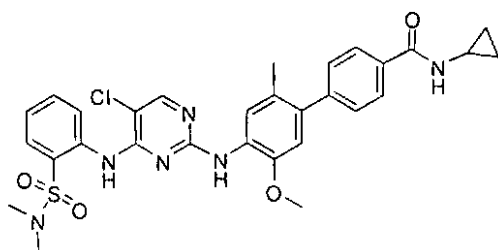
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol

233



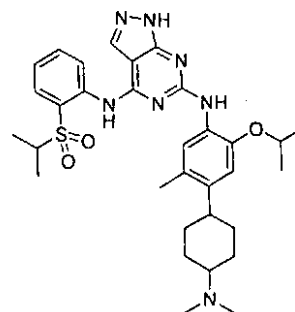
N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina

111



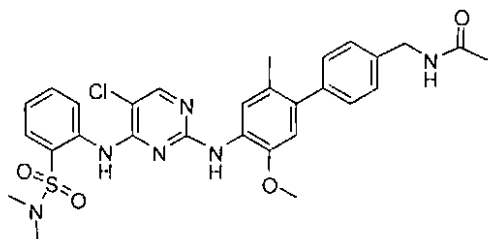
4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxamida

234



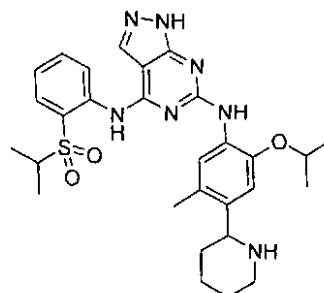
N6-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina

112



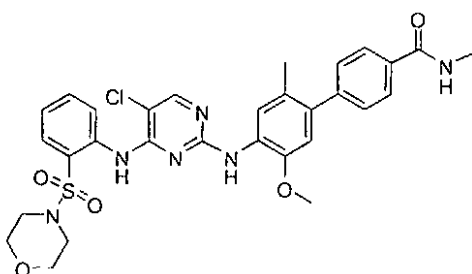
N-((4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)metil)acetamida

235



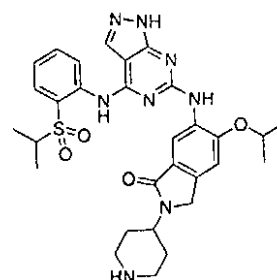
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina

113



5-cloro-N4-(2-(morfolinosulfonil) fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4(metilacetamidofenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina

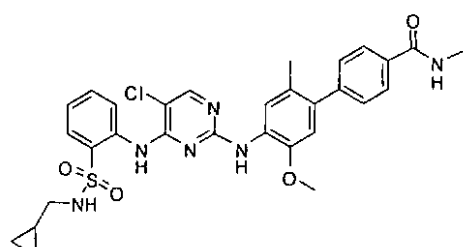
236



5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(piperidin-4-il)isoindolin-1-ona

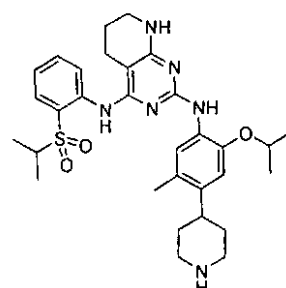
27

114



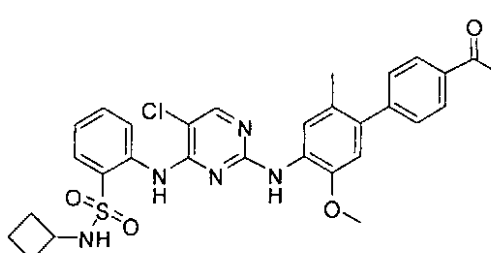
4'-(5-cloro-4-(2-(N-(ciclopropilmetil) sulfamoil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida

237



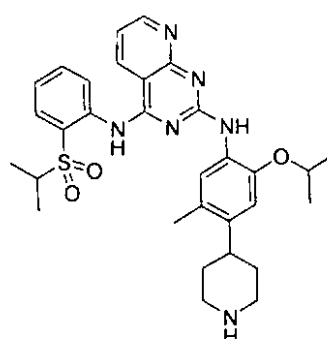
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

115



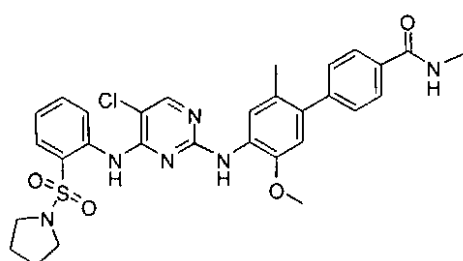
4'-(5-cloro-4-(2-(N-ciclobutil sulfamoil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida

238



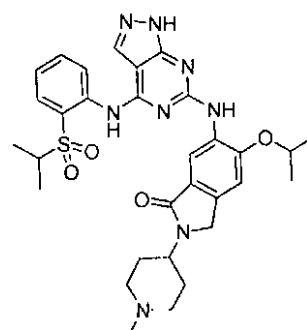
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

116



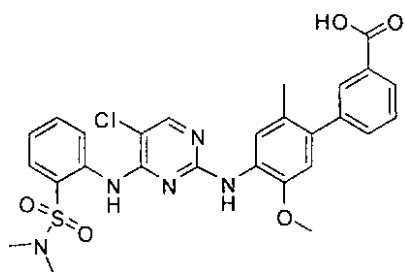
5-cloro-N4-(2-(pirrolidinosulfonil) fenil)-N2-(2-metoxi-5-metil-4-(4-acetamidometilfenil)-fenil)pirimidina-2,4-diamina

239



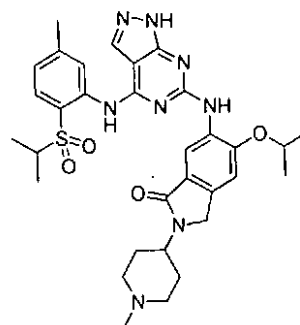
5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona

117



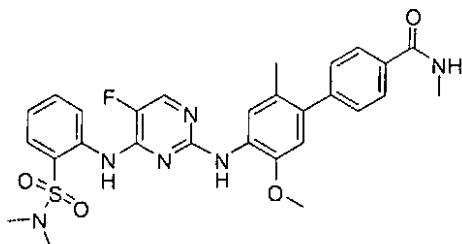
ácido 4'-(5-cloro-4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-3-carboxílico

240



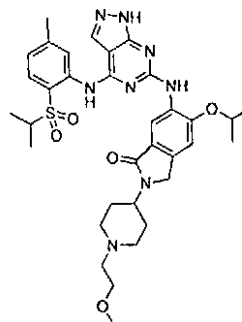
5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-metilpiperidin-4-il)isoindolin-1-ona

118



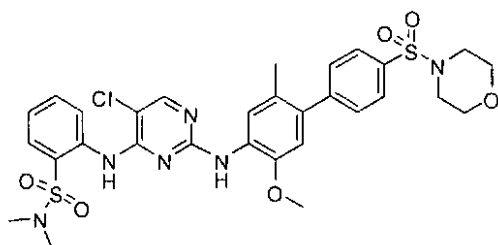
4'-(4-(2-(N,N-dimetilsulfamoil) fenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5'-metoxi-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida

241



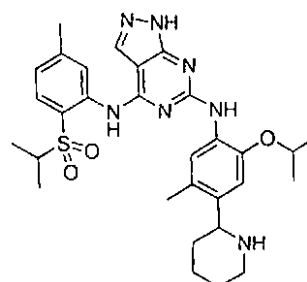
5-isopropoxi-6-(4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-(1-(2-metoxi etil)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona

119



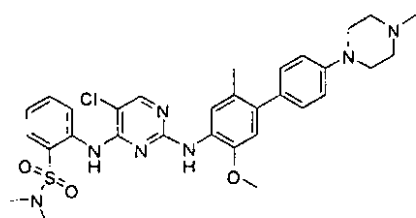
2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(morfolinosulfonil)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

242



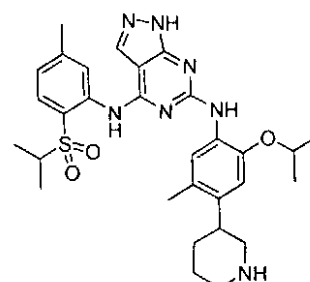
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina

120



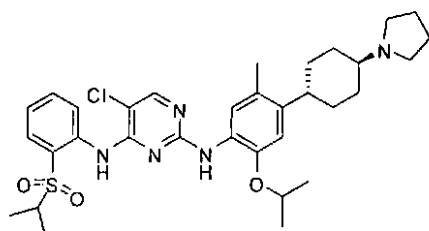
2-(5-cloro-2-(5-metoxi-2-metil-4'-(4-metilpiperazin-1-il)bifenil-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

243



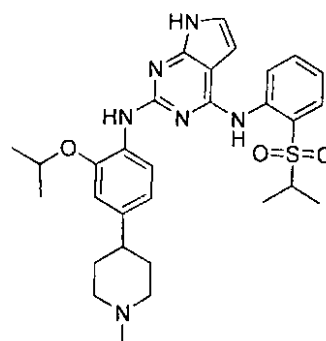
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina

121



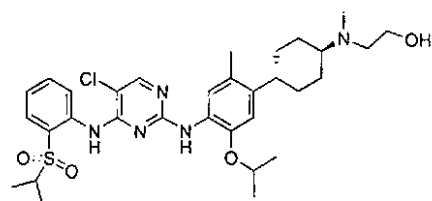
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-((1r,4r)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

244



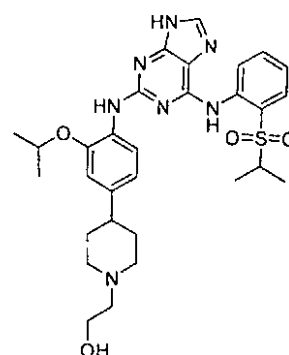
N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

122

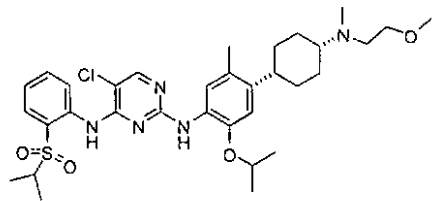


2-(N-((1r,4r)-4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-5-isopropoxi-2-metilfenil)ciclohexil)-N-metilamino)etanol

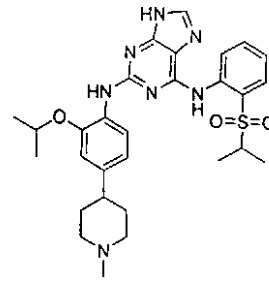
245



2-(4-(3-isopropoxi-4-(6-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-9H-purin-2-ilamino)fenil)piperidin-1-il)etanol; y

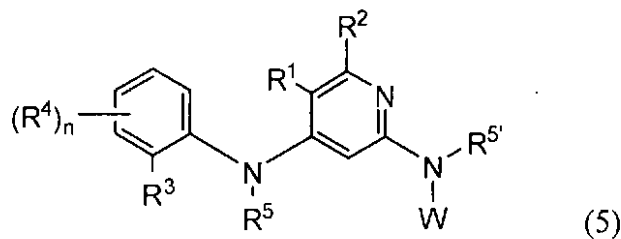


N2-(4-((1s,4s)-4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

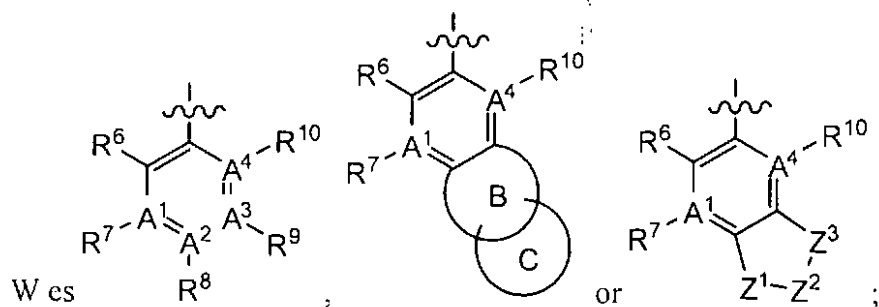


N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil) fenil)-9H-purina-2,6-diamina.

12. Un compuesto que tiene la Fórmula (5):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; donde



A^1 y A^4 son independientemente C o N;

cada A^2 y A^3 es C, o uno de A^2 y A^3 es N donde R^6 y R^7 forman un anillo;

B y C son independientemente un anillo carbocíclico de 5-7 miembros

opcionalmente sustituido, aril, heteroaril o un anillo heterocíclico que contiene N, O o S;

Z^1 , Z^2 y Z^3 son independientemente NR^{11} , $C=O$, $CR-OR$, $(CR_2)_{1-2}$ o $=C-R^{12}$;

R^1 y R^2 son independientemente halo, OR^{12} , $NR(R^{12})$, SR^{12} , o un C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{2-6} alquinil, opcionalmente sustituidos; o uno de R^1 y R^2 es H;

R^3 es $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ o ciano;

29

R^4 , R^6 , y R^7 y R^{10} cuyo están unidos a un átomo de carbono, son independientemente H, un C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil o C_{2-6} alquinil, opcionalmente sustituidos; OR^{12} , $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12} , $(CR_2)_pR^{13}$ o X; siempre que R^6 y R^7 no son ambos H;

R , R^5 y $R^{5'}$ son independientemente H o C_{1-6} alquil;

R^8 y R^9 son independientemente C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, halo o X, o uno de R^8 y R^9 es H; y siempre que uno de R^8 y R^9 es X;

alternativamente, R^1 y R^2 , o R^6 y R^7 , R^7 y R^8 , o R^9 y R^{10} , cuyo están unidos a un átomo de carbono puede formar un anillo carbocíclico monocíclico o fusionado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, aril, o heteroaril o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S; o R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} están ausentes cuyo están unidos a un N;

R^{11} es H, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ o $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;

R^{12} y R^{13} son independientemente un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que comprende N, O y/o S; aril o heteroaril; o R^{12} es H, C_{1-6} alquil;

X es $(CR_2)_qY$, ciano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ o $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y es un anillo carbocíclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, un aril de 5-12 miembros, o un heteroaril de 5-12 miembros o un anillo heterocíclico que comprende N, O y/o S y unidos a un u^2 o A^3 o ambos por medio de un átomo de carbono de dicho heteroaril o un anillo heterocíclico donde q en $(CR_2)_qY$ es 0; y

n, p y q son independientemente 0-4.

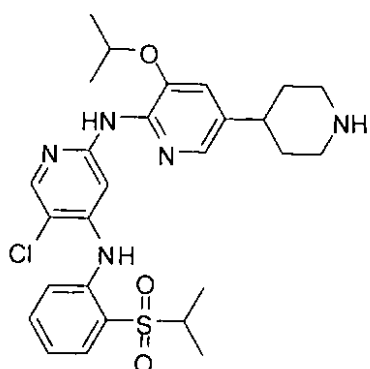
13. El compuesto de la Reivindicación 12, donde R^1 es halo o C_{1-6} alquil;

R^2 es H o NH_2 ; or

R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 5-6 miembros arílico, o heteroarílico o heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende 1-3 átomos de nitrógeno.

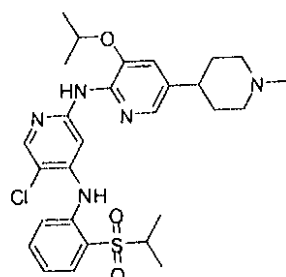
14. El compuesto de la Reivindicación 12, seleccionado del grupo que consiste en

247



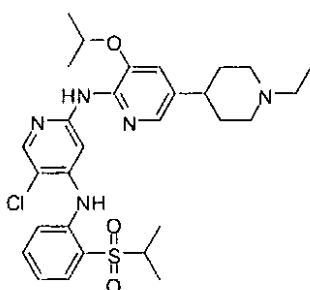
5-cloro-N2-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)piridina-2,4-diamina

248



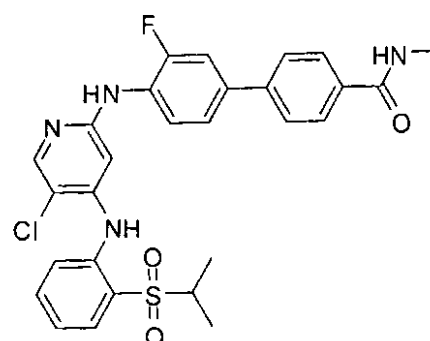
5-cloro-N2-(3-isopropoxi-5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)piridina-2,4-diamina

249



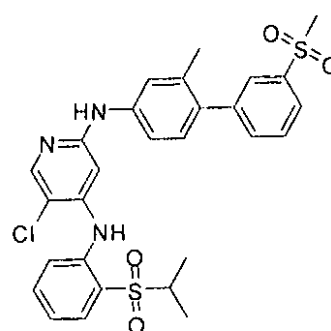
5-cloro-N2-(5-(1-ctilpiperidin-4-il)-3-isopropoxipiridin-2-il)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)piridina-2,4-diamina

252



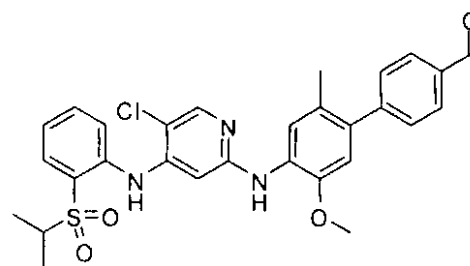
4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino) piridin-2-ilamino)-3'-fluoro-N-metilbifenil-4-carboxamida

253



5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metil-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)piridina-2,4-diamina

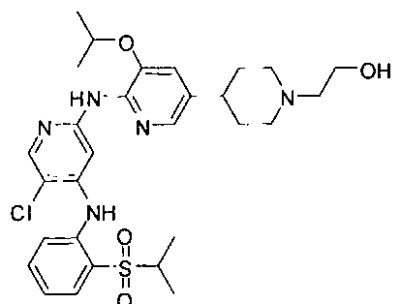
254



Metil 4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)piridin-2-ilamino)-5'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato

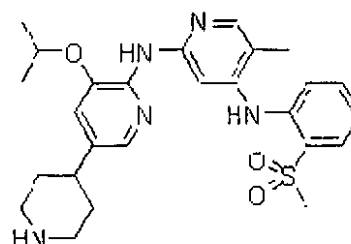
100

250



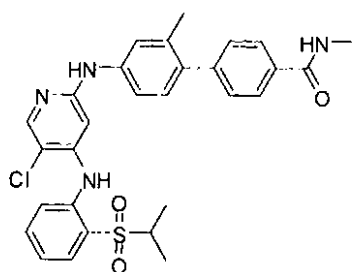
2-(4-(6-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)piridin-2-ilamino)-5-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)etanol

255



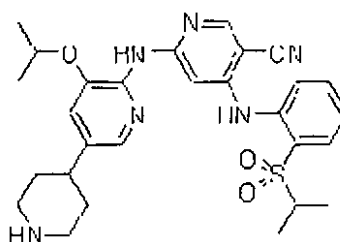
N2-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)-5-metil-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)piridina-2,4-diamina; y

251



4'-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino) piridin-2-ilamino)-N,2'-dimetilbifenil-4-carboxamida

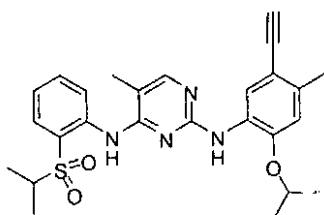
256



6-(3-isopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino) nicotinonitrilo.

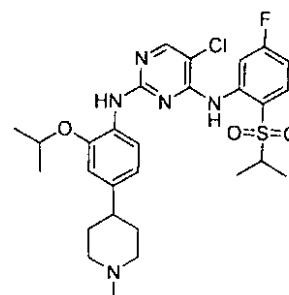
15. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

257



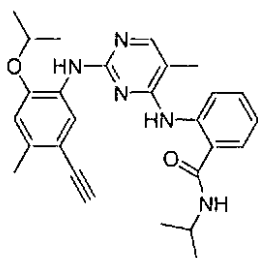
N2-(5-Etinil-2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

274



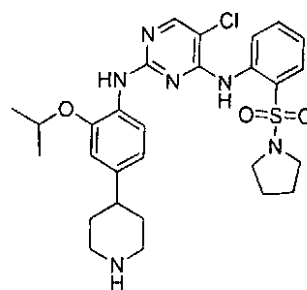
5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropilsulfonil) fenil)-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metil piperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina

258



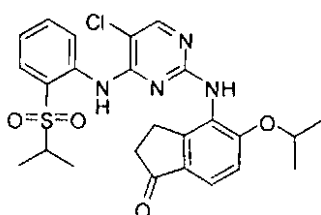
2-(2-(5-cloril-2-isopropoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida

275



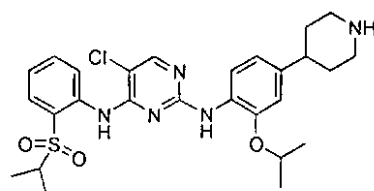
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

259



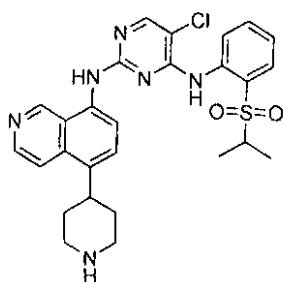
4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-5-isopropoxiinden-1-ona

276



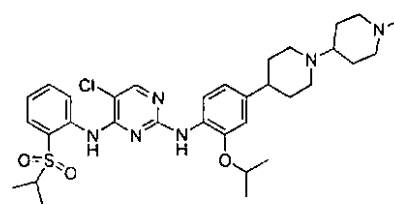
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

260



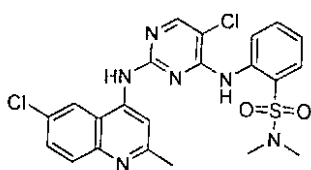
5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(5-(piperidin-4-il)isoquinolin-8-il)pirimidina-2,4-diamina

277



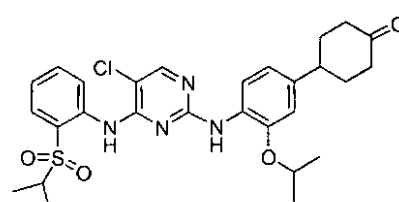
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

261



2-[5-Cloro-2-(6-cloro-2-metil-quinolin-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

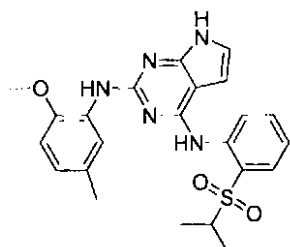
278



4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-isopoxifenil)ciclohexanona

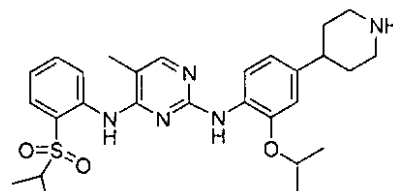
101

262



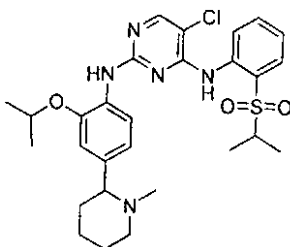
N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-N2-(2-metoxi-5-metilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

279



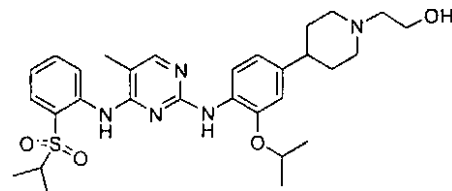
N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

263



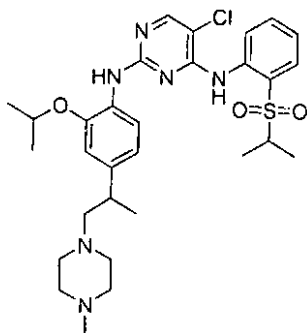
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina

280



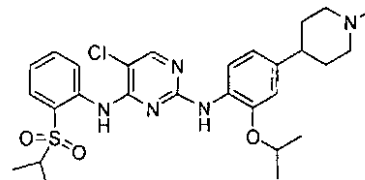
2-(4-(4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxi fenil)piperidin-1-il)etanol

264



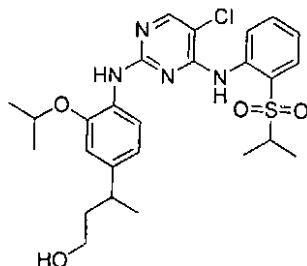
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina

281



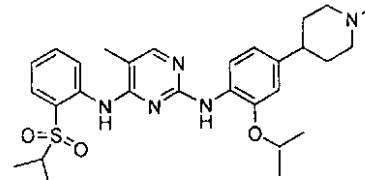
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)pirimidina-2,4-diamina

265



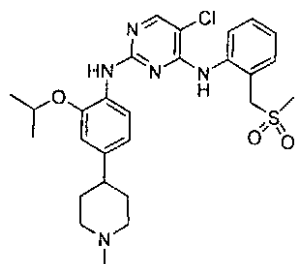
3-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonyl)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)butan-1-ol

282



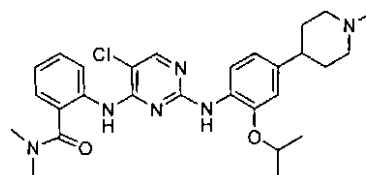
N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina

266



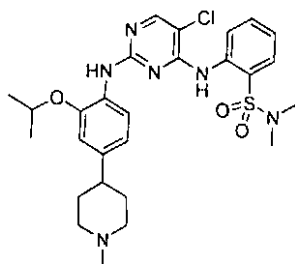
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonilmetil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

283



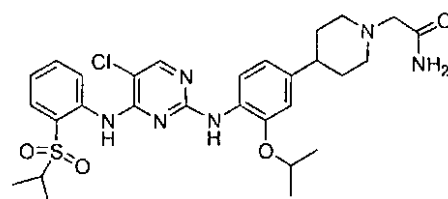
2-(2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida

267



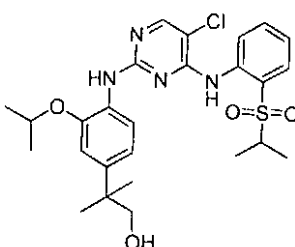
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

284



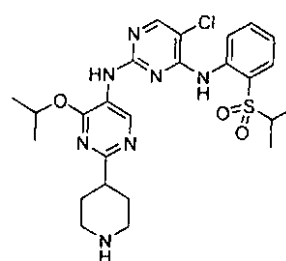
2-(4-(4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil) piperidin-1-il)acetamida

268



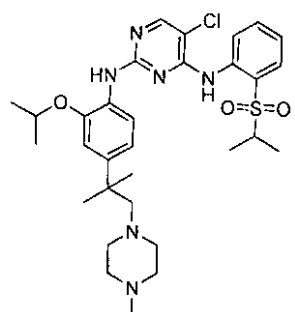
2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino) pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropan-1-ol

285



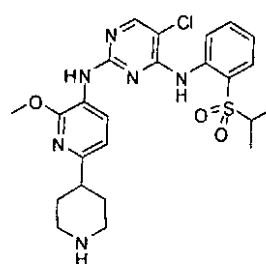
5-cloro-N2-(4-isopropoxi-2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-il)-N4-(2-(isopropil sulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

269



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-

286

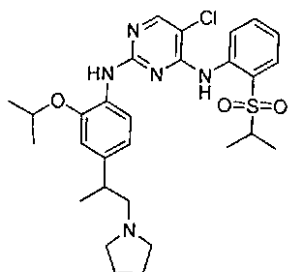


5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)

102

(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

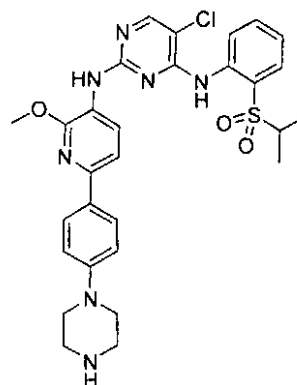
270



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina

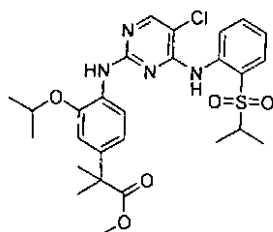
pirimidina-2,4-diamina

287



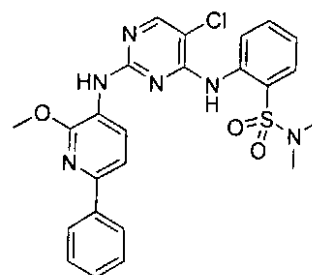
5-cloro-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-metoxi-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)pirimidina-2,4-diamina

271



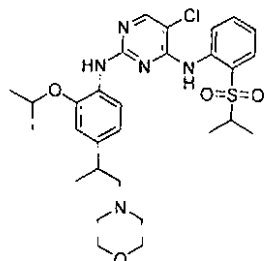
Metil 2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil) fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropanoato

288



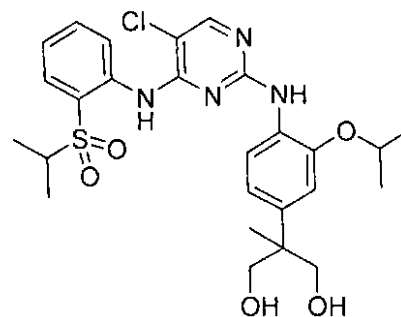
2-(5-cloro-2-(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida; y

272

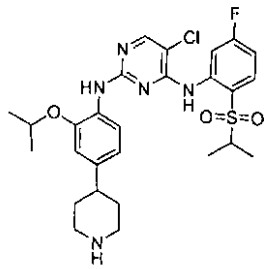


5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-morfolinopropan-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina

289



2-(4-(5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)-2-metilpropano-1,3-diol.



5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropilsulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un método para inhibir la quinasa del linfoma anaplásico, que comprende una célula o un sistema de tejidos o a un sujeto mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o sus sales farmacéuticamente aceptables, así inhibiendo dicha quinasa.

18. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o de una composición farmacéutica, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la quinasa del linfoma anaplásico, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, en el que dicha condición es una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno de proliferación celular.

19. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o de una composición farmacéutica, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular y, opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico, en el que dicho trastorno proliferativo es linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de mama, renal, de próstata, colorrectal, tiroides, ovario, páncreas, neuronales, pulmón, uterino o gastrointestinal.

Resumen

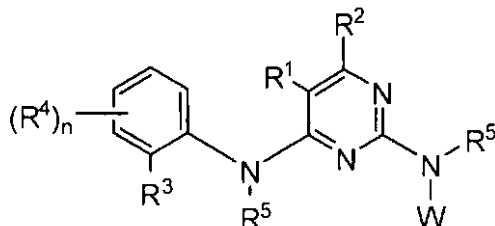
La invención proporciona nuevos derivados de pirimidina y piridina y composiciones farmacéuticas, y métodos para el uso de dichos compuestos. Por ejemplo, derivados de pirimidina y piridina de la invención pueden ser utilizados para tratar, aliviar o prevenir una condición que responda a la inhibición de la actividad de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), la quinasa de adhesión focal (FAK), la proteína quinasa 70 asociada a la cadena zeta (ZAP-70), el factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1R), o una combinación de éstos.

109

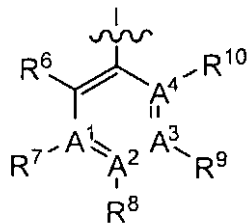
CAPÍTULO REIVINDICATORIO

SOLICITUD DIVISIONAL A

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (1):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde



W es

A^1 y A^4 son independientemente C;

cada A^2 y A^3 es C;

R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 5-6 miembros arílico, o heteroarílico o heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende 1-3 átomos de nitrógeno.

R^3 es $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}C(O)O_{0-1}R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$, CO_2NH_2 , o ciano;

R^4 , R^7 y R^{10} son independientemente H;

R , R^5 y $R^{5'}$ son independientemente H o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es halo o $(C_{1-6}$ alquil);

R^8 y R^9 son independientemente alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquimilo C_{2-6} , halo o X, o uno de R^8 y R^9 es H; y siempre que uno de R^8 y R^9 es X;

X es $(CR_2)_qY$, ciano, $C(O)O_{0-1}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ o $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y es un anillo carbocíclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, un aril de 5-12 miembros, o un anillo heteroaril de 5-12 miembros o heterocíclico que comprende N, O y/o S, y unido a A^2 o A^3 o ambos a través de un átomo de carbono de dicho heteroarilo o un anillo heterocíclico donde q en $(CR_2)_qY$ es 0;

R^{12} es un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que comprende N, O y/o S; aril o heteroaril; o R^{12} es H, alquilo C_{1-6} ; y

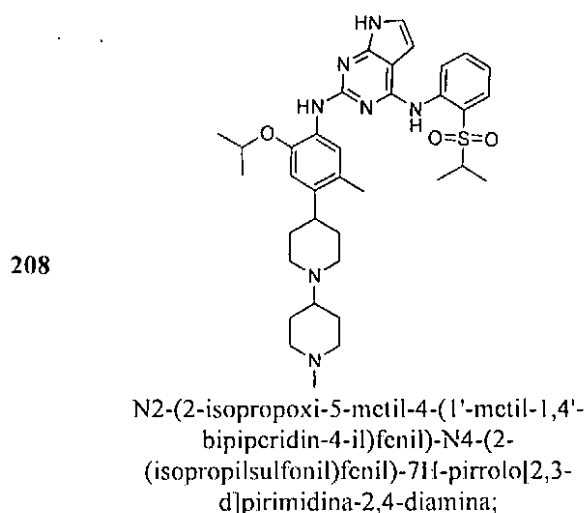
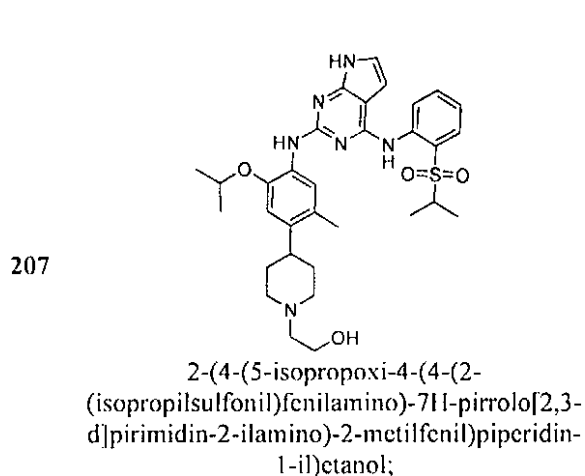
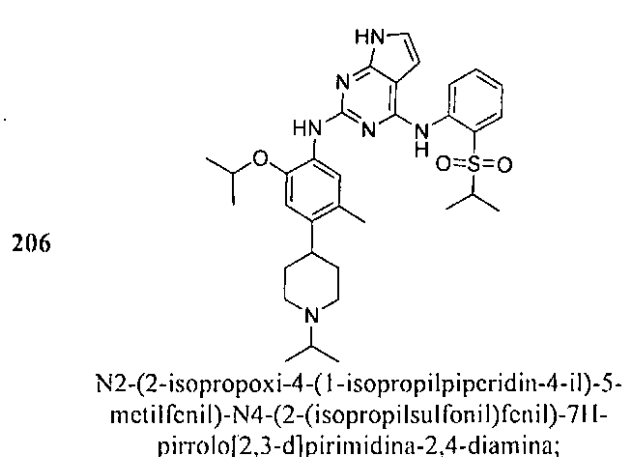
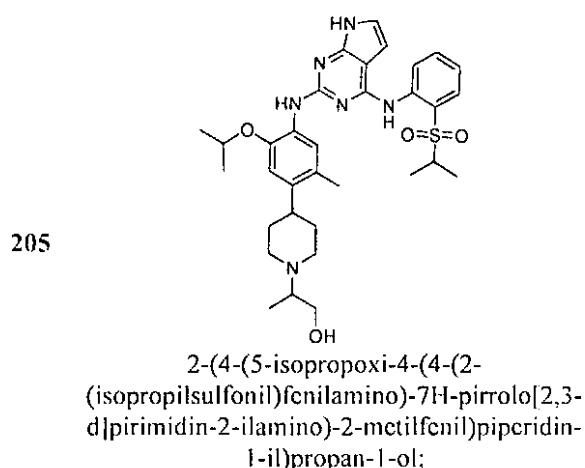
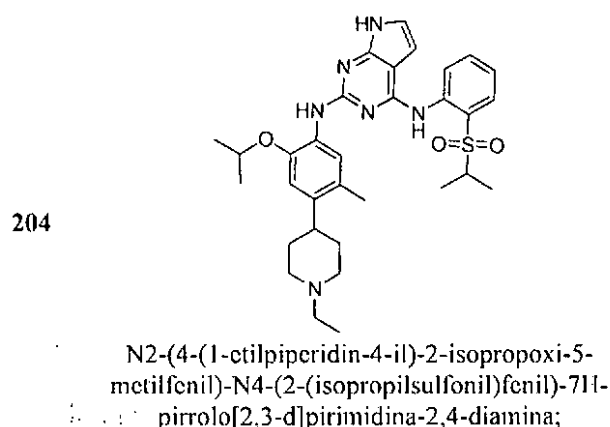
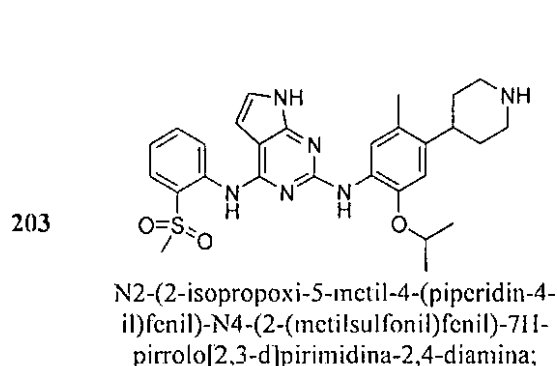
n es 0; y

p y q son independientemente 0 a 4.

105

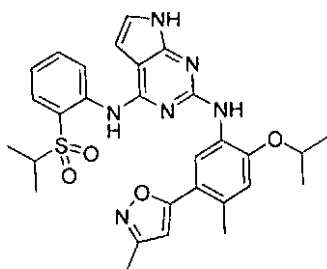
2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R^3 es SO_2R^{12} , SO_2NH_2 , SO_2NRR^{12} , CO_2NH_2 , $CONRR^{12}$, $C(O)O_{0-1}R^{12}$, o ciano; y R^{12} es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituidos.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende



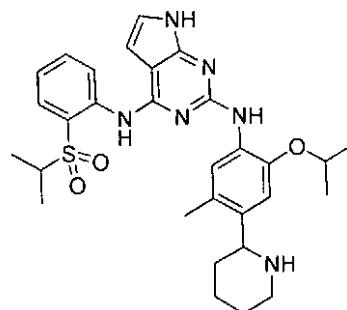
106

215



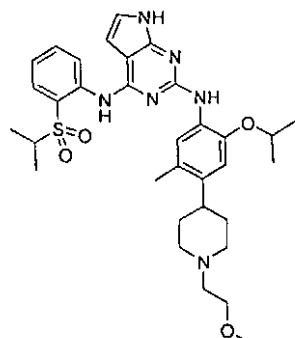
N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

216



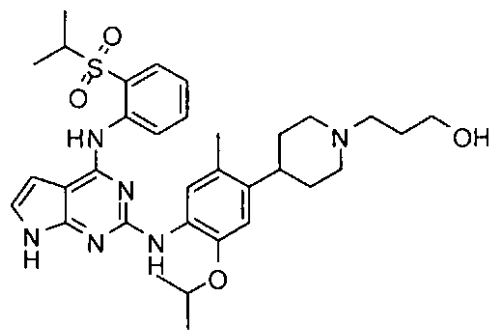
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

217



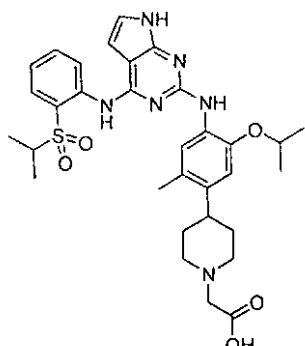
N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

218



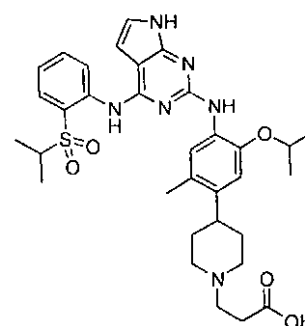
3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-isopropilsulfonyl)fenilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol;

219



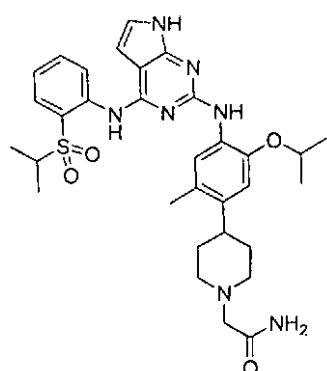
ácido 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-isopropilsulfonyl)fenilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acético;

220



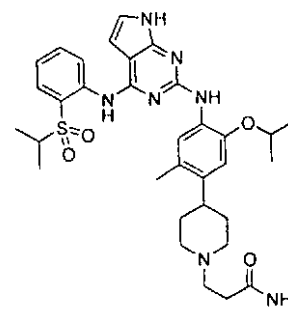
ácido 3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-isopropilsulfonyl)fenilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanoico;

221



2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-isopropilsulfonyl)fenilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida;

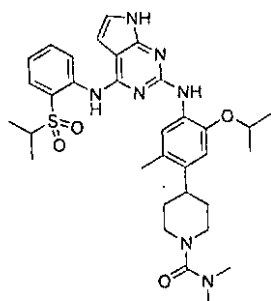
222



3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-isopropilsulfonyl)fenilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanamida;

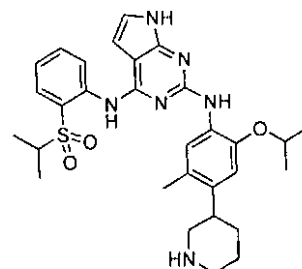
107

223



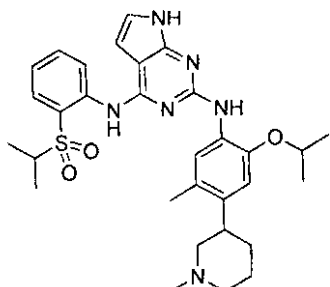
4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida;

224



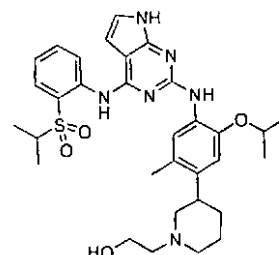
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

225



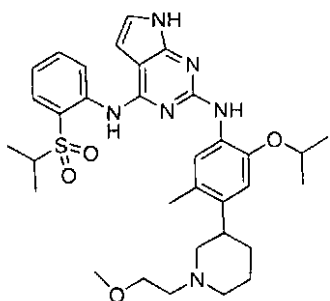
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

226



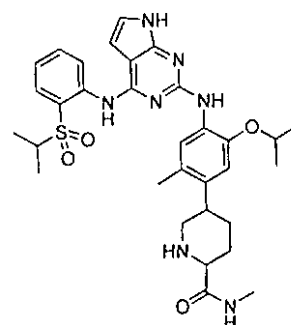
2-(3-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol;

227



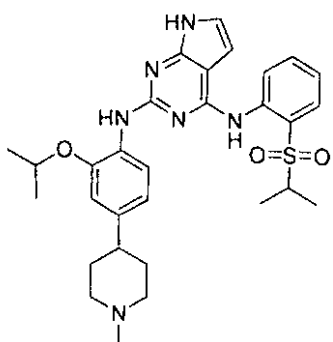
N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

228



5-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N-metilpiperidina-2-carboxamida; y

244

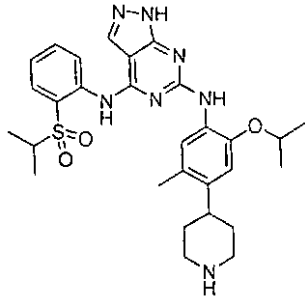


N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

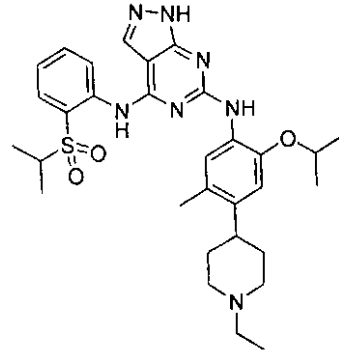
4. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende:

229



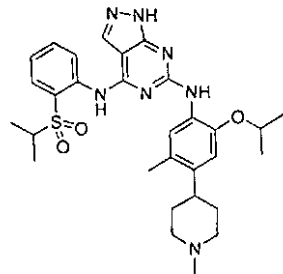
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

230



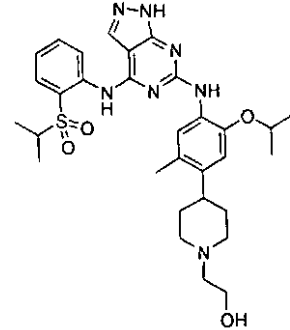
N6-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

231



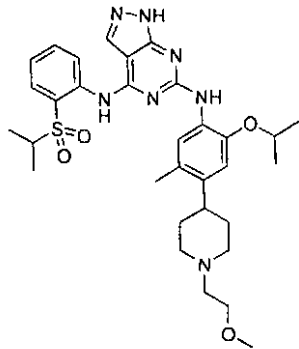
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

232



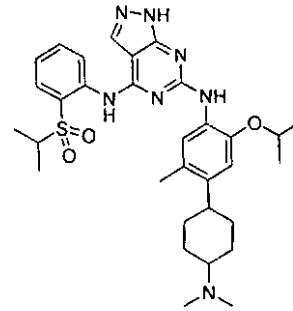
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol;

233



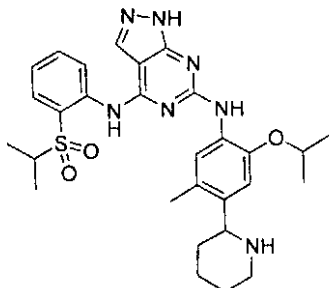
N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

234



N6-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

235

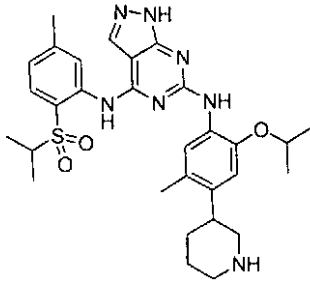


N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina; y

109

243

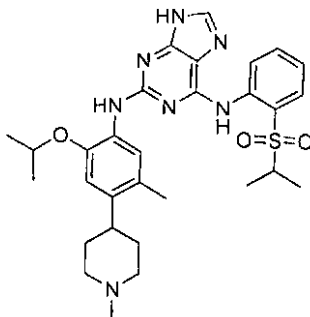


N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

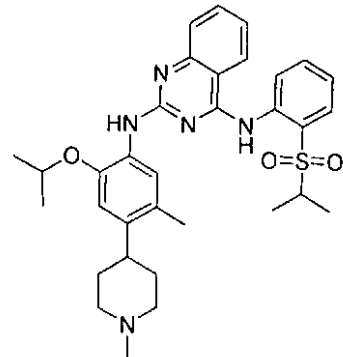
5. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende

209



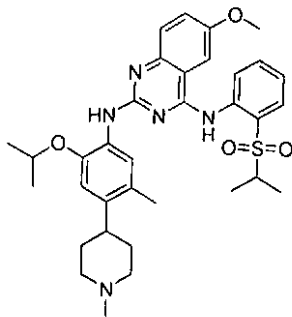
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-9H-purina-2,6-diamina;

210



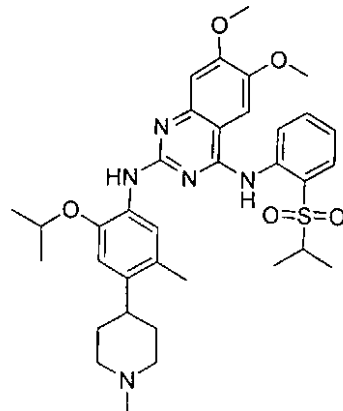
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)quinazolina-2,4-diamina;

211



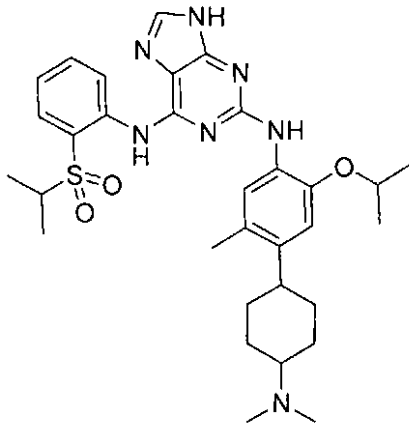
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-6-metoxiquinazolina-2,4-diamina;

212



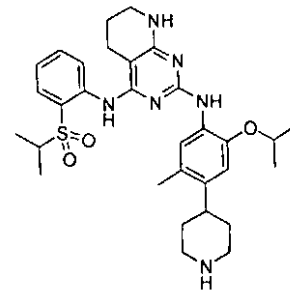
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonyl)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolina-2,4-diamina;

214



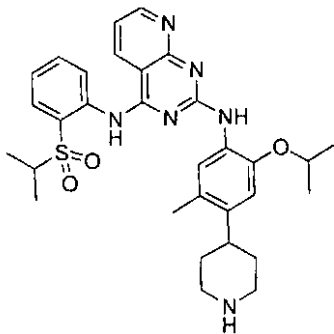
N2-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-diamina;

237

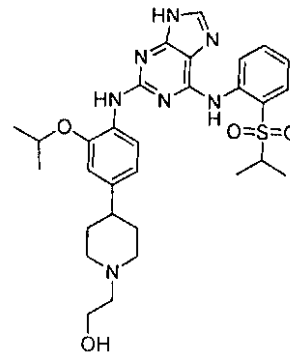


N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

238

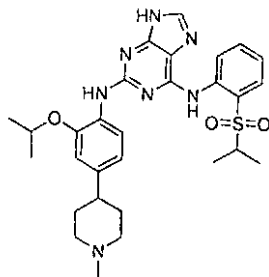


N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;



2-(4-(3-isopropoxi-4-(6-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-9H-purin-2-ilamino)fenil)piperidin-1-il)etanol; y

246



N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

41



No. 09-070739- -00007-0000

Fecha: 2011-12-30 13:51:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 111



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA
PROTEINA QUINASA.

SOLICITANTE: IRM LLC

DIRECCIÓN: 131 Front Street, P.O. Box 2899, Hamilton HM LX, Bermuda

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 30 de Diciembre de 2011

P2009/000099 A