



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 204**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)	A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)	C07D 239/34 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02738100 .3**

96 Fecha de presentación : **23.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1392662**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54 Título: **Pirimidinas inhibidoras de CDK, su preparación y su utilización como medicamentos.**

30 Prioridad: **29.05.2001 DE 101 27 581**
11.03.2002 DE 102 12 098

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.05.2009

73 Titular/es:
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Mullerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es: **Brumby, Thomas;**
Jautelat, Rolf;
Prien, Olaf;
Schäfer, Martina;
Siemeister, Gerhard;
Lücking, Ulrich y
Huwe, Christoph

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Pirimidinas inhibidoras de CDK, su preparación y su utilización como medicamentos.

El presente invento se refiere a unos derivados de pirimidina, a su preparación, así como a su utilización como medicamento para el tratamiento de diferentes enfermedades.

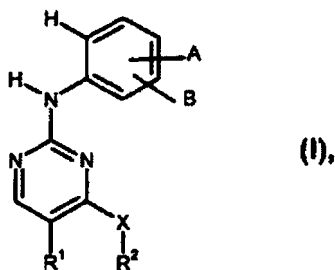
Las CDK's (cinasas dependientes de ciclinas) constituyen una familia de enzimas, que desempeña un importante cometido en el caso de la regulación del ciclo celular, y por consiguiente es una meta especialmente interesante para el desarrollo de pequeñas moléculas inhibidoras. Los agentes inhibidores selectivos de las CDK se pueden utilizar para el tratamiento de cánceres o de otras enfermedades que tienen como causa los trastornos de la proliferación celular.

Ya se han descrito como sustancias activas ciertas pirimidinas y compuestos análogos, tales como por ejemplo ciertas 2-anilino-pirimidinas como fungicidas (DE 4029650) o ciertos derivados sustituidos de pirimidina, para el tratamiento de enfermedades neurológicas o neurodegenerativas (documento de solicitud de patente internacional WO 99/19305). Como agentes inhibidores de CDK se han descrito los más diferentes derivados de pirimidinas, por ejemplo ciertos derivados de bis(anilino)-pirimidinas (documento WO 00/12486) o ciertas 2-amino-pirimidinas sustituidas en posición 4 (documento WO 01/14375), en las que en comparación con las estructuras del presente invento se divulga un diferente modelo de sustituciones para la posición 4 de la pirimidina ($-X-R^2$), que constituyen un anillo de imidazo [1,2a]pirid-3-ilo o pirazolo[2,3a]pirid-3-ilo, y éste debe de estar unido directamente con anillo de pirimidina. Se divulgan ciertas purinas en el documento WO 99/02162 y ciertas 5-ciano-pirimidinas en el documento WO 02/04429. El documento WO 00/12486 (referente a pirido[2,3]pirimidinas y 4-aminopirimidinas) y el documento WO 98/33798 divulgan asimismo unas anilino-pirimidinas, estando la posición 5 de la pirimidina sustituida de un modo diferente en comparación con las estructuras del presente invento. Unos sustituyentes de anillos heterocíclicos con N en la posición 4 de la pirimidina 4 los divulga el documento WO 00/53595, en la que adicionalmente como sustituyentes con anilino están previstos unos radicales de la fórmula (Ia), que no pueden ser $-SO_2NR^3R^4$ ni $-SO_2R^7$. Ciertos heteroarilos bicíclicos se divulgan en el documento WO 99/50251. Las estructuras procedentes del documento WO 00/39101 tienen, en comparación con las estructuras del presente invento, un diferente modelo de sustituciones junto a la anilina y unos radicales arilamino o heteroarilamino en la posición 4 de la pirimidina. Ciertas pirimidinas condensadas se divulgan en el documento WO 99/50251.

Como estado más próximo de la técnica se considera el documento WO 02/04429, cuyas estructuras se diferencian de las estructuras del presente invento en lo esencial por un grupo ciano situado en la posición 5 de la pirimidina.

La misión del presente invento es la de poner a disposición unos compuestos que tengan mejores propiedades que los agentes inhibidores ya conocidos. Las sustancias aquí descritas son mejor eficaces, puesto que ellas ya inhiben en la región nanomolar y de esta manera se han de diferenciar de otros agentes inhibidores de CDK ya conocidos, tales como p.ej. olomoucina y roscovitina.

Se encontró por fin, que los compuestos de la fórmula general I



en la que

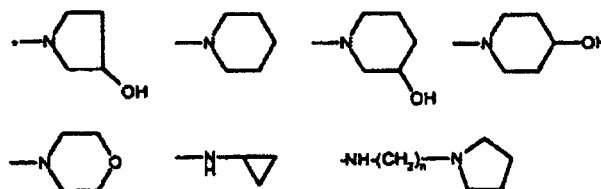
R^1 significa halógeno

R^2 representa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^7$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}-\text{R}^5$, alquilino de C_2-C_4 , $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}$ -alquilo de C_1-C_6 , $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ -fenilo (Ph), $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2-\text{R}^5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CHR}^5-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2\text{OAC})_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CF}_2)_n-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ -fenilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{OH})$ -fenilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{Ph})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{PO}_3(\text{R}^5)_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n\text{OR}^5)\text{COR}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONHCH}((\text{CH}_2)_n\text{R}^5)_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , alquilo de C_1-C_6 eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con

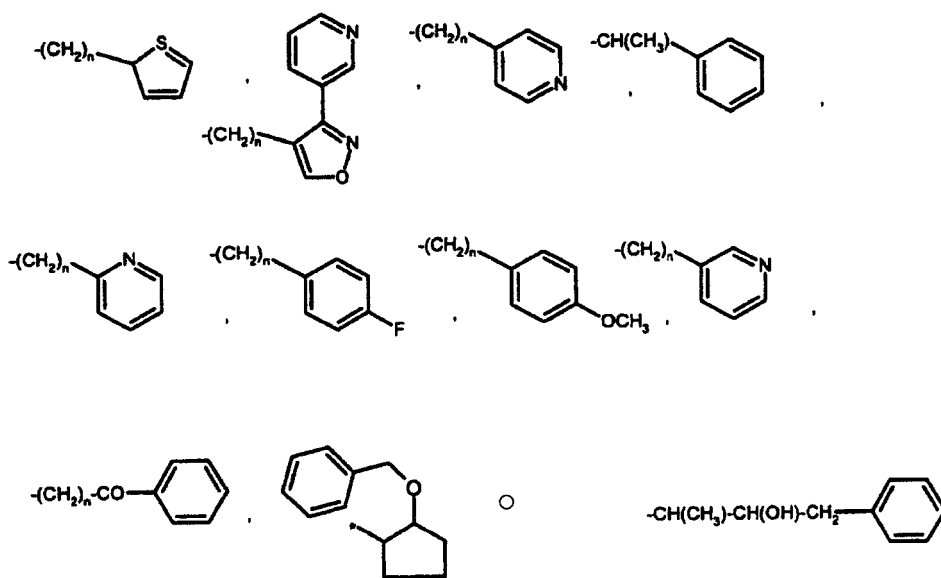
ES 2 320 204 T3

hidroxi, alquilo de C₁-C₆ o con el grupo -COONH(CH₂)_nCH₃ o -NR³R⁴, cicloalquilo de C₃-C₁₀, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-NR³R⁴, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-(CH₂)_n-CH₃, -(CH₂)_n-R⁵, -C(CH₃)₂-(CH₂)_n-R⁵, -C(CH₂)_n(CH₃)-(CH₂)_n-R⁵, -C(CH₂)_n-(CH₂)_n-R⁵, -CH(t-butil)-(CH₂)_n-R⁵, -CCH₃(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₃H₇)-COR⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph, -CH((CH₂)_n(C₃H₇))-(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph(OR⁵)₃, -NR³R⁴, -NH-(CH₂)_n-NR³R⁴, R⁵-(CH₂)_n-C^{*}H-CH(R⁵)(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-CONH-(CH₂)_n-CO-R⁵, -OC(O)NH-alquilo de C₁-C₆ o -(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CH-((CH₂)_n-R⁵)₂,

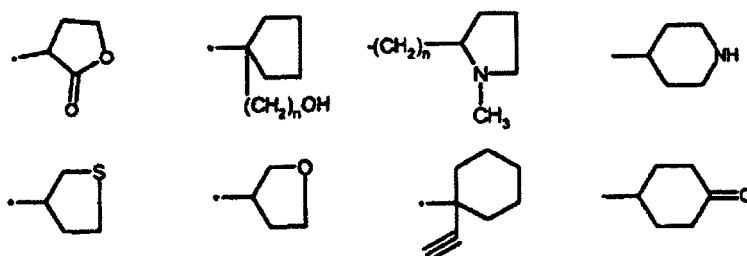
o representa un cicloalquilo de C₃-C₁₀, que está sustituido con el grupo



o representa el grupo

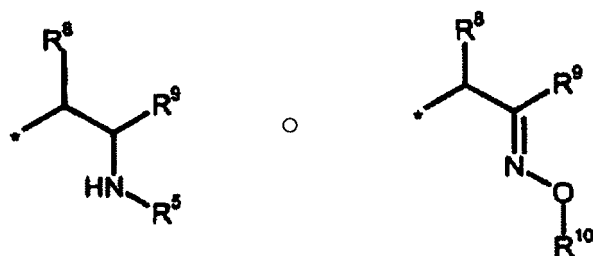


o

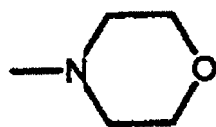


X representa oxígeno o representa el grupo -NH- o -N(alquilo de C₁-C₃), o

R² representa el grupo



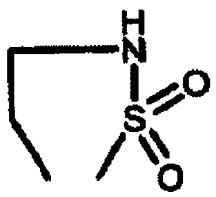
X y R² forman en común un grupo



A representa el grupo -SO₂R₇, SO₂-C₂H₄-OH, -SO₂CF₃ o -SO₂-NR³R⁴,

B representa hidrógeno, hidroxilo o alquilo de C₁-C₃ o

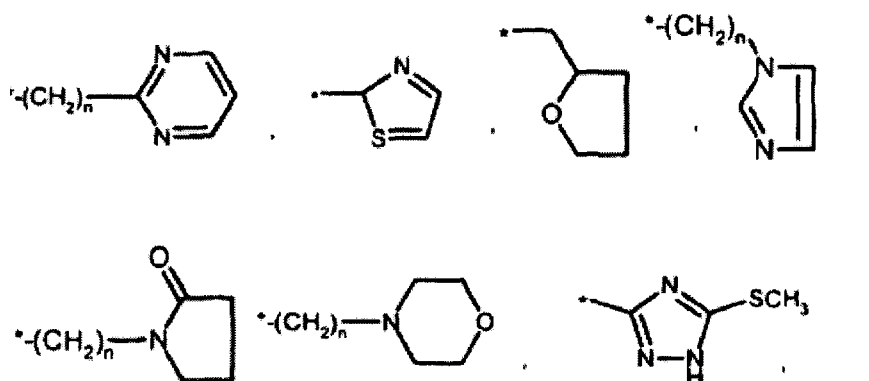
A y B pueden formar en común un grupo

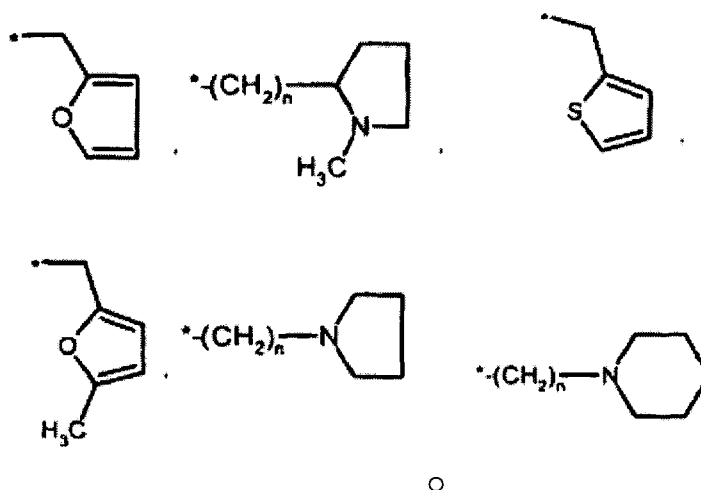


R³ y R⁴ representan, en cada caso independientemente uno de otro, hidrógeno, fenilo, benciloxi, alquilo de C₁-C₁₂, alcoxi de C₁-C₆, alquenoiloxi de C₂-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo de C₁-C₆, dihidroxilo-alquilo de C₁-C₆, heteroarilo, heterociclo-alquilo de C₃-C₁₀, heteroaril-alquilo de C₁-C₃, cicloalquil de C₃-C₆-alquilo de C₁-C₃ eventualmente sustituido con ciano, o representan alquilo de C₁-C₆ eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera con fenilo, piridilo, feniloxi, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilo de C₁-C₆ o con alcoxi de C₁-C₆, pudiendo el propio fenilo estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con halógeno, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o con el grupo -SO₂NR³R⁴,

o representan el grupo -(CH₂)_nNR³R⁴, -CNHNR³R⁴ o -NR³R⁴

o representan

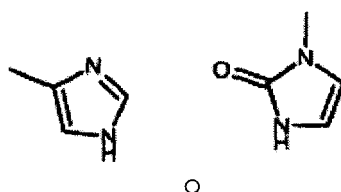




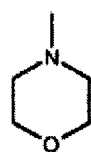
que eventualmente pueden estar sustituidos con alquilo de C_1-C_6 ,

R^5 representa hidroxilo, fenilo, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , benzoxi, alquiltio de C_1-C_6 o alcoxi de C_1-C_6 ,

R^6 representa el grupo



R^7 representa halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo de C_1-C_6 , $-(CH_2)_nOH$, $-NR^3R^4$ o el grupo



R^8 , R^9 y R^{10} representan hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_6 o el grupo $-(CH_2)_n-COOH$, y

n representa 0-6

así como sus diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

Como alquilo se ha de entender en cada caso un radical alquilo lineal o ramificado, tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

Como alcoxi se ha de entender en cada caso un radical alcoxi lineal o ramificado, tal como por ejemplo metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec.-butiloxi, terc.-butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi o hexiloxi.

Como alquiltio se ha de entender en cada caso un radical alquiltio lineal o ramificado, tal como por ejemplo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec.-butiltio, terc.-butiltio, pentiltio, isopentiltio o hexiltio.

ES 2 320 204 T3

Como cicloalquilo se han de entender en general anillos de alquilo monocíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo o ciclododecilo, pero también anillos bicíclicos o anillos tricíclicos, tales como por ejemplo norbornilo, adamantanilo, etc.

5 Como los sistemas anulares, en los cuales pueden estar contenidos en el anillo eventualmente uno o varios dobles enlaces posibles, se han de entender por ejemplo cicloalquenos tales como ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno o ciclohepteno, pudiendo efectuarse la unión tanto al doble enlace como también a los enlaces simples.

10 En el caso de que A y B, R³ y R⁴, X y R², en cada caso independientemente unos de otros, formen en común un anillo de cicloalquilo de C₃-C₁₀, que eventualmente puede estar interrumpido por uno o varios heteroátomos, tales como átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, y/o que puede estar interrumpido en el anillo por uno o varios grupos =C=O, y/o pueden estar contenidos en el anillo eventualmente uno o varios dobles enlaces posibles, también las definiciones mencionadas se han de entender sin embargo dentro de un radical heteroarilo o
15 respectivamente heterocicloalquilo y heterociclo-alqueno.

Como halógeno ha de entenderse en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo.

20 Los sustituyentes alqueno son en cada caso lineales o ramificados, pensándose por ejemplo los siguientes radicales: vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-1-en-3-ilo; etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-en-1-ilo, alilo.

25 Como alquino ha de entenderse en caso un radical alquino lineal o ramificado, que contiene 2-6, de manera preferida 2-4 átomos de C. Por ejemplo, se han de mencionar los siguientes radicales: acetileno, propin-1-ilo, propin-3-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-4-ilo, but-2-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, etc.

30 El radical arilo comprende en cada caso 3-12 átomos de carbono y en cada caso puede estar condensado con benzo. Por ejemplo se han de mencionar: ciclopropeno, ciclopentadieno, fenilo, tropilo, ciclooctadieno, indenilo, naftilo, azuleno, bifenilo, fluoreno, antraceno, etc.

35 El radical heteroarilo comprende en cada caso 3-16 átomos de anillo y puede contener en el anillo, en vez del carbono, uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser mono-, bi- o tricíclico, y adicionalmente puede estar en cada caso condensado con benzo.

Por ejemplo se han de mencionar:

40 tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc. y derivados condensados con benzo de éstos, tales como p.ej. benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y derivados condensados con benzo de éstos, tales como p.ej. quinolilo, isoquinolilo, etc.; o azocinilo, indolizino, purinilo, etc. y derivados condensados con benzo de éstos; o quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, oxepinilo, etc.

45 El heterocicloalquilo representa un anillo alquilo que comprende 3-12 átomos de carbono, que en vez del carbono contiene uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, tales como p.ej. oxígeno, azufre o nitrógeno.

50 Como heterocicloalquilos se han de mencionar p.ej. oxiranilo, oxetanilo, aziridinilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, dioxanilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritiano, quinuclidinilo, etc.

55 El heterocicloalqueno representa un anillo de alquilo que comprende 3-12 átomos de carbono, que en vez del carbono contiene uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, tales como p.ej. oxígeno, azufre o nitrógeno, y que está parcialmente saturado.

Como heterocicloalquenos se han de mencionar p.ej. pirano, tiino, dihidroazet, etc.

60 Si está contenida una función de carácter ácido, como sales son apropiadas las sales fisiológicamente compatibles de bases orgánicas e inorgánicas, tales como por ejemplo las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos bien solubles, así como N-metil-glucamina, dimetilglucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexanodiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroximetil-amino-metano, aminopropanodiol, la base de Sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol.

65 Si está contenida una función de carácter básico, son apropiadas las sales fisiológicamente compatibles de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, etc.

ES 2 320 204 T3

Son especialmente eficaces los siguientes compuestos

5-bromo-N2-[4-(2-dietilamino-etanosulfonil)-fenil]-N4-prop-2-inil-pirimidina-2,4-diamina,

N2-(3-bencenosulfonil-fenil)-5-bromo-N4-prop-2-inil-pirimidina-2,4-diamina,

5-bromo-N2-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-N4-prop-2-inil-pirimidina-2,4-diamina,

4-[5-fluoro-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-5-yodo-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-(5-fluoro-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-etilamino]-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[[5-bromo-4-(1,3-bisacetoxi-2-propiloxi)-2-pirimidinil]amino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

(S)-2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propionamida,

5-bromo-N4-prop-2-inil-N2-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-pirimidina-2,4-diamina,

3-(5-bromo-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

3-(5-bromo-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-butyl-bencenosulfonamida,

2-[3-(5-bromo-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonil]-etanol,

4-(5-bromo-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

4-(5-cloro-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

éster metílico de ácido 2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-butírico,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

2-[5-bromo-2-[3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,3-diol,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

2-[3-[5-bromo-4-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonil]-etanol,

2-[3-[5-bromo-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonil]-etanol,

4-[5-bromo-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-etoxi-1-etoximetil-etoxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

ácido 4-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-butírico,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,

(R)-2-[5-bromo-2-[3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butan-1-ol,

ES 2 320 204 T3

4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 5 4-[5-bromo-4-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 10 éster bencílico de ácido 5-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-pentanoico,
 éster metílico de ácido 6-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-hexanoico,
 4-(5-yodo-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida
 15 4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((1S,2S)-2-hidroxi-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-oxo-tetrahidro-furan-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 20 4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 éster metílico de ácido 4-{3-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propionilamino}-butírico,
 25 ácido 6-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-hexanoico,
 4-(5-bromo-4-ciclohexilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,
 éster metílico de ácido 4-{6-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-hexanoilamino}-butírico,
 30 éster metílico de ácido 6-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-hexanoico,
 4-[5-bromo-4-((1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 35 4-[5-bromo-4-((R)-2-ciclohexil-1-hidroximetil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 (2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-amida de ácido 6-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-hexa-
 noico,
 40 4-[5-bromo-4-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-{4-[(adamantan-1-ilmetil)-amino]-5-bromo-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 45 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 (R)-ácido 2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butírico,
 50 4-(5-bromo-4-ciclohexilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonami-
 da,
 55 4-[5-bromo-4-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,
 (R)-éster 2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butílico de ácido fenil-carbámico,
 (R)-ácido 2-{5-bromo-2-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoíl)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-butírico,
 60 (R)-éster metílico de ácido 2-{5-bromo-2-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoíl)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-
 butírico,
 4-(5-cloro-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,
 65 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-3-metil-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

4-[5-bromo-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 5 éster 4-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexílico de ácido butil-carbámico,
 (R)-2-[5-bromo-2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butan-1-ol,
 (R)-2-{5-bromo-2-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-butan-1-ol,
 10 4-[5-bromo-4-(4-dimetilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(4-dimetilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 15 4-[5-bromo-4-(4-piperidin-1-il-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-hidroxi-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(4-ciclopropilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 20 (R)-2-[5-bromo-2-(3-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butan-1-ol,
 4-{5-bromo-4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 25 4-{5-bromo-4-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-{5-bromo-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-{5-bromo-4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 30 éster metílico de ácido 4-{5-bromo-2-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoíl)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-butírico,
 4-{5-bromo-4-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 35 4-{5-bromo-4-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-3-metil-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-{5-bromo-4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 40 4-[5-bromo-4-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(3-dimetilamino-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 45 (R)-éster -2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butílico de ácido acético,
 4-[5-bromo-4-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,
 (R)-éster 2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butílico de ácido (3,4,5-trimetoxi-
 50 fenil)-carbámico,
 4-(5-bromo-4-cicloheptilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 55 4-[5-bromo-4-(4-oxo-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 (E)-éster metílico de ácido 6-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoíl)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-
 hex-2-en-4-inoico,
 60 4-[5-bromo-4-(1-hidroxi-metil-ciclopentilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[4-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-5-bromo-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 65 4-[5-bromo-4-(4-morfolin-4-il-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(4-morfolin-4-il-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-({5-bromo-4-[(R)-(2-hidroxi-1-metiletil)amino]pirimidin-2-il} amino)bencenosulfonamida,
 5 4-[5-bromo-4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(4-hidroxi-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(1-etil-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 10 4-[5-bromo-4-(3-hidroxi-1-fenil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 (+)-4-[5-bromo-4-(2-metil-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 15 (-)-4-[5-bromo-4-(2-metil-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-{5-bromo-4-[4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfona-
 mida,
 20 4-{5-bromo-4-[4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfona-
 mida,
 (R)-2-[5-bromo-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butan-1-ol,
 25 4-[5-bromo-4-(4-ciclopropilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(4-ciclopropilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(tetrahidro-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 30 éster metílico de ácido 2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-hidroxi-propiónico,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-pirimidin-2-il-bencenosulfona-
 mida,
 35 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-thiazol-2-il-bencenosulfonami-
 da,
 4-[5-bromo-4-(4-hidroxi-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 40 4-{5-bromo-4-[2-(3H-imidazol-4-il)-etilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(1-etil-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 45 4-[5-bromo-4-(1-hidroximetil-1,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(4-metil-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-{5-bromo-4-[(S)-(tetrahidro-furan-3-il)amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 50 4-[5-bromo-4-(ciclohexilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 ácido 3-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propiónico,
 55 éster etílico de ácido 4-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-butírico,
 éster dietílico de ácido {3-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propil}-fosfónico,
 4-{5-bromo-4-[(3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 60 éster dimetílico de ácido {[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fosfónico,
 éster monometílico de ácido {[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fosfónico,
 65 4-{5-bromo-4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-{5-bromo-4-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

- 4-{5-bromo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(4-fluoro-bencilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 5 4-[5-bromo-4-(4-metoxi-bencilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 {3-[5-bromo-2-(4-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propil}-fosfónico,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 10 4-[5-bromo-4-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 N-aliloxi-4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 15 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-hidroxi-pentil)-bencenosulfo-
 namida,
 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-
 bencenosulfonamida,
 20 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfo-
 namida,
 N-benciloxi-4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 25 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-butyl)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclopropilmetil-bencenosulfo-
 30 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-bence-
 nosulfonamida,
 35 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-hidroxi-pentil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-ben-
 cenosulfonamida,
 40 4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-hidroxi-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 45 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-
 bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfo-
 namida,
 50 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-hidroxi-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-bencenosulfonamida,
 55 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-etoxi-bencenosulfonamida,
 N-aliloxi-3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-(5-bromo-4-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,
 60 1,1-dióxido de 7-[(5-bromo-4-{[(R)-2-hidroxi-1-metiletil]-amino}pirimidin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1,2-ben-
 zotiazina,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-2-fenil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 65 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1,2-dimetil-butylamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

- 4-[5-bromo-4-(2-oxo-2-fenil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 5 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-(5-bromo-4-sec-butilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,
 10 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metil-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(3,3-dimetil-2-oxo-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metil-3-fenil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 15 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metil-pent-4-enilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 20 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metil-pentilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(1-metil-2-oxo-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1,3-dimetil-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 25 4-[4-((1R,2R)-2-benciloxi-ciclopentilamino)-5-bromo-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[4-((1S,2S)-2-benciloxi-ciclopentilamino)-5-bromo-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(1-etil-2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 30 4-[5-bromo-4-(1-etil-2-hidroxi-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 35 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxiimino-1-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 40 4-(5-bromo-4-{2-[(E)-metoxiimino]-1-metil-propilamino}-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,
 4-(5-bromo-4-{2-[(E)-terc.-butoxiimino]-1-metil-propilamino}-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,
 ácido [2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1-metil-prop-(E)-ilidenaminooxi]-acético,
 45 4-[5-bromo-4-(2-ciclopropilamino-1-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metoximetil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metoximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 50 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclohexilmetil-2-metil-bencenosulfonamida,
 55 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-fenil-butil)-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3,3-difenil-propil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 60 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-3-imidazol-1-il-propil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 65 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

- 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-heptil-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-octil-bencenosulfonamida,
 5 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-nonil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-decil-2-metil-bencenosulfonamida,
 10 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-furan-2-ilmetil-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,
 15 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bencenosulfonamida,
 20 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-metil-butil)-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-hexil-2-metil-bencenosulfonamida,
 25 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 30 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclopropil-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 35 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-fenetil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metil-bencenosulfonamida,
 40 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,
 45 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,
 50 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-bencenosulfonamida,
 55 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,
 60 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 65 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

- 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,
- 5 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,
- 10 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,
- 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 15 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etil]-bencenosulfonamida,
- 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida,
- 20 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclohexilmetil-2-metil-bencenosulfonamida,
- 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-fenil-butil)-bencenosulfonamida,
- 25 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 30 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,
- 35 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-furan-2-ilmetil-2-metil-bencenosulfonamida,
- 40 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,
- 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida,
- 45 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bencenosulfonamida,
- 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-metil-butil)-bencenosulfonamida,
- 50 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-hexil-2-metil-bencenosulfonamida,
- 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 55 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclopropil-2-metil-bencenosulfonamida,
- 60 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-2-metil-bencenosulfonamida,
- 65 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-fenetil-bencenosulfonamida,
- 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metil-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[2-(4-sulfamoíl-fenil)-etil]-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclohexilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-furan-2-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-metil-butyl)-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-fenetil-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilaminorpirimidin-2-ilamino)-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metilsulfanil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-furan-2-ilmetil-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bencenosulfonamida,
- 3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-metil-butil)-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-fenetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metilsulfanil-1 H-[1,2,4]triazol-3-il)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

fluoruro de 3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,

fluoruro de 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-bencenosulfonilo,

fluoruro de 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,

fluoruro de 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-bencenosulfonilo,

fluoruro de 3-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,

fluoruro de 3-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,

fluoruro de 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,

fluoruro de 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,

ES 2 320 204 T3

fluoruro de 4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclohexilmetil-bencenosulfonamida,
 5 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fenil-butil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfona-
 mida,
 10 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfo-
 namida,
 15 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida,
 20 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bence-
 nosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-metil-butil)-bencenosulfonamida,
 25 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida,
 30 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-fenetil-bencenosulfonamida,
 35 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-bencenosulfona-
 mida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfo-
 40 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonami-
 da,
 45 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfo-
 50 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfona-
 mida,
 55 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfona-
 mida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,
 60 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bence-
 nosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,
 65 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

- 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-bencenosulfonamida,
 5 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metilsulfanil-1 H-[1,2,4]triazol-3-il)-
 bencenosulfonamida,
 10 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclohexilmetil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfona-
 mida,
 15 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfo-
 namida,
 20 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-furan-2-ilmetil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfo-
 namida,
 25 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bence-
 nosulfonamida,
 30 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-metil-butil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-bencenosulfo-
 namida,
 35 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida,
 40 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-fenetil-bencenosulfonamida,
 45 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-bencenosulfona-
 mida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-bencenosulfona-
 mida,
 50 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonami-
 55 da,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,
 60 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfona-
 mida,
 65 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfona-
 mida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida

o

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metilsulfanil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-bencenosulfonamida.

Los compuestos conformes al invento inhiben en lo esencial a cinasas dependientes de ciclinas, en las cuales se basa también su efecto, por ejemplo, contra cánceres tales como tumores sólidos y leucemia, enfermedades autoinmunitarias tales como psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, alopecias y mucositis inducidas por agentes quimioterapéuticos, enfermedades cardiovasculares tales como estenosis, arteriosclerosis y reestenosis, enfermedades infecciosas tales como p.ej. las provocadas por parásitos unicelulares tales como tripanosomas, toxoplasmas o plasmodios, o por hongos, enfermedades nefrológicas tales como p.ej. la glomerulonefritis, enfermedades neurodegenerativas crónicas, tales como la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, demencia por SIDA, y la enfermedad de Alzheimer, enfermedades neurodegenerativas agudas, tales como isquemias del cerebro y neurotraumas, infecciones víricas tales como p.ej. infecciones causadas por citomegalovirus, herpes, hepatitis B y C y enfermedades causadas por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).

El ciclo de división celular de los eucariotas asegura la duplicación del genoma y su distribución sobre las células hijas, al recorrer él una sucesión coordinada y regulada de sucesos. El ciclo celular se subdivide en cuatro fases consecutivas: la fase G1 representa el período de tiempo antes de la replicación del ADN, en el que la célula crece y es receptiva para estímulos externos. En la fase S la célula replica su ADN, y en la fase G2 ella se prepara previamente para la entrada en la mitosis. En la mitosis (fase M) el ADN replicado es separado y se completa la división celular.

Las cinasas dependientes de ciclinas (CDK's), que constituyen una familia de serina/treonina cinasas, cuyos miembros necesitan la fijación de una ciclina (Cyc) como subunidad reguladora para su activación, impulsan a la célula a través del ciclo celular. Diferentes pares de CDK y Cyc son activos en las diferentes fases del ciclo celular. Pares de CDK y Cyc, que son importantes para la función fundamental del ciclo celular, son por ejemplo los de CDK4(6) y CycD, de CDK2 y CycE, de CDK2 y CycA, de CDK1 y CycA y de CDK1 y CycB. Algunos miembros de la familia de enzimas de CDK tienen una función reguladora, al influir ellos sobre la actividad de las CDK's del ciclo celular, que antes se han mencionado, mientras que a otros miembros de la familia de las enzimas de CDK no se les pudo asignar todavía ninguna función determinada. Una de éstas, la CDK5, se distingue por el hecho de que ella posee una subunidad reguladora atípica (p35), que se diferencia de las ciclinas, y su actividad es máxima en el cerebro.

La entrada en el ciclo celular y el paso por el punto de restricción (del inglés Restriction Point), que marca la independencia de una célula con respecto de otras señales de crecimiento para la terminación de la división celular que se ha comenzado, se controlan por medio de la actividad de los complejos de CDK4(6) y CycD y de CDK2 y CycE. El substrato esencial de estos complejos de CDK es la proteína de retinoblastoma (Rb), que es el producto del gen supresor de tumores del retinoblastoma. La Rb es una proteína concomitantemente represora de la transcripción. Junto con otros mecanismos todavía no entendidos ampliamente, la Rb fija y desactiva a factores de transcripción del tipo del E2F, y forma complejos represores de la transcripción con desacetilasas de histonas (HDAC) (Zhang H.S. y colaboradores (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and RbhSWI/SNF [La salida desde las fases G1 y S del ciclo celular es regulada por complejos de represores que contienen HDAC-Rb-hSWI/SNF y RbhSWI/SNF]. Cell 101, 79-89). Por medio de la fosforilación de la Rb mediante las CDK's se ponen en libertad factores de transcripción E2F fijados y ellos conducen a una activación transcripcional de genes, cuyos productos se necesitan para la síntesis de ADN y la progresión a través de la fase S. Adicionalmente la fosforilación de la Rb produce la disolución de los complejos de Rb y HDAC, con lo cual son activados otros genes adicionales. La fosforilación de la Rb por medio de CDK's ha de equipararse con el sobrepasamiento del punto de restricción. Para la progresión a través de la fase S y su terminación es necesaria la actividad de los complejos de CDK2 y CycE y de CDK2 y CycA, p.ej. se desconecta la actividad de los factores de transcripción del tipo de E2F mediante una fosforilación por el complejo de CDK2 y Cyc tan pronto como las células

han entrado en la fase S. Después de una replicación total de los ADN, la CDK1 en el complejo con CycA o CycB regula la entrada y el paso por las fases G2 y M (Fig. 1).

Correspondiendo a la extraordinaria importancia del ciclo de división celular, el paso a través del ciclo está estrictamente regulado y controlado. Las enzimas, que son necesarias por la progresión a lo largo del ciclo, deben de ser activadas en el momento correcto, y también deben ser desconectadas de nuevo tan pronto se haya recorrido la correspondiente fase. Unos correspondientes puntos de control ("Checkpoints") detienen la progresión a través del ciclo celular en el caso de que se detecten daños para los ADN o todavía no esté terminada la replicación de los ADN o la constitución del aparato fusiforme.

La actividad de las CDK's es controlada directamente mediante diferentes mecanismos, tales como síntesis y degradación de las ciclinas, formación de complejos de las CDK's con las correspondientes ciclinas, fosforilación y desfosforilación de radicales de treonina y tirosina reguladores, y la fijación de proteínas inhibidoras naturales. Mientras que la cantidad de proteínas de las CDK's en una célula en proliferación es relativamente constante, la cantidad de las ciclinas individuales oscila con el paso por el ciclo. Así, por ejemplo, la expresión de la CycD durante la fase G1 temprana es estimulada mediante factores de crecimiento, y la expresión de la CycE es inducida después de haberse sobrepasado el punto de restricción por medio de la activación de los factores de transcripción del tipo de E2F. Las ciclinas propiamente dichas son descompuestas mediante una proteólisis mediada por ubiquitina. Unas fosforilaciones activadoras y desactivadoras regulan la actividad de las CDK's, por ejemplo unas cinasas activadoras de las CDK (CAK's) fosforilan a las Thr 160/161 de la CDK1, al contrario de lo cual la familia de las cinasas Wee1/Myt1 desactiva a la CDK1 por fosforilación de Thr14 y de Tyr15. Estas fosforilaciones desactivadoras pueden ser suprimidas de nuevo mediante fosfatasas de cdc25. Es muy importante la regulación de la actividad de los complejos de CDK y Cyc mediante dos familias de proteínas inhibidoras de CDK naturales (CKI's), los productos proteínicos de la familia de genes p21 (p21, p27, p57) y de la familia de genes de p16 (p15, p16, p18, p19). Los miembros de la familia de p21 se fijan a complejos con ciclina de las CDK's 1,2,4,6, pero inhiben solamente a complejos que contienen CDK1 o CDK2. Los miembros de la familia p16 son agentes inhibidores específicos de los complejos con CDK4 y CDK6.

Por encima de esta regulación directa compleja de la actividad de las CDK's se encuentra el plano de la regulación de los puntos de control. Los puntos de control permiten a la célula vigilar el transcurso ordenado de las fases individuales durante el ciclo celular. Los puntos de control más importantes se encuentran junto a la transición desde G1 hacia S y desde G2 hacia M. El punto de control G1 asegura que la célula no comience ninguna síntesis de ADN en el caso de que no haya sido alimentada de un modo correspondiente, interactúe correctamente con otras células o con el sustrato y su ADN esté intacto. El punto de control G2/M asegura la replicación total del ADN y la estructura del huso mitótico antes de que la célula entre en la mitosis. El punto de control G1 es activado por el producto génico del gen supresor de tumores p53. El p53 es activado después de una detección de modificaciones en el metabolismo o de la integridad genómica de la célula, y puede provocar o bien una detención de la progresión del ciclo celular o una apoptosis. En este caso la activación transcripcional de la expresión de la proteína inhibidora de CDK p21 por medio de la p53 desempeña un cometido decisivo. Un segundo ramal del punto de control G1 comprende la activación de las cinasas ATM y Chk1 después de un daño para el ADN por luz UV o por radiación ionizante y finalmente la fosforilación y la subsiguiente descomposición proteolítica de la fosfatasa cdc25A (Mailand N. y colaboradores (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage [Rápida destrucción de la cdc25A humana como respuesta a un daño para los ADN]. Science 288, 1425-1429). De esto resulta una detención del ciclo celular, puesto que no se ha eliminado la fosforilación inhibidora de las CDK's. Después de una activación del punto de control G2/M por un daño para los ADN, ambos mecanismos participan de una manera similar en detener la progresión a través del ciclo celular.

La pérdida de la regulación del ciclo celular y la pérdida de la función de los puntos de control son unas características de células tumorales. El camino de las señales de CDK - Rb es afectado por mutaciones en más de un 90% de las células tumorales humanas. Estas mutaciones, que finalmente conducen a la fosforilación desactivadora de la Rb, incluyen la sobreexpresión de ciclinas D y E mediante una amplificación de los genes o translocaciones cromosomales, mutaciones o deleciones desactivadoras de agentes inhibidores de CDK del tipo de p16, así como un descomposición proteínica aumentada (en p27) o disminuida (en CycD). El segundo grupo de genes, que son afectados por mutaciones en células tumorales, codifica ciertos componentes de los puntos de control. Así, el p53 que es esencial para los puntos de control G1 y G2/M, es el gen mutado con mayor frecuencia en tumores humanos (aproximadamente un 50%). En células tumorales que expresan al p53 sin ninguna mutación, éste es con frecuencia desactivado a causa de una degradación proteínica fuertemente aumentada. De una manera similar son afectados por mutaciones los genes de otras proteínas que son necesarias para la función de los puntos de control, por ejemplo ATM (mutaciones desactivadoras) o fosfatasas cdc25 (sobreexpresión).

Unos datos experimentales convincentes apuntan a que los complejos de CDK2 y Cyc ocupan una posición decisiva durante la progresión de un ciclo celular: (1) Tanto las formas negativas dominantes de la CDK2, tales como la represión transcripcional de la expresión de CDK2 por medio de oligonucleótidos anti-sentido, producen una detención de la progresión del ciclo celular. (2) La desactivación del gen de CycA en ratones es letal. (3) La perturbación de la función del complejo de CDK2 y CycA en células mediante péptidos permeables para células conducía a la apoptosis selectiva para células tumorales (Chen Y.N.P. y colaboradores (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2 antagonists [La aniquilación selectiva de células transformadas por agentes antagonistas de ciclina y de cinasa 2 dependiente de ciclina]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 4325-4329).

Las modificaciones del control del ciclo celular desempeñan un cierto cometido no solamente en los casos de enfermedades de cáncer. El ciclo celular es activado por una serie de virus, tanto por los que se están transformando como los que no se se están transformando, con el fin de hacer posible la reproducción de los virus en la célula anfitriona. La entrada falsa en el ciclo celular de células normalmente post-mitóticas es puesta en conexión con diferentes enfermedades neurodegenerativas. Los mecanismos de la regulación del ciclo celular, sus modificaciones en enfermedades y un gran número de enfoques para el desarrollo de agentes inhibidores de la progresión del ciclo celular y especialmente de las CDK's ya fueron descritas compendiadamente de un modo detallado en varias publicaciones (Sielecki T.M. y colaboradores (2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation [Inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas: dianas útiles en la regulación del ciclo celular]. J. Med. Chem. 43, 1-18; Fry D.W. & Garrett M.D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer [Agentes inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas como agentes terapéuticos para el tratamiento de cánceres]. Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs 2, 40-59; Rosania G.R. & Chang Y.T. (2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors [Dirección hacia dianas de trastornos hiperproliferativos con agentes inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas]. Exp. Opin. Ther. Patents 10, 215-230; Meijer L. y colaboradores (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases [Propiedades y aplicaciones potenciales de agentes inhibidores químicos de cinasas dependientes de ciclinas]. Pharmacol. Ther. 82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A. (2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators [Desarrollo preclínico y clínico de agentes moduladores de cinasas dependientes de ciclinas]. J. Natl. Cancer Inst. 92, 376-387).

Para la utilización de los compuestos conformes al invento como medicamentos, éstos son llevados a la forma de una formulación farmacéutica, la cual junto con la sustancia activa contiene materiales inertes de vehículos farmacéuticos, orgánicos o inorgánicos, apropiados, tales como por ejemplo agua, gelatina, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, poli(alquilenglicoles) etc. Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en una forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas, supositorios, cápsulas, o en una forma líquida, por ejemplo como soluciones, suspensiones o emulsiones. Eventualmente, ellas contienen, además de esto, sustancias auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización y humectantes o emulsionantes, sales para la modificación de la presión osmótica o tampones. Estas formulaciones farmacéuticas son asimismo un objeto del presente invento.

Para la administración por vía parenteral son apropiadas en particular soluciones o suspensiones inyectables, en particular soluciones acuosas de los compuestos activos en un aceite de ricino polihidroxi-etoxilado.

Como sistemas de vehículo se pueden utilizar también sustancias auxiliares activas interfacialmente, tales como sales de los ácidos biliares o fosfolípidos animales o vegetales, pero también mezclas de ellos, así como liposomas y sus componentes.

Para la administración por vía oral son apropiadas en particular tabletas, grageas o cápsulas con talco y/o portadores o fijadores de hidrocarburos, tales como por ejemplo lactosa, almidón de maíz o de patata. La administración puede efectuarse también en una forma líquida tal como por ejemplo como un zumo, al que eventualmente se le ha añadido una sustancia edulcorante.

Las aplicaciones por las vías enteral, parenteral y oral son asimismo un objeto del presente invento.

La dosificación de las sustancias activas puede variar dependiendo de la vía de administración, la edad y el peso del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad que se ha de tratar y de factores similares. La dosis diaria es de 0,5-1.000 mg, de manera preferida de 50-200 mg, pudiendo la dosis ser administrada como una dosis individual que se ha de administrar de una sola vez o subdividida en 2 o más dosis diarias.

Es asimismo un objeto del presente invento la utilización de los compuestos de la fórmula general 1 para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardiovasculares, alopecia y mucositis inducidas por agentes quimioterapéuticos, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas, e infecciones víricas, habiendo de entenderse como cánceres tumores sólidos y leucemia, como enfermedades autoinmunitarias psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, como enfermedades cardiovasculares estenosis, arteriosclerosis y reestenosis, como enfermedades infecciosas enfermedades provocadas por parásitos unicelulares, como enfermedades nefrológicas la glomerulonefritis, como enfermedades neurodegenerativas crónicas la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, demencia por SIDA y la enfermedad de Alzheimer, como enfermedades neurodegenerativas agudas, isquemias del cerebro y neurotraumas, y como infecciones víricas, infecciones causadas por citomegalovirus, herpes, hepatitis B o C y enfermedades causadas por VIH.

Son asimismo objeto del presente invento unos medicamentos destinados al tratamiento de las enfermedades arriba expuestas, que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general I así como medicamentos con sustancias de formulación y de vehículo apropiadas.

Los compuestos de la fórmula general I conformes al invento son, entre otras cosas, sobresalientes agentes inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas, tales como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9, así como la cinasa sintasa de glicógeno (GSK-3 β).

Siempre y cuando que no se describa la preparación de los compuestos de partida, es que éstos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a la de compuestos conocidos o a la de procedimientos aquí descritos. Asimismo es posible llevar a cabo todas las reacciones aquí descritas en reactores paralelos o mediante técnicas de trabajo combinatorias.

Las mezclas de isómeros se pueden separar de acuerdo con métodos usuales, tales como por ejemplo los de cristalización, cromatografía o formación de sales, en los enantiómeros o respectivamente los isómeros E/Z.

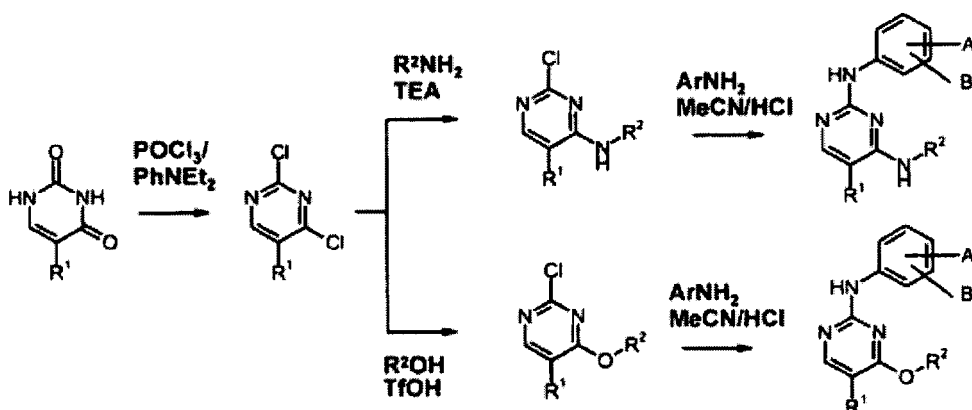
La preparación de las sales se efectúa de un modo usual, mezclando una solución del compuesto de la fórmula I con la cantidad equivalente o con un exceso de una base o de un ácido, que eventualmente se encuentra en forma de una solución, y separando el precipitado o tratando a la solución de un modo usual.

Preparación de los compuestos conformes al invento

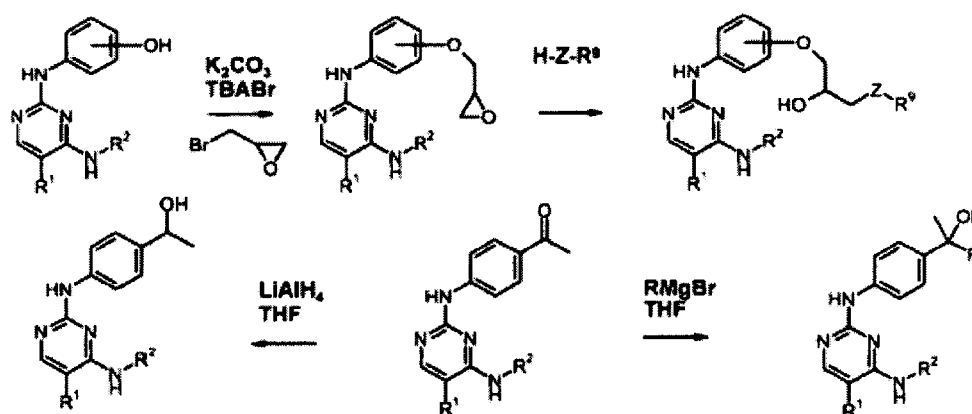
Los siguientes Ejemplos explican la preparación de los compuestos conformes al invento, sin limitar a estos Ejemplos el alcance de los compuestos reivindicados.

Los compuestos conformes al invento de la fórmula general I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas generales de procedimiento:

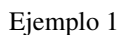
Esquema 1



Esquema 2

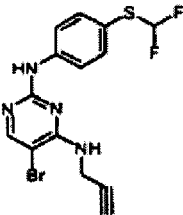


Z = O ó NH



245 mg (1 mmol) de la 2-cloro-4-2-propinilamino-pirimidina se disuelven en 2 ml de acetonitrilo y se añade a esto una suspensión del hidrocloreto de 4-(difluorometilitio)-anilina [preparado a partir de 352 mg (2 mmol) de 4-(difluorometilitio)-anilina, 1 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de HCl acuoso (4 M en dioxano)] a la temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una noche bajo una atmósfera de N₂. Después de un enfriamiento, la mezcla se filtra, la remanente fase sólida se lava con H₂O y se seca. Es de esperar un rendimiento de 328 mg (85%) del producto.

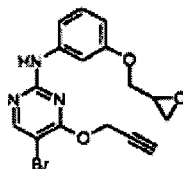
ES 2 320 204 T3

5		6H	8,25 (s, 1H)	Rendimiento
10		2C	7,86 (d, 2H)	85%
15		H	7,51 (d, 2H)	
			7,38	
20		4C	(t, 56,8Hz, 1H)	Punto de
		H	4,18 (m, 2H)	fusión >235°C
			3,16 (sb, 1H)	
			10,24 (sb, 1H)	
25		NH	8,17 (sb, 1H)	

Ejemplo 2

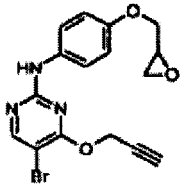
30 *Preparación de 5-bromo-N-(3-oxiranilmetoxi)fenil)-2(2-propiniloxi)-2-pirimidinamina (compuesto 51) y se efectúa de acuerdo con el esquema de procedimiento 2*

35 1,55 g (4,9 mmol) del compuesto 20 se disuelven en 5,5 ml de epibromhidrina. Se añaden a esto 1,38 g de K₂CO₃ y 65 mg de bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 1 hora. Después de haber añadido acetato de etilo, el precipitado resultante se reúne y se recristaliza desde etanol. El rendimiento de producto es de 1,15 g (62%) como un polvo de color blanco.

40		6H	8.45 (s, 1 H)	
45		2CH	7.47 (s, 1H)	
			7.32 (d, 1H)	Rendimiento 62%
			7.20 (t, 1H)	
50			6.40 (d, 1H)	Punto de fusión:
			4.32 (dd, 1H)	173°C
55			3.82 (dd, 1H)	
			3.3-3.4 (m, 1H)	
			2.87 (t, 1 H)	
60			2.72 (dd, 1 H)	
		4CH	5.13 (d, 2H)	
65			3.67 (t, 1 H)	
		NH	9.84 (sb, 1H)	

ES 2 320 204 T3

La sustancia 40 se prepara de una manera análoga a la del Ejemplo 2.

5		6-H	8.36 (s, 1H)	Cromatografía
10		2CH	7.60 (d, 1H)	H/EA 1:3 0,5% TEA
			6.91 (d, 1H)	
15			4.28 (dd, 1 H)	
			3.79 (dd, 1H)	Rendimiento 38%
			3.31 (m, 1H)	
20			2.84 (dd, 1H)	Punto de fusión:
			2.70 (dd, 1 H)	140-141°C
25		4CH	5.07 (d, 12H)	
			3.65 (t, 1 H)	
		NH	9.65 (sb, 1 H)	
30		OH		

Ejemplo 3

Preparación de 1-(4-((5-bromo-4-(2-propiniloxy)pirimidin-2-il)amino)fenoxi)-3-(4-fenilpiperazin-1-il)-2-propanol (compuesto 41)

A una solución de 19 mg (0,05 mM de la sustancia 51 en N,N'-dimetilpropilurea (DMPU) se le añaden 0,2 ml de una solución 0,5 M de 4-fenil-piperazina en DMPU. La mezcla de reacción se mantiene durante 18 horas a una temperatura de 80°C. Después del enfriamiento se añaden a esto 3,5 ml de butil terciario-metil-éter y la fase orgánica se extrae 5 veces con 1,5 ml de H₂O y a continuación se evapora en vacío. El resto remanente se cromatografía en presencia de 1,7 g (15 μM) de Lichrosphere Si60 (gradiente: desde una mezcla de diclorometano y hexano 1:1 hasta DCM y luego mezclas de diclorometano y metanol 99:1 hasta 93:7. Se alcanza un rendimiento de producto de 17 mg (64%).



ES 2 320 204 T3

En un modo de procedimiento análogo se preparan también los siguientes compuestos:

N°	Estructura	N°	Estructura	N°	Estructura
96		97		98	
99		100		101	
102		103		104	
105		106		107	
108		109		110	
111		112		113	
114		115		116	
117		118		119	

ES 2 320 204 T3

Los siguientes compuestos se prepararon en un modo de procedimiento análogo al de los Ejemplos descritos

N°	Estructura	Nombre
28		5-bromo-N2-(4-(2-(diethylamino)ethylsulfonil)-fenil)-N4-2-propinil-2,4-pirimidinadiazina
30		1-(4-[5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil]amino-feniltio)-3-(diethylamino)-2-propanol
32		5-bromo-N2-(3-fenilsulfonilfenil)-N4-2-propinil-2,4-pirimidinadiazina
33		N-[4-[[5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil]amino]-bencenosulfonil]morfolina

ES 2 320 204 T3

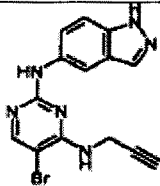
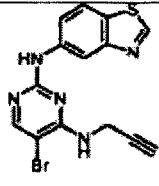
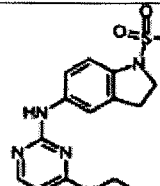
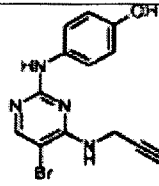
41		1-(4-((5-bromo-4-(2-propeniloxy)- pirimidin-2-il)-amino)fenoxi)-3-(4- fenilpiperazin-1-il)-2-propanol
57		N-[5-bromo-4-((2R)-1-hidroxi-4-metil-2- butilamino)-2-pirimidinil]-indazol-5- amina
58		4-[[5-fluoro-4-((2R)-1-hidroxi-3-metil-2- butilamino)-2-pirimidinil]amino]- bencenosulfonamida
59		4-[[5-yodo-4-((2R)-1-hidroxi-3-metil-2- butilamino)-2-pirimidinil]amino]- bencenosulfonamida
62		4-[[5-fluoro-4-(2-propenilamino)-2- pirimidinil]amino]-bencenosulfonamida
65		4-[[5-etil-4-(2-propenilamino)-2- pirimidinil]amino]-bencenosulfonamida
66		1-[4-[(5-yodo-4-((2R)-1-hidroxi-3- metil-2-butilamino)-2- pirimidinil)amino]fenil]-etanona
68		1-[4-[(5-etil-4-((2R)-1-hidroxi-3- metil-2-butilamino)-2- pirimidinil)amino]fenil]-etanona

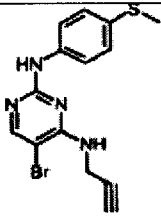
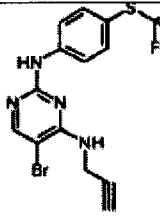
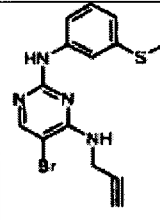
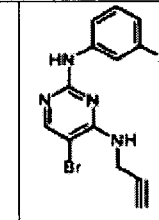
ES 2 320 204 T3

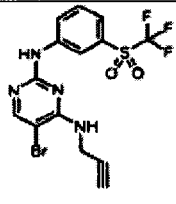
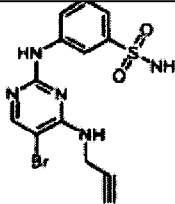
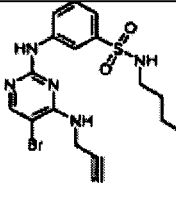
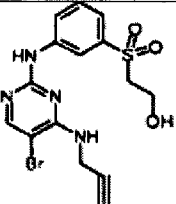
72		4-[[5-bromo-4-(2-(2-oxo-imidazolin-1-il)etilamino)-2-pirimidinil]amino]-bencenosulfonamida
73		4-[[5-bromo-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropiloxi)-2-pirimidinil]amino]-bencenosulfonamida
75		4-[[5-bromo-4-(1,3-bisacetoxi-2-propiloxi)-2-pirimidinil]amino]-bencenosulfonamida
76		4-[[5-bromo-4-(1,3-dihidroxi-2-propiloxi)-2-pirimidinil]amino]-bencenosulfonamida
79		N-((5-bromo-2-(4-sulfamoílfenil)amino)pirimidin-4-il)-amida de L-alaninamida
83		1-[4-[(5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil)amino]-fenil]-etanol

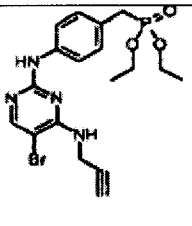
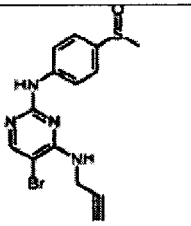
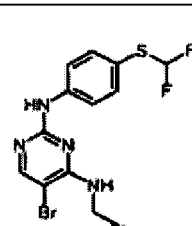
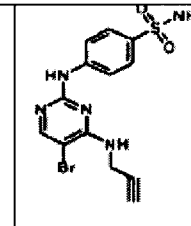
Los siguientes compuestos se prepararon análogamente a los procedimientos de síntesis descritos, según el Esquema 1 ó 2.

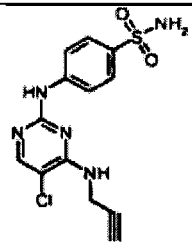
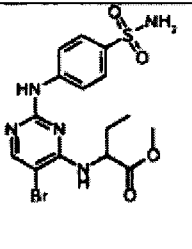
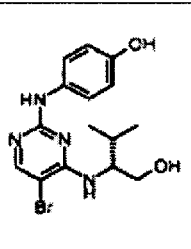
Todos los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) se miden en el disolvente indicado o en DMSO (dimetil-sulfóxido).

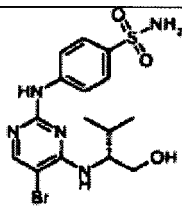
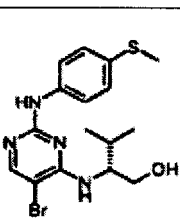
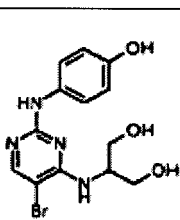
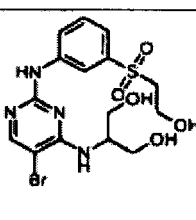
				
Ejemplo N°	37	38	39	5
6-H	8.34 (s,1H)	8.39 (s,1H)	8.30 (s,1H)	8.00 (s,1H)
2CH	12.88 (sb,1H)	9.28 (s,1H)	7.74 (s,1H)	7.52 (d,2H)
	8.07 (s,1H)	8.79 (s,1H)	7.44 (d,1H)	6.65 (d,2H)
	7.93 (s,1H)	7.70 (d,1H)	7.22 (d,1H)	
	7.41 (d,1H)	8.04 (d,1H)	3.98 (t,2H)	
	7.56		3.13 (t,2H)	
4CH	(dd,1H)	4.19 (d,2H)	2.99 (s,3H)	4.09 (d,2H)
		3.22 (sb,1H)	4.16 (d,2H)	3.09 (s,1H)
NH	4.15 (dd,2H)	10.43(sb,1H)	3.28 (sb,1H)	9.00 (s,1H)
	3.18 (t,1H)	8.45 (sb,1H)	10.6(1H)	8.96 (s,1H)
	9.30 (sb,1H)		8.75 (1H)	7.31 (t,1H)
	7.39 (tb,1H)			
Croma- togra- fía	EA + 0.5% de TEA	-	Cristalizado MeOH	-
Rendi- miento	10%	36%	73%	20%
P.f.	231°C	>235°C	237°C	157°C

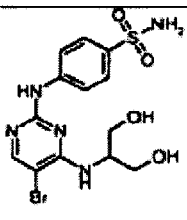
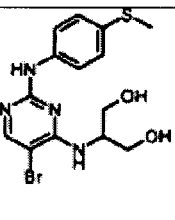
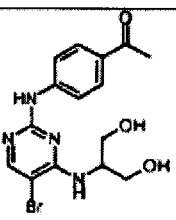
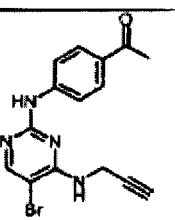
				
Ejemplo N°	16	24	26	35
6-H	8.80 (s,1H)	8.30 (s,1H)	8.18 (s,1H)	8.14 (s,1H)
2CH	7.67 (d,2H)	7.94 (d,2H)	7.67 (s,1H)	8.28 (s,1H)
	7.27 (d,2H)	7.63 (d,2H)	7.54 (d,1H)	7.98 (d,1H)
	2.47 (s,3H)		7.24 (t,1H)	7.41 (t,1H)
4CH	4.17 (dd,2H)	4.17 (dd,2H)	6.92 (d,1H)	7.25 (d,1H)
	3.75 (t,1H)	3.18 (t,1H)	4.20 (dd,2H)	4.14 (dd,2H)
NH	10.55 (sb,1H)	10.45 (sb,1H)	3.12 (sb,1H)	3.04 (sb,1H)
	8.68 (sb,1H)	8.22 (sb,1H)	9.78 (sb,1H)	9.58 (sb,1H)
			7.95 (sb,1H)	7.46 (sb,1H)
Crom.	—	—	—	—
Rendi- miento	94%	86%	73%	69%
P.f.	232-234°C	160°C	194°C	143°C

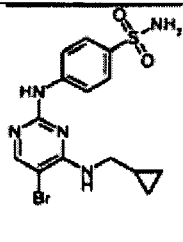
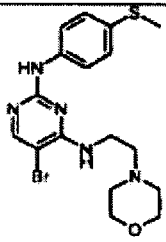
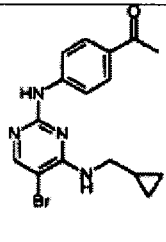
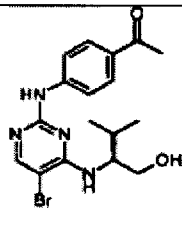
				
Ejemplo N°	27	36	34	21
6-H	8.18 (s,1H)	8.26 (s,1H)	8.25 (s,1H)	8.17 (s,1H)
2CH	8.73 (s,1H)	8.12 (s,1H)	8.16 (s,1H)	8.74 (s,1H)
	7.62 (d,1H)	7.35-	7.43 (d,1H)	7.43 (d,1H)
	7.72 (t,1H)	7.55(m,3H)	7.52 (t,1H)	7.52 (t,1H)
	8.31 (d,1H)	8.06 (d,1H)	8.01 (d,1H)	8.08 (d,1H)
			2.78 (m,2H)	3.43 (t,2H)
			1.35 (mc,2H)	3.70 (t,2H)
			1.24 (mc,2H)	
			0.80 (t,3H)	
4CH	4.18 (dd,2H)		4.21 (d,2H)	4.20 (dd,2H)
	3.06 (t,1H)	4.21 (d,2H)	3.09 (sb,1H)	3.08 (t,1H)
NH	10.02 (s,1H)	3.09 (sb,1H)	10.3 (sb,1H)	9.79 (s,1H)
	7.49 (sb,1H)	9.68 (sb,1H)	8.13 (sb,1H)	7.55 (tb,1H)
OH		7.30 (sb,2H)		4.90 (sb,1H)
Crom.	-	Crist. EtOH	-	-
Rendi-Miento	69%	64%	87%	59%
P.f.	144 °C	219 °C	220 °C	192.5-193.5 °C

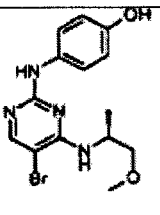
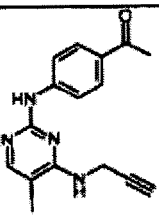
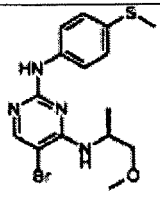
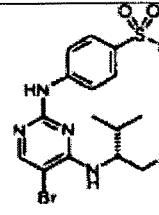
				
Ejemplo N°	31	25	23	11
6-H	8.25 (s,1H)	8.14 (s,1H)	8.25 (s,1H)	8.29 (s,1H)
2CH	7.65 (d,2H)	8.01 (d,2H)	7.86 (d,2H)	7.95 (d,2H)
	7.24 (d,2H)	7.56 (d,2H)	7.51 (d,2H)	7.78 (d,2H)
	3.19	2.70 (s,3H)	7.38	
	(d,21.3Hz,2H)		(t,56.8Hz,1H)	
4CH	3.95			
	(mc,4H)	4.15 (dd,2H)	4.18 (m,2H)	4.19 (d,2H)
	1.20 (t,6H)	3.14 (t,1H)	3.16 (sb,1H)	3.18 (sb,1H)
NH		9.69 (sb,1H)	10.24 (sb,1H)	10.40
	4.17 (sb,2H)	7.55 (tb,1H)	8.17 (sb,1H)	(sb,1H)
	3.15 (sb,1H)			8.24 (sb,1H)
	10.19			7.15 (sb,2H)
	(sb,1H)			
	8.34(sb,1H)			
Crom.	EA crist.	DCM/MeOH	-	Crist.
Rendi-	H/DIPE	95:5		DIPE/EtOH
miento	23%	25%	85%	17%
P.f.	198°C	217-218°C	>235°C	>235°C

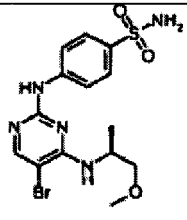
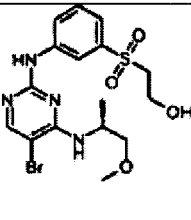
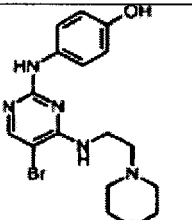
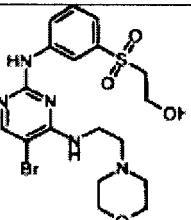
			
Ejemplo N°	44	45	4
6-H	8.34 (s,1H)	8.34 (s,1H)	8.23 n(sb,1H)
2CH	7.93 (d,2H) 7.79 (d,2H)	7.74 (mc,4H)	7.39 (d,2H) 6.79 (d,2H)
4CH	4.20 (sb,2H) 3.31 (sb,1H)	4.55 (q,1H) 1.98 (dq,2H) 0.94 (t,3H)	3.52-3.71 (2H) 3.97 (mc,1H) 1.96 (mc,1H)
NH	11.03 (sb,1H) 9.04 (sb,1H) 7.34 (sb,2H)	3.61 (s,3H) 10.60 (s,1H) 7.97 (d,1H) 7.31 (db,2H)	0.91 (d,3H) 0.85 (d,3H) 10.35 (sb,1H) 7.76 (sb,1H)
Crom. Rendimiento	Crist. EtOH 27%	Crist. EtOH 48%	- 52%
P.f.	252 °C	235 °C	242-243 °C

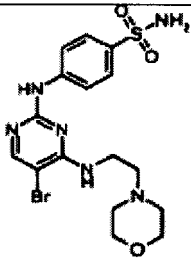
				
Ejemplo N°	10	15	3	19
6-H	8.27 (s,1H)	8.17 (s,1H)	7.97 (s,1H)	8.20-8.35
2H	7.80 (mc,4H)	7.60 (d,2H) 7.24 (d,2H) 2.44 (s,3H)	7.44 (d,2H) 6.67 (d,2H)	(2H) 7.90 (sb,1H) 7.50-7.64 (2H) 3.46 (t,2H) 3.70 (t,2H)
4CH	3.66 (mc,2H) n.obs.	3.5-3.7 (2H) 40.1 (mc,1H) 1.98 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.90 (d,3H) 9.95 (sb,1H) 6.96 (sb,1H) aprox. 4, muy ancha	3.50-3.65 (4H) 4.12 (mc,1H)	3-56-3.66 (4H) 4.28 (mc,1H)
NH	2.04 (mc,1H)			
OH	0.97 (d,3H) 0.94 (d,3H) 10.40 (sb,1H) 7.18 (sb,2H) n. obs.		8.98 (sb,1H) 5.97 (db,1H) 8.90 (sb,1H) 4.80 (tb,2H)	HH y OH son muy anchas
Crom.	-	-	-	Cristaliza
Rendi- miento	43%	27%	76%	Agua 52%
P.f.	252-253°C	192-193°C	257-258°C	209-210°C

				
Ejemplo N°	9	14	55	50
6-H	8.30 (s,1H)	8.30 (s,1H)	8.11 (s,1H)	8.17 (s,1H)
2H	7.82	7.55 (d,2H)	7.87 (s,4H)	7.95 (d,2H)
	(mc,4H)	7.30 (d,2H)	2.50 (s)	7.86 (d,2H)
		2.48 (s,3H)		2.50 (s)
4CH		3.54-3.68	4.19 (mc,1H)	4.17 (dd,2H)
	3.63	(4H)	3.61 (mc,4H)	3.13 (t,1H)
	(mc,4H)	4.24 (mc,1H)		
NH	4.24	10.63 (sb,1H)	9.73 (s,1H)	9.81 (s,1H)
	(mc,1H)	7.60 (sb,1H)	6.20 (s,1H)	7.58 (t,1H)
OH	10.59 (b,1H)	4.4 (b)	4.88 (t,2H)	
	7.2 (sb)			
	6.1 (sb)			
Crom.	Cristaliza	-	Cristaliza	-
Rendi-	MeOH		MeOH/DIPE	
miento	24%	91%	27%	56%
P.f.	247-248°C	233-234°C	228-229°C	241°C

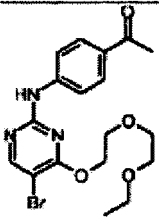
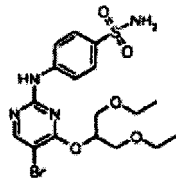
				
Ejemplo N°	46	13	52	53
6-H	8.07s, 1H)	8.00 (s, 1H)	8.09 (s, 1H)	8.11 (s, 1H)
2H	7.91 (d, 2H) 7.69 (d, 2H)	7.68 (d, 2H) 7.18 (d, 2H)	7.88 (s, 4H)	7.86 (s, 4H) no obs.
4CH	3.30 (t, 2H) n.obs.(mc, 1 H) 0.45 (mc, 2H)	2.44 (s, 3H) 3.54 (q, 2H) 2.53 (t, 2H) 2.40-2.45 (4H) 3.58 (t, 4H)	3.32 (t, 2H) 1.20 (mc, 1H) 0.44 (mc, 2H) 0.30 (mc, 2H)	3.62 (mc, 2H) 4.06 (mc, 1H) 2.02 (mc, 1H) 0.97 (d, 3H) 0.92 (d, 3H)
NH	0.30 (mc, 2H)	9.20 (sb, 1H) 6.81 (tb, 1H)	9.70 (s, 1H) 7.21 (t, 1H)	9.70 (s, 1H) 6.24 (d, 1H) 4.80 (sb, 1H)
OH	9.94 (s, 1H) 7.21 (t, 1H) 7.18 (s, 2H)			
Crom.	H/EA 1:2	-	-	H/EA 1:2
Rendi- miento	20%	28%	53%	9%
P.f.	256°C	185-186°C	183°C	170°C

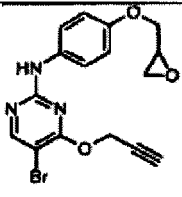
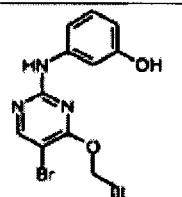
				
Ejemplo N°	1	54	12	60
6-H	7.96 (s,1H)	8.22 (s,1H)	8.03 (s,1H)	8.10 (s,1H)
2H	7.43 (d,2H) 6.67 (d,2H)	7.93 (d,2H) 7.85 (d,2H)	7.68 (d,2H) 7.19 (d,2H) 2.43 (s,3H)	7.92 (d,2H) 7.66 (d,2H) no obs. 2.74 (t,2H)
4CH	1.20 (d,3H) 4.38 (mc,1H) 3.37 (dd,1H) 3.48 (dd,1H)	4.26 (d,2H) 3.12 (sb,1H)	1.20 (d,3H) 4.42 (mc,1H) 3.37 (dd,1H) 3.50 (dd,1H)	3.61 (mc,2H) 4.04 (mc,1H) 2.01 (mc,1H) 0.94 (d,3H)
NH	3.28 (s,3H) 8.92 (sb,1H) 8.81 (sb,1H)	9.78 (s,1H)	3.34 (s,3H) 9.26 (s,1H)	0.91 (d,3H) 9.72 (s,1H) 7.65 (s,1H)
OH	6.20 (tb,1H)	7.21 (t,1H)	6.42 (d,1H)	6.27 (d,1H) 4.80 (sb,1H) 4.70 (sb,1H)
Crom. Rendimiento	Cristaliza EA 64%	Cristaliza DIPE/MeOH 52%	Cristaliza EA 36%	
P.f.	165.5-166°C	210°C	91°C	150-151°C

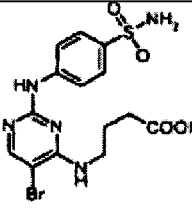
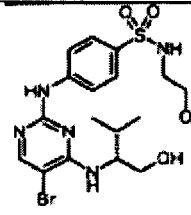
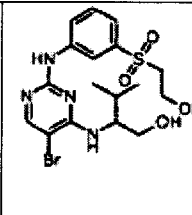
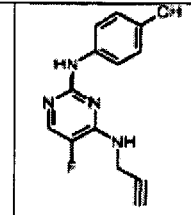
				
Ejemplo N°	7	17	2	18
6-H	8.32 (s,1H)	8.08 (s,1H)	7.95 (s,1H)	8.32 (s,1H)
4CH	1.22 (d,3H)	1.21 (d,3H)	3.50 (q,2H)	3.10 (m,2H)
	4.46 (mc,1H)	4.53 (mc,1H)	2.50 (t,2H)	3.52 (m,4H)
	3.40 (dd,1H)	3.41 (dd,1H)	2.40 (t,4H)	3.77-3.97 (6H)
2CH	3.57 (dd,1H)	3.51 (dd,1H)	3.59 (t,4H)	
	3.28 (s,3H)	3.27 (s,3H)		
	7.80 (s,4H)	8.53 (s,1H)	7.45 (d,2H)	8.40 (s,1H)
		7.40 (d,1H)	6.66 (d,2H)	7.55-7.70 (2H)
		7.50 (t,1H)		7.85 (d,1H)
		7.86 (d,1H)		3.48 (m,2H)
NH		3.40 (t,2H)		3.70 (m,2H)
		3.68 (t,2H)		
		9.65 (sb,1H)	8.94 (sb,1H)	
	10.79 (sb,1H)	6.47 (db,1H)	8.79 (sb,1H)	
		4.84 (tb,1H)	6.70 (tb,1H)	11.16 (sb,1H)
OH	7.84 (db,1H)			10.60 (sb,1H)
	7.31 (sb,2H)			8.20 (sb,1H)
Crom.	-	-	-	Cristal.
Rendi-miento	25%	10%	62%	MeOH 50%
P.f.	247°C desc.	201-202°C	227.5-228.5°C	245°C desc.

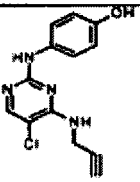
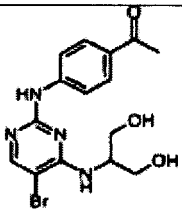
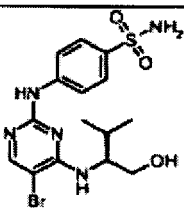
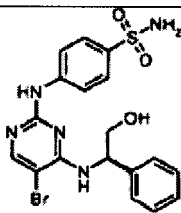
	
Ejemplo N°	8 (D₂O)
6-H	8.14 (s,1H)
4CH	3.06 (sb,2H)
	3.39 (t,4H)
	3.71 (sb,2H)
	3.85 (sb,2H)
	3.94 (t,2H)
2CH	8.00 (d,2H)
	7.72 (d,2H)
NH	
OH	
Crom.	Crist. Agua
Rendi- miento	25%
P.f.	>275°C

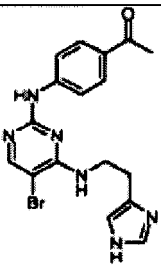
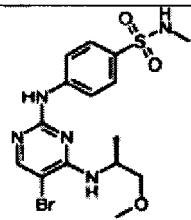
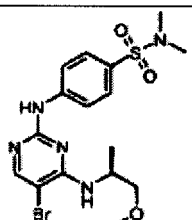
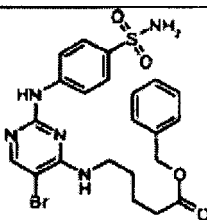
42

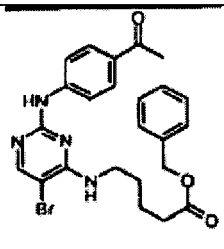
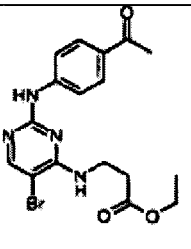
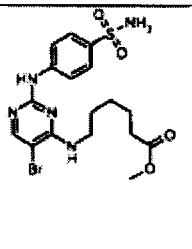
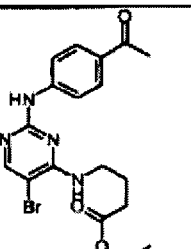
		
Ejemplo N°	86	77
5-H	8.47 (s,1H)	8.48 (s,1H)
2CH	4.07 (mc,2H) 3.81 (mc,2H) 3.60 (mc,2H)	5.52 (m,1H) 3.68 (d,4H) 3.48 (mc,4H)
4CH	3.48 (mc,2H) 3.41 (t,2H) 1.07 (t,3H)	1.09 (t,6H) 7.84 (d,2H)
2NH	7.84 (d,2H) 7.91 (d,2H) 10.18 (s,1H)	7.74 (d,2H) 8.05 (vb) 3.40 (vb)
Crom.	-	-
Rendi- miento	2%	74%
P.f.	85°C	132°C

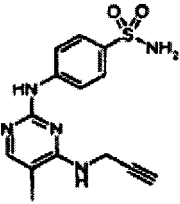
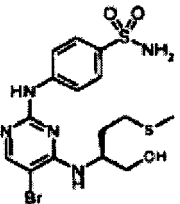
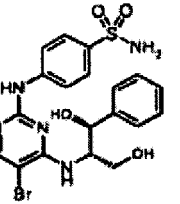
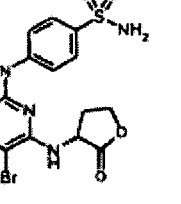
		
Ejemplo N°	40	20
6-H	8.36 (s,1H)	8.40 (s,1H)
2CH	7.60 (d,1H)	7.23 (s,1H)
	6.91 (d,1H)	6.42 (d,1H)
	4.28 (dd,1H)	7.06 (t,1H)
	3.79 (dd,1H)	7.18 (d,1H)
	3.31 (m,1H)	
	2.84 (dd,1H)	
	2.70 (dd,1H)	
4CH	5.07 (d,12H)	5.12 (d,2H)
	3.65 (t,1H)	3.60 (sb,1H)
NH	9.65 (sb,1H)	9.60 (sb,1H)
OH		9.21 (sb,1H)
Crom.	H/EA 1:3	Crist. DIPE
Rendi-	0.5% TEA	35%
miento	38%	
P.f.	140-141 °C	174 °C

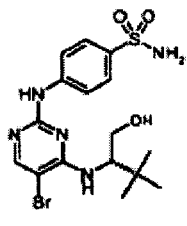
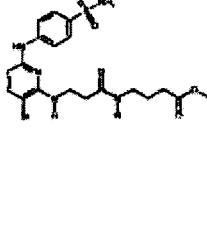
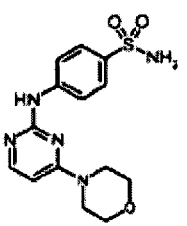
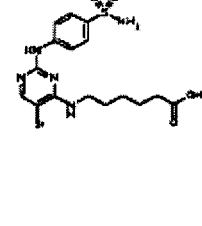
				
Ejemplo N°	49	48	29	42
6-H	8.14 (s,1H)	8.10 (s,1H)	8.09 (s,1H)	7.87 (d,3.4,1H)
2H	7.88 (d,2H)	7.92 (d,2H)	8.50 (s,1H)	7.51 (d,2H)
	7.69 (d,2H)	7.66 (d,2H)	7.86 (d,1H)	6.66 (d,2H)
		not. obs.	7.50 (t,1H)	
4H	3.41 (q,2H)	2.74 (t,2H)	7.40 (d,1H)	
	2.20 (t,2H)	3.61 (mc,2H)	3.40 (t,2H)	4.13 (dd,2H)
	1.81 (q,2H)	4.04 (mc,1H)	3.52-3.73 (4H)	3.08 (t,1H)
		2.01 (mc,1H)	4.09 (mc,1H)	
		0.94 (d,3H)	1.98 (mc,1H)	
		0.91 (d,3H)	0.97 (d,3H)	
NH	9.64 (s,1H)	9.72 (s,1H)	0.89 (d,3H)	8.76 (s,1H)
	7.64 (t,1H)	7.65 (s,1H)	9.68 (s,1H)	7.74 (tb,1H)
OH	3.5 (vb)	6.27 (d,1H)	6.17 (d,1H)	8.88 (s,1H)
		4.80 (sb,1H)	4.74 (t,1H)	
		4.70 (sb,1H)	4.93 (t,1H)	
Crom.	-	Crist.	DCM/EA 2:1	H/EA 1:2
Rendi-	9%	MeOH/DIPE	26%	29%
miento		16%		
P.f.	262°C	150-151°C		163°C

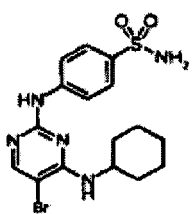
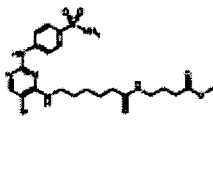
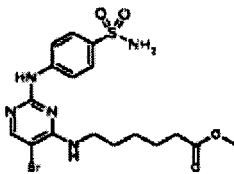
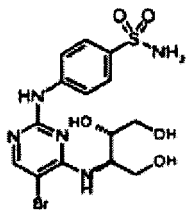
				
Ejemplo N°	43	55	89	88
6-H 2H	7.93 (s,1H) 7.52 (d,2H) 6.68 (d,2H)	8.11 (s,1H) 7.87 (s,4H) 2.50 (s)	8.36 (s,1H) 7.7-7.8 (5H)	8.29 (s,1H) 7.73 (d,2H) 7.57 (d,2H)
4H	3.09 (s,1H) 4.14 (d,2H)	4.19 (mc,1H) 3.61 (mc,4H)	3.66 (mc,2H) 4.04 (m,1H) 1.99 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.89 (d,3H)	3.7-3.9 (2H) 5.19 (m,1H) 7.2-7.4 (5H)
NH	8.98 (sb,2H) 7.50 (s,1H)	9.73 (s,1H) 6.20 (s,1H)	11.11 (sb,1H)	10.50 (s,1H)
OH		4.88 (t,2H)	7.34 (sb,2H) n. obs.	5.029 (vb)
Crom.	H/EA 1:2	Crist.	-	-
Rendi- miento	35%	MeOH/DIPE 27%	74%	27%
P.f.	168°C	228°C	248°C desc.	159°C desc.

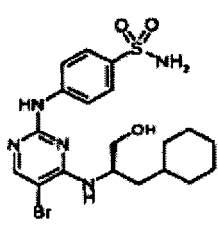
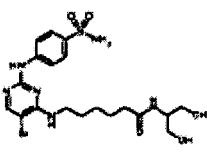
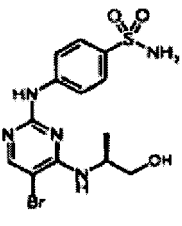
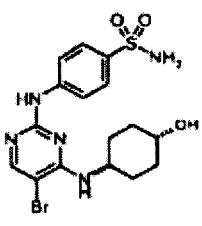
				
Ejemplo N°	87	92	91	96
6-H	8.09 (s,1H)	8.10 (s,1H)	8.09 (s,1H)	8.06 (s,1H)
2H	7.90 (d,2H)	7.91 (d,2H)	7.98 (d,2H)	7.88 (d,2H)
	7.82 (d,2H)	7.63 (d,2H)	7.61 (d,2H)	7.69 (d,2H)
	not. obs	2.39 (d,3H)	2.54 (s,6H)	
4H	3.69 (td,2H)	1.21 (d,3H)	1.20 (d,3H)	3.41 (m,2H)
	2.84 (t,2H)	4.45 (mc,1H)	4.46 (mc,1H)	1.62 (m,4H)
	7.60 (s,1H)	3.38 (dd,1H)	3.47 (dd,1H)	2.41 (m,2H)
	6.86 (s,1H)	3.51 (dd,1H)	3.51 (dd,1H)	5.07 (s,2H)
			3.38 (s,3H)	
NH	7.34 (tb,1H)	9.73 (sb,1H)	9.81 (sb,1H)	7.32 (s,5H)
	9.72 (s,1H)	7.20 (q,1H)	6.58 (db,1H)	9.64 (s,1H)
OH	11.91 (sb,1H)	6.57 (d,1H)		7.16 (sb,2H)
Crom.	-	H hasta	H hasta	-
Rendi-	16%	H/EA 1:1	H/EA 1:1	33%
miento		21%	7%	
P.f.	210°C	167-168°C	105°C	202°C

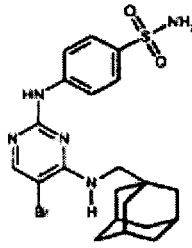
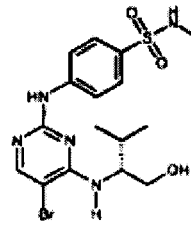
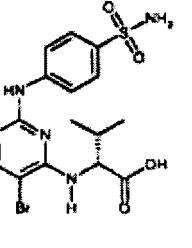
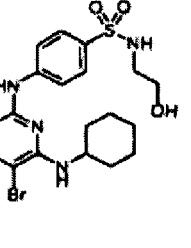
				
Ejemplo N°	97	98	90	85
6-H	8.07 (s,1H)	8.10 (s,1H)		8.30 (s,1H)
2H	7.87 (s,4H)	7.86 (mc,4H)		7.95 (d,2H)
	2.50 (s,3H)	n. obs.		7.69 (d,2H)
4H	3.41 (m,2H)	3.68 (t,2H)		2.48 (s,3H)
	1.61 (m,4H)	2.68 (t,2H)		3.50 (q,2H)
	2.41 (m,2H)	4.08 (q,2H)		1.87 (m,2H)
	5.07 (s,2H)	1.17 (t,3H)		2.38 (t,2H)
NH	7.32 (s,5H)	9.74 (s,1H)		4.03 (q,2H)
	9.70 (s,1H)	7.18 (t,1H)		1.13 (t,3H)
	7.19 (t,1H)			10.86 (s,1H)
				8.28 (sb,2H)
Crom.	—	—		—
Rendi-	23%	32%		53%
miento				
P.f.	152 °C	172 °C		184 °C

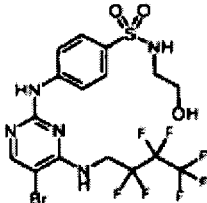
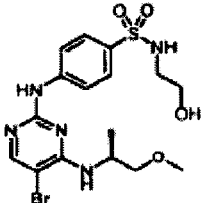
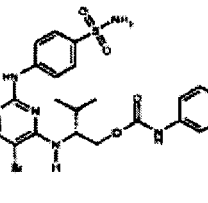
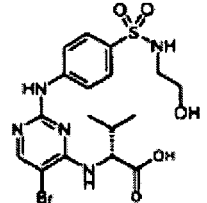
				
Ejemplo N°	63	94	93	80
	9.73 (s,1H) 8.25 (s,1H) 7.95 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.21 (s,3H) 4.12 (s,2H) 3.12 (s,1H)	10.91 (s,1H) 8.34 (s,1H) 7.80 (s,4H) 7.30 (s,2H) 4.35 (m,1H) 3.58 (m,2H) 2.47 (m,2H) 2.03 (s,3H) 1.91 (m,2H)	10.80 (s,1H) 8.30 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.30 (m,8H) 4.95 (d,1H) 4.38 (m,1H) 3.59 (d,1H)	10.88 (s,1H) 8.40 (s,1H) 8.29 (m,1H) 7.79 (s,4H) 7.31 (s,2H) 4.75 (dd,1H) 3.65 (m,1H) 3.49 (m,1H) 2.10 (m,2H)
Rendi- miento	61%	24%	70%	51%
P.f.	220	168	243	
Masa	428 (EI)	462 (ES)	494 (ES)	427 (EI)

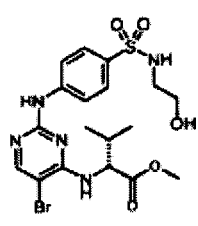
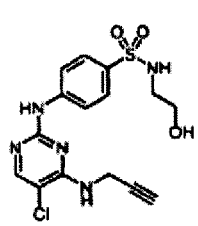
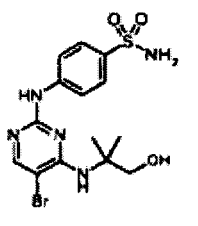
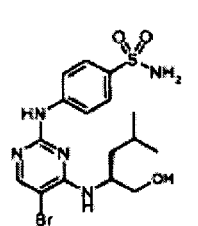
				
Ejemplo N°	120	121	122	123
	9.65 (s,1H) 8.12 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.06 (d,1H) 4.71 (t,1H) 4.18 (m,1H) 3.67 (t,1H) 0.95 (s,9H)	9.68 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.93 (t,1H) 7.90 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.15 (s,2H) 7.07 (t,1H) 3.65 (m,2H) 3.56 (s,3H) 3.07 (q,2H) 2.45 (t,2H) 2.30 (t,2H) 1.65 (p,2H)	11.30 (s,1H) 8.11 (d,1H) 7.85 (d,2H) 7.72 (d,2H) 7.31 (s,2H) 6.71 (d,1H) 3.85 (m,8H)	10.79 (s,1H) 8.35 (s,1H) 8.25 (s,1H) 7.80 (s,4H) 7.30 (s,2H) 3.41 (m,2H) 2.22 (t,2H) 1.60 (m,4H) 1.30 (m,2H)
Rendimiento	49%	24%	80%	73%
P.f.				252
Masa	445 (EI)	516 (EI)	334 (EI)	459 (EI)

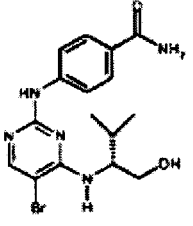
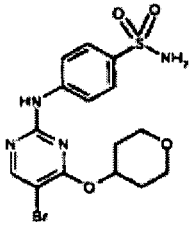
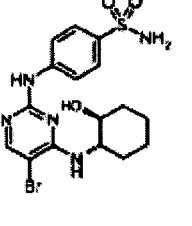
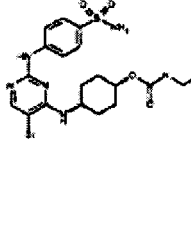
				
Ejemplo N°	95	124	125	126
	11.19 (s,1H) 8.37 (s,1H) 8.11 (d,1H) 7.80 (s,4H) 7.31 (s,2H) 3.91 (m,1H) 1.89 (m,4H) 1.67 (m,1H) 1.55 (m,2H) 1.34 (m,2H) 1.15 (m,1H)	9.62 (s,1H) 8.04 (s,1H) 7.88 (m,3H) 7.66 (d,2H) 7.13 (s,3H) 3.58 (s,3H) 3.40 (m,2H) 3.05 (m,2H) 2.25 (m,2H) 2.05 (m,2H) 1.60 (m,5H) 1.32 (m,3H)	9.62 (s,1H) 8.04 (s,1H) 7.86 (d,2H) 7.66 (d,2H) 7.12 (s,3H) 3.58 (s,3H) 3.40 (m,2H) 2.30 (t,2H) 1.60 (m,4H) 1.32 (m,2H)	10.91 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.83 (d,2H) 7.77 (d,2H) 7.28 (s,2H) 7.04 (d,1H) 6.40 (br,3H) 4.35 (m,1H) 3.87 (m,1H) 3.60 (d,2H) 3.41 (dd,1H) 3.28 (dd,1H)
Rendi- miento	29%	25%	27%	46%
P.f.	255		218	
Masa	425 (EI)	557 (ES)	471 (EI)	449 (EI)

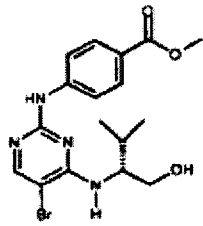
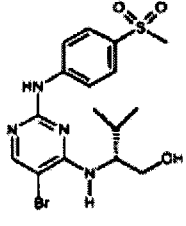
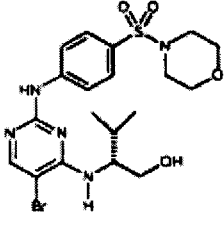
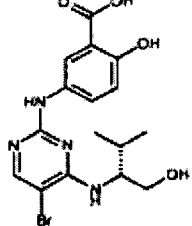
				
Ejemplo N°	127	128	129	130
	9.96 (s,1H) 8.12 (s,1H) 7.85 (d,2H) 7.69 (d,2H) 7.20 (s,2H) 6.78 (d,1H) 4.35 (m,1H) 3.48 (m,2H) 1.65 (m,7H) 1.10 (m,6H)	9.60 (s,1H) 8.05 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.69 (d,2H) 7.42 (d,1H) 7.16 (m,3H) 4.57 (t,2H) 3.70 (m,1H) 3.4 (m,5H) 2.10 (t,2H) 1.55 (m,4H) 1.30 (m,2H)	9.67 (s,1H) 8.07 (s,1H) 7.87 (d,2H) 7.75 (d,2H) 7.13 (s,2H) 6.40 (d,1H) 4.91 (br,1H) 4.23 (m,1H) 3.52 (m,2H) 1.21 (d,3H)	9.65 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.87 (d,2H) 7.64 (d,2H) 7.14 (s,2H) 6.53 (d,1H) 4.62 (d,1H) 3.90 (br,1H) 3.40 (br,1H) 1.88 (m,4H) 1.50 (m,2H) 1.30 (m,2H)
Rendi- miento	18%	94%	61%	58%
P.f.	220		259	262
Masa	485 (EI)	531 (ES)	403 (EI)	443 (EI)

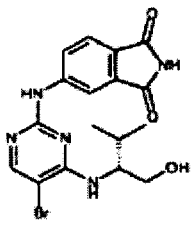
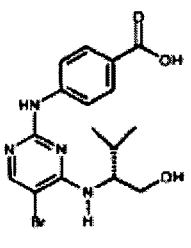
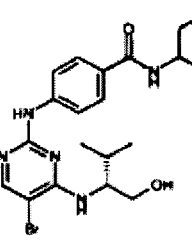
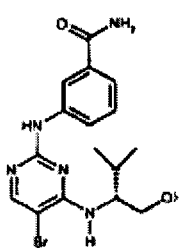
				
Ejemplo N°	131	132	133	134
	9.62 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.23 (s,2H) 6.75 (t,1H) 3.22 (d,2H) 1.95 (s,3H) 1.60 (m,12H)	9.70 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.60 (d,2H) 7.21 (q,1H) 5.25 (d,1H) 4.77 (t,1H) 4.02 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.39 (d,3H) 2.02 (m,1H) 0.95 (dd,6H)	9.69 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.66 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.52 (d,1H) 4.35 (dd,1H) 2.29 (m,1H) 1.07 (d,3H) 0.91 (d,3H)	10.85 (s,1H) 8.31 (s,1H) 7.90 (d,1H) 7.85 (d,2H) 7.75 (d,2H) 7.54 (s,1H) 3.90 (m,1H) 3.38 (t,2H) 2.78 (br,2H) 1.50 (m,11H)
Rendi- miento	9%	42%	25%	64%
P.f.	229	141		
Masa	491 (EI)	443 (EI)	444 (FAB)	

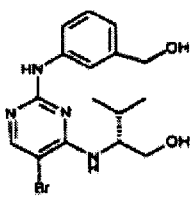
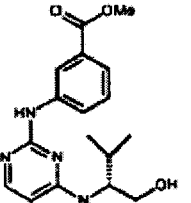
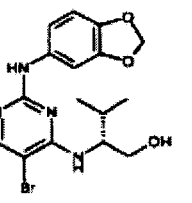
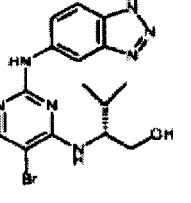
				
Ejemplo N°	135	136	137	138
	10.01 (s,1H) 8.28 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.71 (t,1H) 7.63 (d,2H) 7.45 (br,1H) 4.34 (dt,2H) 3.32 (t,2H) 2.71 (br,2H)	9.70 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.64 (d,2H) 7.35 (t,1H) 6.55 (d,1H) 4.65 (t,1H) 4.45 (m,1H) 3.53 (m,1H) 3.44 (m,6H) 2.75 (q,2H) 1.20 (d,3H)	9.65 (s,1H) 9.58 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.85 (d,2H) 7.68 (d,2H) 7.40 (m,2H) 7.18 (m,4H) 6.94 (t,1H) 6.75 (d,1H) 4.40 (m,3H) 2.05 (m,1H) 0.96 (dd,6H)	9.70 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.63 (d,2H) 7.39 (t,1H) 6.68 (d,1H) 4.34 (dd,1H) 3.36 (m,3H) 2.25 (q,2H) 2.29 (m,1H) 1.05 (dd,6H)
Rendi- miento	34%	53%	59%	57%
P. f.				
Masa	570 (ES)	460 (ES)	549 (ES)	488 (ES)

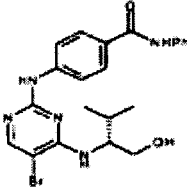
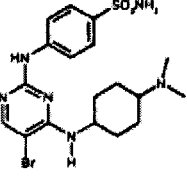
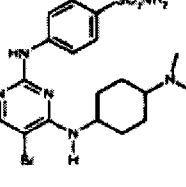
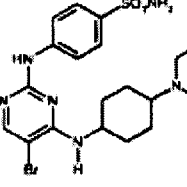
				
Ejemplo N°	139	140	141	142
	9.82 (s,1H) 8.15 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.64 (d,2H) 7.39 (t,1H) 6.55 (d,1H) 4.64 (t,1H) 4.50 (t,1H) 3.65 (s,3H) 3.4 (m,2H) 2.75 (m,2H) 2.35 (m,1H) 1.00 (dd,6H)	9.82 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.96 (d,2H) 7.75 (t,1H) 7.62 (d,2H) 7.30 (t,1H) 4.64 (t,1H) 4.14 (m,2H) 3.35 (m,2H) 3.16 (m,1H) 2.75 (q,2H)	9.58 (s,1H) 8.12 (s,1H) 7.83 (d,2H) 7.68 (d,2H) 7.15 (s,2H) 5.92 (s,1H) 5.28 (t,1H) 3.50 (d,2H) 1.42 (s,6H)	9.62 (s,1H) 8.07 (s,1H) 7.87 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.14 (s,2H) 6.36 (d,1H) 4.81 (t,1H) 4.32 (m,1H) 3.47 (m,2H) 1.52 (m,3H) 0.90 (d,3H) 0.86 (d,3H)
Rendi- miento	20%	63%	23%	8%
P.f.				
Masa	502 (ES)	382 (ES)	415 (EI)	443 (EI)

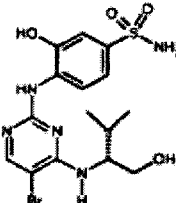
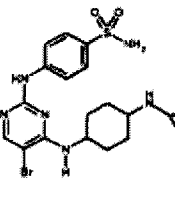
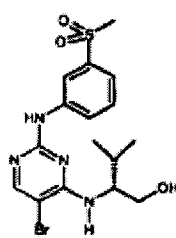
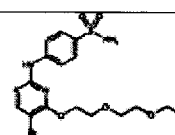
				
Ejemplo N°	143	144	145	78
	10.6 (s,1H) 8.28 (s,1H) 8.30 (m,5H) 7.48 (d,1H) 7.20 (s,1H) 4.05 (br,1H) 3.60 (br,2H) 2.01 (m,1H) 0.90 (m,6H)	10.11 (s,1H) 8.45 (s,1H) 7.86 (d,2H) 7.78 (d,2H) 7.15 (br,2H) 5.32 (m,1H) 3.91 (m,2H) 3.53 (m,2H) 2.05 (m,2H) 1.70 (m,2H)	11.05 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.08 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.88 (m,1H) 3.65 (m,1H) 1.95 (m,2H) 1.69 (m,2H) 1.35 (m,4H)	9.69 (s,1H) 8.06 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.63 (d,2H) 7.18 (s,2H) 7.10 (t,1H) 6.65 (d,1H) 4.47 (m,1H) 3.97 (m,1H) 2.98 (m,2H) 2.00 (m,4H) 1.40 (m,8H) 0.85 (t,3H)
Rendi- miento	13%	47%	42%	20%
P.f.				
Masa	392 (EI)	428 (EI)	441 (EI)	541 (ES)

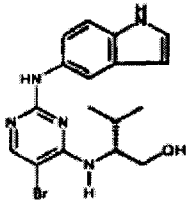
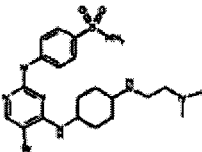
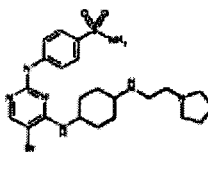
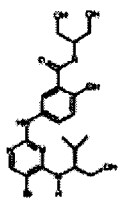
				
Ejemplo N°	146	147	148	149
	11.13 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.92 (d,2H) 7.75 (m,3H) 4.04 (m,1H) 3.80 (s,3H) 3.65 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.96 (d,3H) 0.89 (d,3H)	11.18 (s,1H) 8.35 (s,1H) 7.90 (s,4H) 7.62 (d,1H) 4.02 (m,1H) 3.62 (m,2H) 3.02 (s,3H) 2.00 (m,1H) 0.95 (d,3H) 0.89 (d,3H)	11.15 (s,1H) 8.35 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.65 (m,3H) 4.01 (m,1H) 3.60 (m,6H) 2.85 (m,4H) 2.00 (m,1H) 0.95 (d,3H) 0.85 (d,3H)	9.19 (s,1H) 8.30 (s,1H) 8.02 (s,1H) 7.62 (m,1H) 6.85 (d,1H) 6.05 (d,1H) 4.03 (m,1H) 3.56 (m,2H) 1.96 (m,1H) 0.97 (d,3H) 0.90 (d,3H)
Rendi- miento	86%	33%	79%	42%
P.f.	225	211	232	241
Masa	408 (EI)	428 (EI)	501 (EI)	411 (ES)

				
Ejemplo N°	150	151	152	153
	11.19 (s,1H) 10.80 (s,1H) 8.30 (m,2H) 7.85 (d,1H) 7.72 (d,1H) 7.20 (d,1H) 4.02 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 1.01 (d,3H) 0.90 (d,3H)	10.96 (s,1H) 8.35 (s,1H) 7.95 (m,2H) 7.65 (m,3H) 4.04 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.90 (M,6H)	9.50 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.75 (m,5H) 6.17 (d,1H) 4.80 (br,1H) 4.64 (br,2H) 4.05 (m,1H) 3.94 (m,1H) 3.52 (m,6H) 2.01 (m,1H) 0.93 (dd,6H)	12.90 (s,1H) 9.45 (s,1H) 8.52 (s,1H) 8.05 (s,1H) 7.82 (d,1H) 7.50 (d,1H) 7.32 (t,1H) 6.11 (d,1H) 4.72 (s,1H) 4.10 (s,1H) 3.60 (m,2H) 2.01 (m,1H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H)
Rendi- miento	27%	65%	85%	9%
P.f.				231
Masa	420 (ES)	395 (ES)	468 (ES)	395 (ES)

				
Ejemplo N°	154	155	156	157
	10.91 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.90 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.05 (d,1H) 4.50 (s,2H) 4.04 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.96 (m,1H) 0.93 (d,3H) 0.85 (d,3H)	11.05 (s,1H) 8.34 (m,2H) 7.75 (m,3H) 7.52 (t,1H) 4.04 (m,1H) 3.85 (s,3H) 3.65 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.94 (d,3H) 0.85 (d,3H)	10.51 (s,1H) 8.22 (s,1H) 7.71 (d,1H) 7.27 (m,1H) 6.86 (m,2H) 6.06 (s,2H) 3.96 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.99 (m,1H) 0.90 (m,6H)	15.50 (s,1H) 9.50 (s,1H) 8.40 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.80 (d,1H) 7.53 (d,1H) 6.16 (d,1H) 4.78 (br,1H) 4.03 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.01 (m,1H) 0.91 (dd,6H)
Rendi- miento	90%	48%	77%	21%
P.f.	170	181	177	196
Masa	381 (ES)	409 (ES)	394 (EI)	391 (EI)

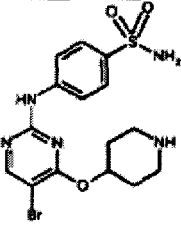
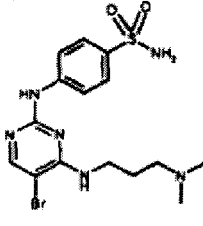
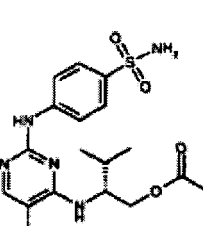
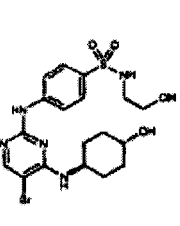
				
		Diastereo- isómero 1/2 (aprox. 1:3)	Diastereo- isómero 1/2 (aprox. 6:1)	
Ejemplo Nº	158	159*	160*	161*
	10.80 (s,1H) 8.31 (s,1H) 7.97 (d,2H) 7.88 (m,3H) 7.52 (m,5H) 4.01 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.91 (m,6H)	9.65 (s,1H,1+2) 8.08 (s,1H,1+2) 7.88 (d,2H,1+2) 7.65 (d,2H,1+2) 7.15 (s,1H,1+2) 6.62 (d,1H,2) 6.40 (d,1H,1) 4.05 (m,1H,1) 3.89 (m,1H,2) 2.30-1.20 (m,15H,1+2)	9.65 (s,1H,1+2) 8.08 (s,1H,1+2) 7.88 (d,2H,1+2) 7.65 (d,2H,1+2) 7.15 (s,1H,1+2) 6.62 (d,1H,2) 6.40 (d,1H,1) 4.05 (m,1H,1) 3.89 (m,1H,2) 2.30-1.20 (m,15H,1+2)	7.92 (s,1H) 7.84 (d,2H) 7.58 (d,2H) 3.72 (m,1H) 3.35 (m,2H) 3.10 (m,1H) 2.91 (m,2H) 2.00 (m,2H) 1.89 (m,2H) 1.66 (m,4H) 1.39 (m,5H)
Rendi- miento	37%	21%	14%	8%
P.f.			199	>300
Masa	469 (EI)	468 (EI)	468 (EI)	508 (EI)

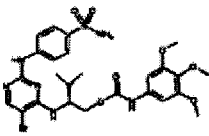
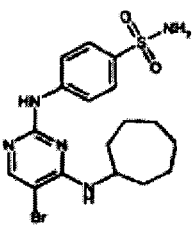
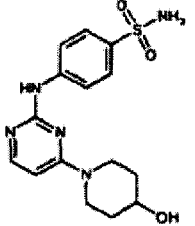
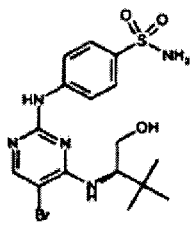
				
		Diastereo- isómero 1/2 (aprox. 1:1)		
Ej. N°	162	163*	164	165
	11.25 (s,1H) 9.40 (s,1H) 8.47 (s,1H) 8.29 (s,1H) 7.63 (s,1H) 7.43 (d,1H) 7.07 (m,3H) 4.06 (m,1H) 3.63 (m,2H) 1.98 (m,1H) 0.95 (d,3H) 0.85 (d,3H)	10.95 (s,1H) 10.72 (s,1H) 9.47 (br,2H) 9.30 (br,2H) 8.32 (2xs,2H) 8.08 (d,1H) 7.88 (d,2H) 7.75 (m,6H) 7.30 (br,4H) 6.95 (d,1H) 4.12 (m,1H) 3.98 (m,1H) 3.30 (m,1H) 3.10 (m,1H) 2.69 (m,2H) 2.25 (m,2H) 1.80 (m,18H) 1.01 (m,4H) 0.72 (m,4H)	9.65 (s,1H) 8.54 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.82 (d,1H) 7.45 (m,2H) 6.20 (d,1H) 4.70 (t,1H) 4.10 (m,1H) 3.60 (m,2H) 3.15 (s,3H) 2.00 (m,1H) 0.96 (d,3H) 0.89 (d,3H)	
Rendi- miento	16%	33%	14%	51%
P.f.	195			162-164
Masa	446 (ES)	480 (ES)	429 (ES)	462 (EI)

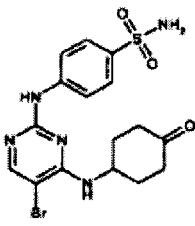
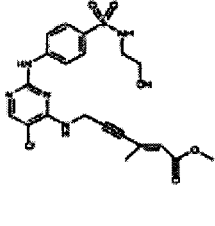
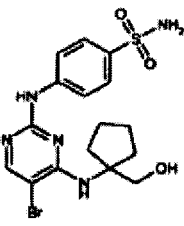
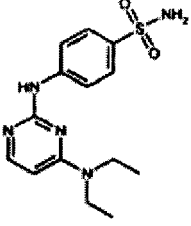
			 Diastereo- isómero 1/2 (aprox. 1:1)	
Ejemplo N°	166	167*	168*	169
	10.90 (s,1H) 8.95 (s,1H) 7.93 (m,2H) 7.25 (m,3H) 6.30 (s,1H) 6.00 (d,1H) 4.75 (tr,1H) 4.05 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 1.00 (m,6H)	11.15 (br,1H) 10.90 (s,1H) 9.75 (br,2H) 8.35 (s,1H) 7.78 (m,4H) 7.30 (br,2H) 4.15 (m,1H) 3.50 (m,5H) 2.85 (s,6H) 1.90 (m,8H)	11.30 (br,2H) 11.08 (s,1H) 10.92 (s,1H) 9.90 (s,1H) 9.70 (s,1H) 8.36 (2xs,2H) 8.20 (d,1H) 7.93 (d,2H) 7.75 (m,6H) 7.35 (br,4H) 7.10 (d,1H) 4.15 (m,1H) 3.98 (m,1H) 3.64 (m,8H) 3.40 (m,5H) 3.10 (m,5H) 1.95 (m,26H)	9.05 (br,1H) 8.85 (s,1H) 8.11 (d,1H) 7.97 (s,1H) 7.47 (dd,1H) 6.80 (d,1H) 5.95 (d,1H) 4.80 (br,2H) 3.90 (m,2H) 3.45 (m,6H) 2.00 (m,1H) 0.90 (m,6H)
Rendi- miento	6%	16%	58%	60%
P.f.		256	261	
Masa	390 (ES)	512 (ES)	538 (ES)	484 (ES)

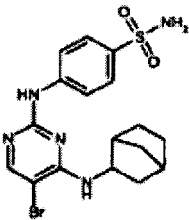
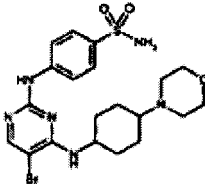
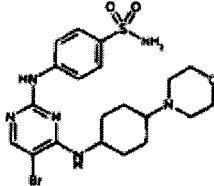
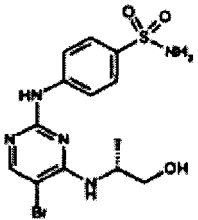
	Diastereo- isómero 1/2 (aprox. 1:1)			
Ejemplo N°	170*	171	172	173
	11.05 (s,1H) 10.90 (s,1H) 10.6 (br,2H) 8.35 (2xs,2H) 8.15 (d,1H) 7.80 (m,8H) 7.30 (br,4H) 7.05 (m,1H) 4.25 (m,1H) 3.95 (m,2H) 3.65 (m,1H) 3.20 (m,10H) 1.90 (m,24H)	10.45 (s,1H) 8.25 (s,1H) 8.00 (br,1H) 7.85 (d,2H) 7.75 (d,2H) 7.45 (br,1H) 3.60 (m,5H) 3.35 (m,2H) 2.80 (m,2H) 2.41 (t,2H) 1.90 (m,2H)	11.05 (s,1H) 8.35 (m,2H) 7.82 (d,1H) 7.65 (d,2H) 7.50 (t,1H) 4.05 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.96 (d,3H) 0.85 (d,3H)	8.90 (s,1H) 8.72 (s,1H) 7.95 (s,1H) 7.18 (m,1H) 7.05 (dd,1H) 6.75 (d,1H) 5.99 (d,1H) 4.74 (t,1H) 4.03 (m,1H) 3.70 (s,3H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.90 (m,6H)
Rendi- miento	64%	7%	65%	40%
P.f.	226	164	206	144
Masa	525 (ES)	488 (ES)	395 (ES)	397 (ES)

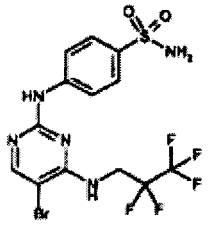
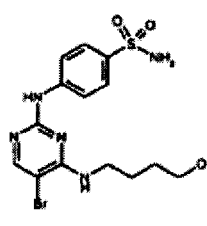
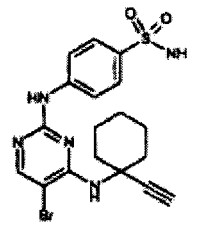
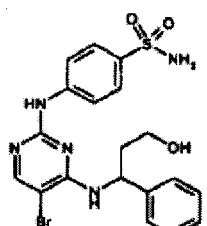
	Diastereo- isómero 1/2 (aprox. 1:1)	Diastereo- isómero 3/4 (aprox. 1:1)		
Ejemplo N°	174*	175*	176	177
	11.05 (m,3H) 10.48 (s,1H) 8.38 (s,2H) 7.80 (m,8H) 7.80 (br,4H) 7.10 (s,1H) 6.95 (s,1H) 4.42 (m,2H) 4.18 (m,2H) 3.70-2.90 (m,10H) 2.40-1.60 (m,20H)	11.15 (br,1H) 11.05 (s,2H) 10.65 (br,1H) 8.30 (s,2H) 8.13 (m,2H) 7.88 (m,8H) 7.30 (br,4H) 4.40 (m,2H) 4.00 (br,2H) 3.70-2.90 (m,10H) 2.40-1.40 (m,20H)	8.00 (s,1H) 7.80 (m,4H) 4.48 (m,1H) 3.65 (d,2H) 1.75 (m,1H) 1.59 (m,2H) 1.01 (d,3H) 0.92 (d,3H)	9.65 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.85 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.40 (br,1H) 7.15 (s,2H) 3.55 (m,2H) 2.55 (m,2H) 2.15 (m,2H) 1.80 (m,3H) 1.65 (m,1H)
Rendi- miento	95%	51%	3%	8%
P.f.				
Masa	511 (ES)	511 (ES)	443 (EI)	456 (EI)

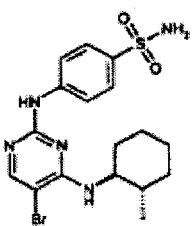
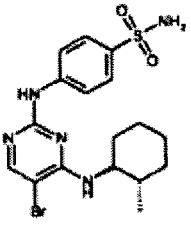
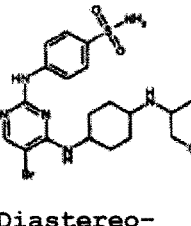
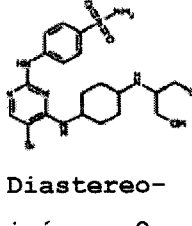
				
Ejemplo N°	178	179	180	181
	9.49 (s,1H) 8.25 (s,1H) 7.80 (m,4H) 7.32 (br,2H) 4.03 (m,2H) 3.75 (m,1H) 3.35 (m,2H) 1.80 (m,2H) 1.40 (m,2H)	9.61 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.60 (t,1H) 7.15 (s,2H) 3.45 (m,2H) 2.40 (t,2H) 2.20 (s,6H) 1.75 (t,2H)	9.65 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.81 (s,2H) 7.63 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.64 (d,1H) 4.28 (m,3H) 2.00 (m,1H) 1.98 (s,3H) 0.98 (d,3H) 0.93 (d,3H)	9.71 (s,1H) 8.06 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.61 (d,2H) 7.37 (t,1H) 6.56 (d,1H) 4.66 (m,2H) 3.90 (m,1H) 3.39 (m,3H) 2.78 (q,2H) 1.96 (m,4H) 1.56 (m,2H) 1.29 (m,2H)
Rendi- miento	17%	9%	27%	24%
P.f.				
Masa	427 (EI)	428 (EI)	472 (ES)	486 (ES)

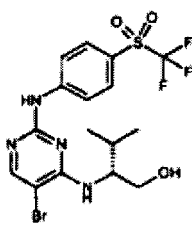
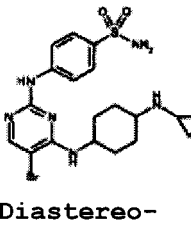
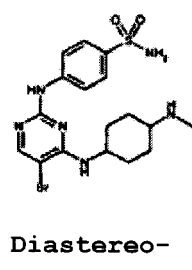
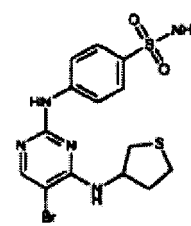
				
Ejemplo N°	182	183	184	185
	9.68 (s,1H) 9.47 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.14 (s,2H) 6.76 (m,3H) 4.47 (m,2H) 4.30 (m,1H) 3.65 (s,6H) 3.54 (s,3H) 1.99 (m,1H) 0.98 (d,3H) 0.92 (d,3H)	10.97 (s,1H) 8.30 (s,1H) 8.02 (d,1H) 7.81 (m,4H) 7.30 (s,2H) 4.14 (m,1H) 1.80 (m,12H)	11.06 (s,1H) 8.04 (m,1H) 7.82 (m,2H) 7.70 (m,2H) 7.30 (s,2H) 6.72 (m,1H) 3.75 (m,5H) 1.88 (m,2H) 1.48 (m,2H)	11.01 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.82 (s,4H) 7.40 (d,1H) 7.32 (s,2H) 4.20 (m,1H) 3.70 (m,2H) 0.97 (s,9H)
Rendi- miento	57%	78%	28%	76%
P.f.				
Masa	639 (ES)	439 (EI)	348 (EI)	445 (EI)

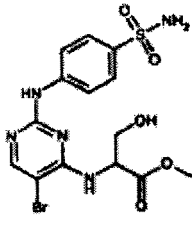
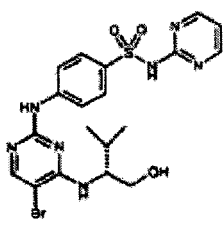
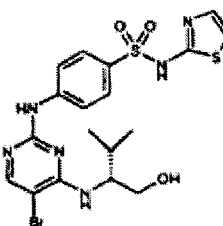
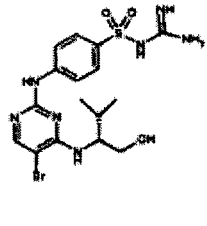
				
Ejemplo N°	186	187	188	189
	9.71 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.70 (d,2H) 7.12 (s,2H) 6.75 (d,1H) 4.45 (m,1H) 2.25 (m,6H) 1.90 (m,2H)	7.75 (s,1H) 7.65 (d,2H) 7.58 (d,2H) 5.82 (s,1H) 4.25 (s,2H) 3.40 (t,2H) 2.82 (t,2H) 2.06 (s,3H)	10.60 (s,1H) 8.29 (s,1H) 7.79 (d,2H) 7.71 (d,2H) 7.28 (s,2H) 6.60 (s,1H) 3.58 (s,2H) 2.10 (m,2H) 1.78 (m,2H) 1.55 (m,4H)	11.19 (s,1H) 8.03 (d,1H) 7.88 (d,2H) 7.78 (d,2H) 7.31 (s,2H) 6.58 (d,1H) 3.60 (m,4H) 1.20 (m,6H)
Rendi- miento	16%	7%	61%	35%
P.f.				
Masa	440 (ES)	480 (ES)	443 (EI)	321 (EI)

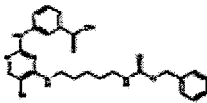
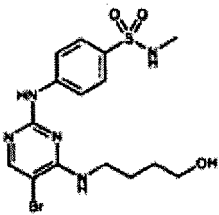
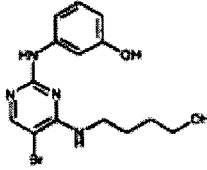
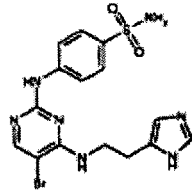
				
Ejemplo N°	190	191*	192*	193
	10.61 (s,1H) 8.28 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.73 (d,2H) 7.53 (br,1H) 7.25 (s,2H) 4.25 (m,1H) 2.59 (br,1H) 2.21 (br,1H) 1.94 (m,1H) 1.40 (m,7H)	9.67 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.11 (s,2H) 6.35 (d,1H) 4.10 (m,1H) 3.62 (m,4H) 2.45 (m,4H) 2.19 (m,1H) 1.88 (m,4H) 1.65 (m,4H)	9.63 (s,1H) 8.06 (s,1H) 7.85 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.55 (d,1H) 3.95 (m,1H) 3.58 (m,4H) 2.50 (m,4H) 1.96 (m,1H) 1.50 (m,4H) 1.30 (m,4H)	10.61 (s,1H) 8.28 (s,1H) 7.78 (m,4H) 7.45 (d,1H) 7.20 (s,2H) 4.30 (br,2H) 3.53 (m,2H) 1.21 (d,3H)
Rendi- miento	63%	15%	17%	57%
P. f.				
Masa	437 (EI)	511 (ES)	511 (EI)	403 (EI)

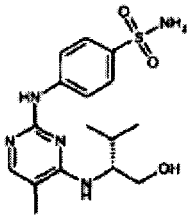
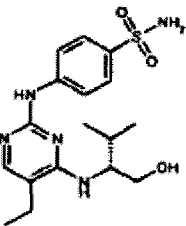
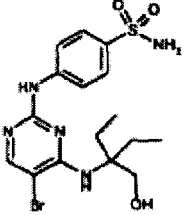
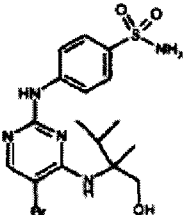
				
Ejemplo N°	194	195	196	197
	9.89 (s,1H) 8.21 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.65 (m,3H) 7.17 (br,2H) 4.30 (m,2H)	10.98 (s,1H) 8.51 (br,1H) 8.29 (s,1H) 7.81 (m,4H) 7.29 (br,2H) 3.45 (m,4H) 1.68 (m,2H) 1.45 (m,2H)	10.39 (s,1H) 8.30 (s,1H) 8.04 (d,2H) 7.70 (d,2H) 7.21 (br,2H) 6.55 (s,1H) 3.49 (s,1H) 2.32 (m,2H) 1.85 (m,2H) 1.60 (m,5H) 1.29 (m,1H)	10.85 (s,1H) 8.71 (d,1H) 8.31 (s,1H) 7.72 (d,2H) 7.55 (d,2H) 7.30 (m,6H) 5.41 (m,1H) 3.49 (m,2H) 2.11 (m,2H)
Rendi- miento	26%	56%	12%	61%
P.f.				
Masa	476 (EI)	417 (EI)	450 (EI)	479 (EI)

	 (+) - Enantiómero	 (-) - Enantiómero	 Diastereo- isómero 1	 Diastereo- isómero 2
Ejemplo N°	198	199	200	201
	11.01 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.70 (m,1H) 1.80 (m,5H) 1.48 (m,1H) 1.29 (m,2H) 1.07 (m,1H) 0.83 (d,3H)	11.01 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.70 (m,1H) 1.80 (m,5H) 1.48 (m,1H) 1.29 (m,2H) 1.07 (m,1H) 0.83 (d,3H)		9.16 (s,1H) 8.07 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.45 (d,1H) 4.35 (s,2H) 3.97 (m,1H) 3.40 (m,4H) 2.85 (m,1H) 2.55 (m,1H) 1.82 (m,2H) 1.61 (m,6H)
Rendi- miento	4%	4%	7%	2%
P.f.				
Masa	439 (EI)	439 (EI)	515 (ES)	515 (ES)

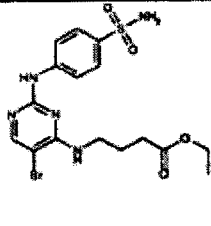
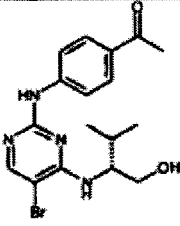
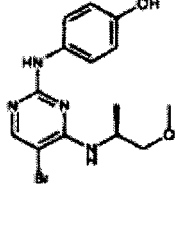
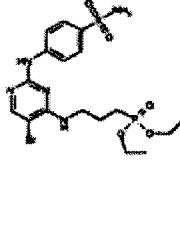
		 Diastereo- isómero 1	 Diastereo- isómero 2	
Ejemplo N°	202	203*	204*	205
	10.21 (s,1H) 8.18 (s,1H) 8.10 (d,2H) 7.92 (d,2H) 6.39 (d,1H) 4.80 (br,1H) 4.05 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H)		9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.69 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.53 (d,1H) 3.93 (m,1H) 2.05 (m,5H) 1.51 (m,2H) 1.15 (m,2H) 0.42 (m,2H) 0.25 (m,2H)	9.73 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.12 (s,2H) 6.80 (d,1H) 4.67 (m,1H) 3.13 (m,1H) 2.86 (m,3H) 2.18 (m,2H)
Rendi- miento	10%	2%	2%	16%
P. f.				
Masa	483 (ES)	480 (EI)	480 (EI)	430 (ES)

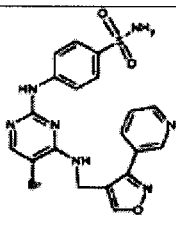
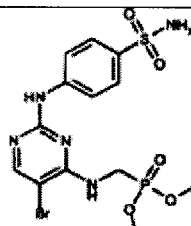
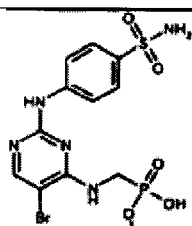
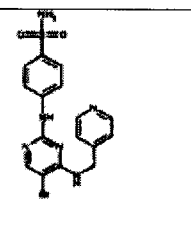
				
Ejemplo N°	206	207	208	209
	9.75 (s,1H) 8.19 (s,1H) 7.75 (d,2H) 7.18 (d,2H) 7.17 (s,2H) 6.68 (d,1H) 5.35 (t,1H) 4.71 (m,1H) 3.91 (m,2H) 3.65 (s,3H)	10.98 (s,1H) 8.50 (d,2H) 8.31 (s,1H) 7.97 (d,2H) 7.78 (d,2H) 7.57 (d,1H) 7.00 (t,1H) 4.01 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.97 (m,1H) 0.98 (d,3H) 0.92 (d,3H)	11.00 (s,1H) 8.31 (s,1H) 7.74 (m,5H) 7.21 (d,1H) 6.80 (d,1H) 4.00 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.95 (m,1H) 0.98 (d,3H) 0.90 (d,3H)	9.55 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.80 (d,2H) 7.60 (d,2H) 6.58 (br,4H) 6.20 (d,1H) 4.80 (br,1H) 4.04 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H)
Rendi- miento	5%	55%	44%	77%
P.f.	223	248	228	231
Masa	446 (ES)	507 (EI)	514 (EI)	

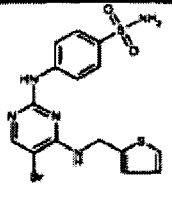
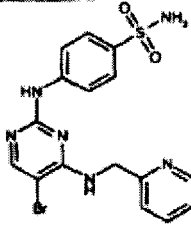
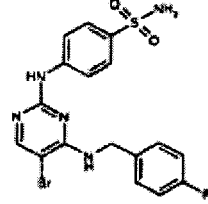
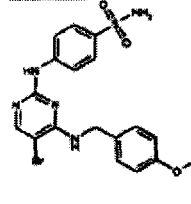
				
Ejemplo N°	210	211	212	71
	10.03 (s,1H) 8.38 (s,1H) 8.14 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.60 (d,1H) 7.30 (m,7H) 4.99 (s,2H) 3.42 (m,2H) 2.97 (m,2H) 1.58 (m,2H) 1.30 (m,4H)	10.90 (s,1H) 8.40 (m,1H) 8.30 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.73 (d,2H) 7.38 (br,1H) 3.45 (m,4H) 2.38 (s,3H) 1.62 (m,2H) 1.45 (m,2H)	9.18 (s,1H) 9.05 (s,1H) 7.98 (s,1H) 7.18 (m,2H) 6.98 (m,2H) 6.31 (m,1H) 4.45 (t,1H) 3.47 (m,4H) 1.63 (m,2H) 1.48 (m,2H)	9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.63 (m,3H) 7.28 (t,1H) 7.11 (s,2H) 6.88 (s,1H) 3.65 (m,2H) 2.88 (t,2H)
Rendi- miento	86%	22%	41%	77%
P.f.				
Masa	528 (CI)	429 (EI)	352 (EI)	437 (EI)

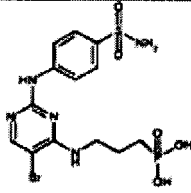
				
Ejemplo N°	213	61	214	215
	12.40 (br,1H) 11.10 (s,1H) 8.08 (d,2H) 7.79 (m,4H) 7.30 (s,2H) 4.04 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.07 (s,3H) 2.00 (m,1H) 0.97 (d,3H) 0.90 (d,3H)	12.41 (br,1H) 11.11 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,5H) 7.30 (s,2H) 4.08 (m,1H) 3.63 (m,2H) 2.50 (m,2H) 2.01 (m,1H) 1.15 (t,3H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H)	8.03 (s,1H) 7.76 (m,4h) 3.70 (s,2H) 1.92 (m,4H) 0.92 (m,6H) (en MeOD)	9.55 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.80 (d,2H) 7.68 (d,2H) 7.15 (s,2H) 5.82 (s,1H) 3.74 (d,1H) 3.52 (d,1H) 2.72 (m,1H) 1.35 (s,3H) 0.97 (d,3H) 0.91 (d,3H)
Rendi- miento	49%	25%	2%	9%
P. f.				
Masa	365 (EI)	379 (EI)	443 (ES)	444 (ES)

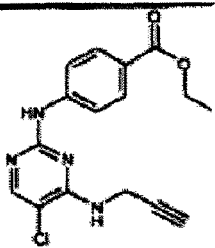
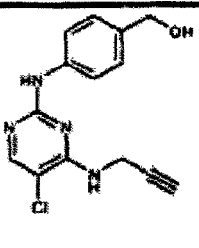
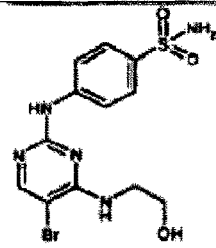
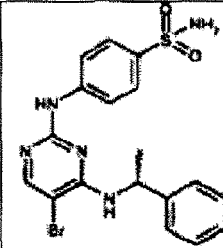
Ejemplo N°	216	217	218	219
	10.88 (s,1H) 8.36 (s,1H) 8.03 (d,1H) 7.79 (m,4H) 7.28 (br,2H) 4.65 (m,1H) 3.89 (m,2H)	10.88 (s,1H) 8.36 (s,1H) 8.03 (d,1H) 7.79 (m,4H) 7.28 (br,2H) 4.65 (m,1H) 3.89 (m,2H) 3.71 (m,2H) 2.19 (m,2H)	11.01 (s,1H) 8.52 (br,1H) 8.29 (s,1H) 7.78 (m,4H) 7.32 (s,2H) 3.39 (m,2H) 1.70 (m,6H) 1.15 (m,3H) 0.96 (m,2H)	11.11 (s,1H) 8.53 (m,1H) 8.36 (s,1H) 7.80 (m,4H) 7.31 (s,2H) 3.71 (m,2H) 2.65 (m,2H)
Rendi-miento	65%	34%	58%	88%
P.f.	239	239	238	280
Masa	439 (EI)	413 (EI)	439 (EI)	416 (EI)

				
Ejemplo N°	74	56	220	221
	9.67 (s,1H)H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.68 (d,2H) 7.17 (s,2H) 4.03 (q,2H) 3.45 (m,2H) 2.38 (m,2H) 1.88 (m,2H) 1.13 (t,3H)	9.70 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.88 (m,4H) 6.25 (d,1H) 4.81 (m,1H) 4.05 (m,1H) 3.61 (m,2H) 2.01 (m,1H) 0.97 (d,3H) 0.92 (d,3H)	8.92 (m,1H) 8.81 (m,1H) 7.96 (s,1H) 7.43 (d,2H) 6.67 (d,2H) 6.20 (m,1H) 4.38 (m,1H) 3.48 (m,1H) 3.37 (m,1H) 1.20 (d,3H)	9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.83 (d,2H) 7.68 (d,2H) 7.22 (t,1H) 7.11 (s,2H) 3.95 (m,4H) 3.48 (m,2H) 1.79 (m,4H) 1.18 (t,6H)
Rendi- miento	7%	17%	65%	19%
P.f.	285	158	166	
Masa	457 (EI)	392 (EI)	354 (EI)	522 (ES)

				
Ejemplo N°	222	223	224	225
	9.81 (s,1H) 9.08 (s,1H) 8.68 (s,1H) 8.35 (m,1H) 8.20 (s,1H) 8.02 (t,1H) 7.63 (m,5H) 7.17 (s,2H) 7.03 (s,1H) 4.82 (d,2H)	9.71 (s,1H) 8.13 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.66 (d,2H) 7.31 (t,1H) 7.14 (s,2H) 3.98 (m,2H) 3.69 (s,3H) 3.64 (s,3H)	9.70 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.25 (m,3H) 6.11 (m,1H) 3.40 (m,5H)	10.29 (s,1H) 8.83 (m,2H) 8.51 (m,1H) 8.26 (s,1H) 7.93 (d,2H) 7.60 (d,2H) 7.51 (d,2H) 7.25 (br,2H) 4.90 (d,2H)
Rendi- miento	54%	23%	7%	43
P.f.	300	300		243
Masa	501 (EI)	465 (EI)		434 (EI)

				
Ejemplo N°	226	227	228	229
	10.38 (s,1H) 8.52 (br,1H) 8.23 (s,1H) 7.72 (m,4H) 7.36 (m,1H) 7.22 (s,2H) 7.03 (m,1H) 6.95 (m,1H) 4.80 (d,2H)	10.30 (s,1H) 8.78 (m,1H) 8.36 (m,3H) 7.81 (m,2H) 7.60 (m,4H) 7.22 (br,2H) 4.94 (d,2H)	10.52 (s,1H) 8.66 (m,1H) 8.28 (s,1H) 7.63 (m,4H) 7.26 (m,6H) 4.63 (d,2H)	10.88 (s,1H) 8.92 (m,1H) 8.33 (s,1H) 7.72 (d,2H) 7.62 (d,2H) 7.30 (m,4H) 6.89 (d,2H) 4.62 (d,2H) 3.70 (s,3H)
Rendimiento	47%	41%	88%	89%
P.f.	229	287	259	233
Masa	440 (CI)	434 (EI)	451 (EI)	463 (EI)

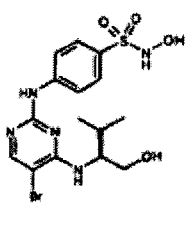
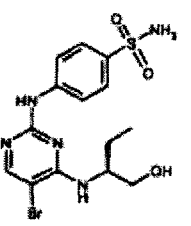
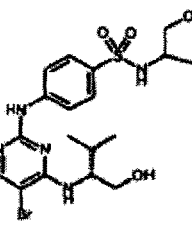
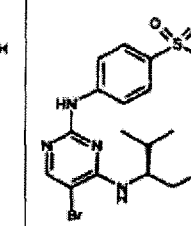
	
Ejemplo N°	230
	10.45 (s,1H) 8.20 (s,1H) 8.05 (m,1H) 7.79 (m,4H) 7.21 (s,2H) 3.50 (m,2H) 1.83 (m,2H) 1.56 (m,2H)
Rendi- miento	58%
P.f.	>300
Masa	466 (ES)

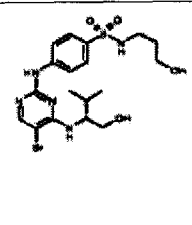
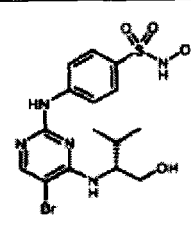
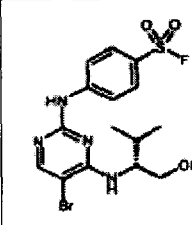
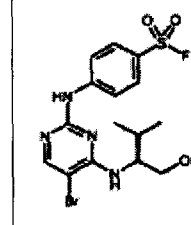
				
Ejemplo N°	231	232	233	234
	10.3 (s, 1H) 8.34 (tr, 1H) 8.2 (s, 1H) 7.9 (m, 4H) 4.3 (q, 2H) 4.2 (m, 2H) 3.23 (tr, 1H) 1.32 (tr, 3H)	9.28 (s, 1H) 8.0 (s, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.63 (tr, 1H) 7.18 (d, 2H) 5.0 (m, 1H) 4.3 (s, 2H) 4.14 (m, 2H) 3.11 (tr, 1H)	10.48 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.85 (m, 4H) 7.25 (m, 1H) 7.15 (s, 1H) 5.1 (m, 1H) 3.58 (m, 4H)	9.63 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.65 (m, 4H) 7.42 (d, 2H) 7.35 (tr, 2H) 7.21 (m, 1H) 7.16 (s, 1H) 5.35 (m, 1H) 1.55 (d, 3H)
Rendi- miento	85%	35%	33%	25%
P.f.				
Masa	330 (EI)	288 (EI)	389 (CI)	448 (ESI)

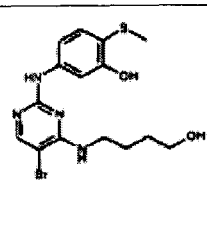
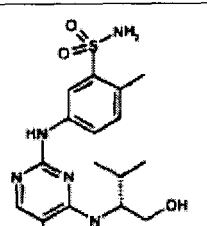
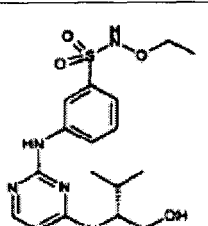
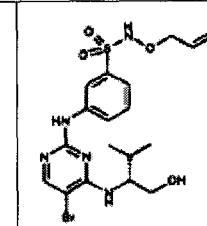
Ejemplo N°	235	236	237	238
P.f. [°C]				
Masa	486 (ES)	516 (ES)	504 (ES)	488 (ES)

Ejemplo N°	239	240	241	242
P.f. [°C]				
Masa	536 (ES)	502 (ES)	484 (ES)	551 (ES)

Ejemplo N°	243	244	245
P.f. [°C]			
Masa	516 (ES)	514 (ES)	433 (ES)

				
Ejemplo N°	246	247	248	249
P.f. [°C]			205	>300
Masa	446 (ES)	415 (EI)	504 (ES)	431 (ES)

				
Ejemplo N°	250	251	252	253
P.f. [°C]	113	231	187	
Masa	488 (ES)	446 (ES)	433 (ES)	

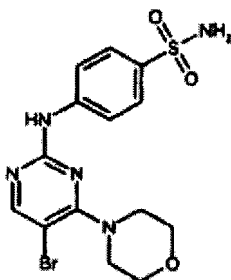
				
Ejemplo N°	254	255	256	257
P.f. [°C]				
Masa	399 (ES)	444 (ES)	474 (ES)	486 (ES)

Los compuestos N° 159, 160, 161, 163, 167, 168, 170, 174, 175, 191, 192, 203 y 204 caracterizados con *) pueden ser preparados a través de la variante descrita dentro del Ejemplo N° 295.

ES 2 320 204 T3

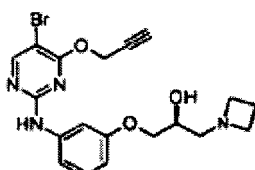
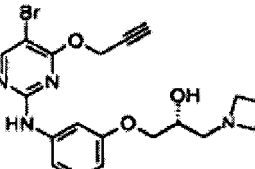
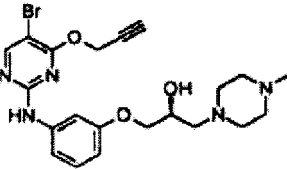
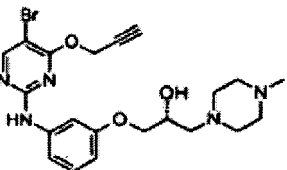
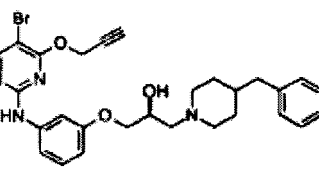
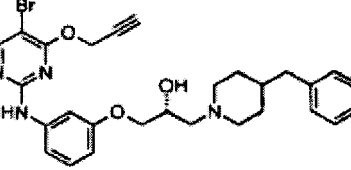
Ejemplo 258

Preparación de 4-(5-bromo-4-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamino)-fenilsulfonamida



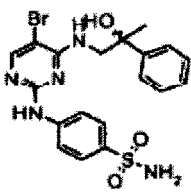
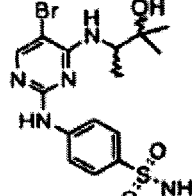
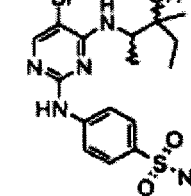
202 mg (0,60 mmol) del compuesto del ejemplo N° 122 se reúnen con 1 ml de agua así como con 0,2 g (1,2 mmol) de bromo y se agitan a la temperatura ambiente. Después de 24 horas se añaden de nuevo 0,2 g (1,2 mmol) de bromo y se agitan durante otras 24 horas a la temperatura ambiente. El disolvente es evaporado mediante una depresión y el residuo remanente se purifica por cromatografía (en Flashmaster II, DCM/MeOH 7:3). Se obtienen 17 mg (0,04 mmol, 7%) del producto como un material sólido de color blanco.

Ejemplo N°	259	260	261	262
P.f. [°C]		205-207	202-203	
Masa	MS (ES) 452, 454 (M+H, 100%)			428 (ES)

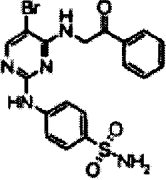
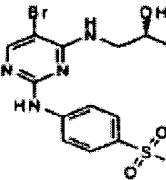
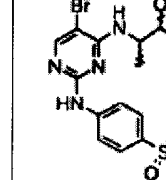
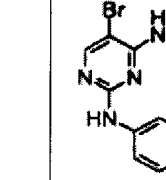
Ejemplo N°	Compuesto	ESI-MS
263		434
264		434
265		477
266		477
267		552
268		552

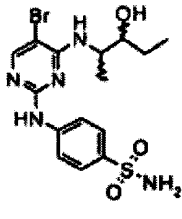
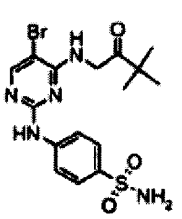
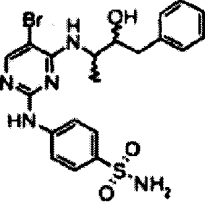
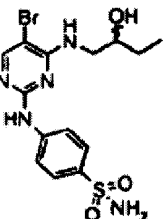
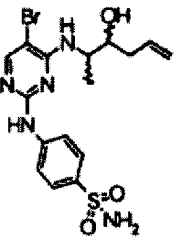
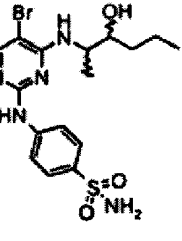
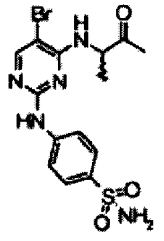
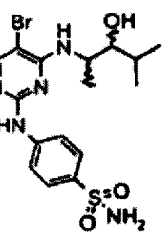
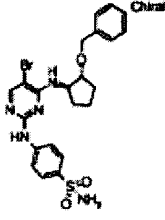
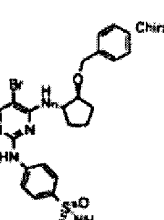
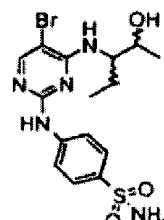
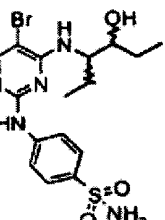
ES 2 320 204 T3

Análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 6.0 (véase la preparación de los productos intermedios, página 186) para la preparación de los productos intermedios se prepararon también los siguientes compuestos:

Ejemplo N°	269	270	271
			
Rendimiento	47%	90%	
Masa	ESI MH ⁺ 480 (100%) 478 (97%) 115 (30%)	ESI MH ⁺ 432 (100%) 430 (94%) 157 (43%)	ESI MH ⁺ 446 (18%)

Análogamente al Ejemplo de preparación 1 se prepararon también los siguientes compuestos

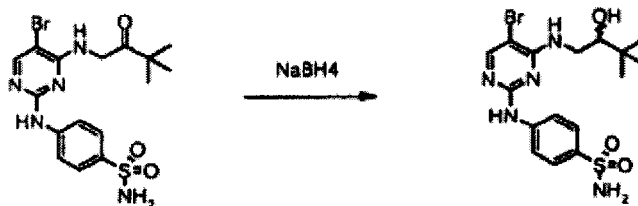
				
Ejemplo N°	272	273	274	275
Rendimiento	61%	44%	42%	68%
Masa	EI: M ⁺ 463 (4%) 277 (8%) 105 (100%)	EI: M ⁺ 403 (24%) 358 (100%) 277 (52%)	ESI: MH ⁺ 418 (100%) 416 (94%) 346 (8%)	EI: M ⁺ 401 (33%) 372 (100%) 344 (38%)

				
Ejemplo N°	276	277	278	279
Rendimiento	81%	58%	~20%	30%
Masa	EI: M⁺ 431 (5%) 372 (100%) 291 (46%)	ESI: M⁺ 444 (100%) 442 (97%) 115 (20%)	ESI: MH⁺ 494 (75%) 346 (18%) 214 (55%)	ESI: MH⁺ 418 (100%) 416 (97%) 310 (27%)
				
Ejemplo N°	280	281	282	283
Rendimiento	55%	43%	~18%	35%
Masa	ESI: MH⁺ 444 (100%) 442 (97%) 214 (12%)	ESI: MH⁺ 446 (100%) 444 (95%) 346 (5%)	ESI: MH⁺ 416 (100%) 414 (96%) 317 (4%)	ESI: MH⁺ 446 (100%) 444 (90%)
				
Ejemplo N°	284	285	286	287
Rendimiento	51%	46%	47%	61%
Masa	ESI: MH⁺	ESI: MH⁺	ESI: MH⁺	ESI: MH⁺

ES 2 320 204 T3

	520 (100%)	520 (100%)	432 (100%)	446 (100%)
	518 (97%)	518 (97%)	430 (95%)	444 (93%)
	115 (27%)	115 (23%)	346 (5%)	115 (13%)

De acuerdo con la siguiente variante de preparación se sintetizan también los siguiente compuestos



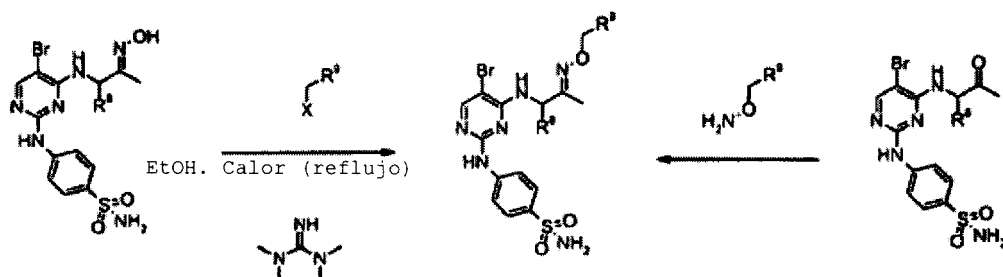
30 mg (0,0678 mMol) del compuesto N° 277 se disuelven en 1 ml de metanol/tetrahidrofurano 1:1. Después de haber añadido ~10 mg de borohidruro de sodio se sigue agitando durante 2 horas. Luego, mediando enfriamiento se sofoca con ~3-4 gotas de ácido acético glacial y se concentra por evaporación. Seguidamente se asocia el producto en bruto con un poco de agua, se succiona y se suspende con acetonitrilo y se seca al vacío a 60°C. Rendimiento: 21 mg (70% del teórico) del compuesto deseado.

Ejemplo N°	288	289
Rendimiento	52%	70%
Masa	EI: M⁺	ESI: MH⁺
	465 (5%)	446 (100%)
	358 (40%)	444 (93%)
	207 (31%)	117 (20%)

Ejemplo 290

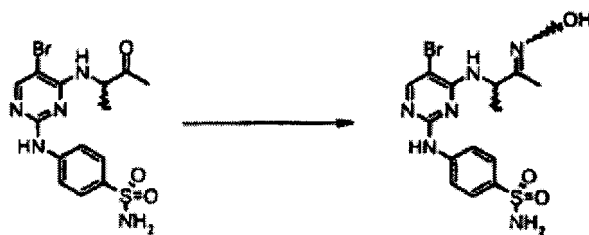
Preparación de los compuestos de éter de oxima-pirimidina de la fórmula general I

La preparación de los éteres de oxima se efectúa de acuerdo con el siguiente esquema general de reacciones.



R^8 y R^9 tienen los significados indicados en la fórmula general I.

Preparación del Ejemplo 290



50 mg (0,12 mMol) del compuesto N° 282, 34 mg de cloruro de hidroxilamonio y 150 mg de KOH pulverizado se hierven a reflujo durante 2 horas en 2 ml de etanol. Después de esto se vierte sobre una mezcla de hielo y agua y se acidifica con ácido acético glacial, se extrae 3 veces con diclorometano/isopropanol 4:1, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. El residuo se suspende con acetonitrilo, se filtra con succión y se seca a 60°C. Rendimiento: 28 mg (54% del teórico) del compuesto deseado.

Masa

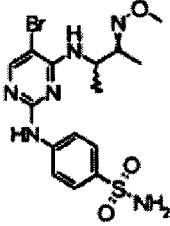
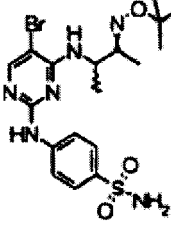
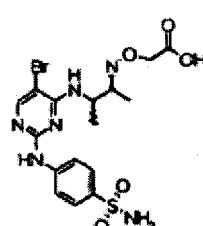
ESI: MH+

371 (61%)

289 (91%)

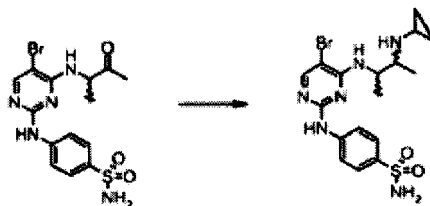
ES 2 320 204 T3

En un modo de procedimiento análogo se prepararon también los siguientes compuestos:

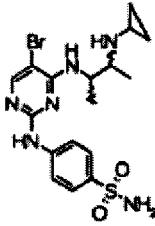
			
Ejemplo N°	291	292	293
Rendimiento	34%	36%	40%
Masa	ESI: MH⁺ 443 (95%) 445 (99%) 373 (32%)	ESI: MH⁺ 485 (92%) 487 (99%)	ESI: MH⁺ 487 (91%) 489 (89%) 373 (32%)

Ejemplo 294

Aminación reductora



50 mg (0,12 mMol) del compuesto N° 282 y 7,5 mg (0,132 mMol) de ciclopropilamina se disuelven en 2 ml de 1,2-dicloroetano. Después de haber añadido 9,1 mg (0,144 mMol) de cianoborohidruro de sodio se deja seguir agitando durante 12 horas. Luego se diluye con diclorometano/isopropanol 4:1, se lava 2 veces con agua, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. El residuo se cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 95:5. Rendimiento: 18 mg (33% del teórico) del compuesto deseado.

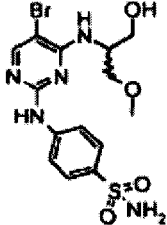
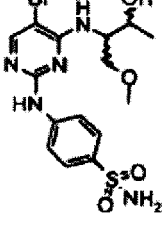
	
Rendimiento	33%
Masa	
	ESI: MH⁺ 457 (98%) 455 (93%) 249 (55%)

ES 2 320 204 T3

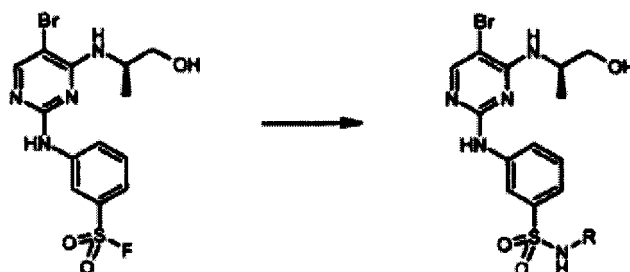
En un modo de procedimiento análogo se preparan también los compuestos N^{os} 159, 160, 161, 163, 167, 168, 170, 174, 175, 191, 192, 203 y 204.

5 Ejemplos 295 y 296

En un modo de procedimiento análogo al del Ejemplo 1 se preparan los siguientes dos compuestos.

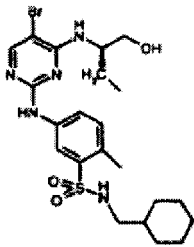
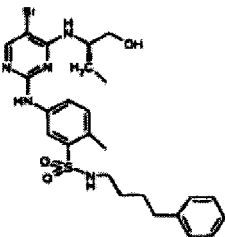
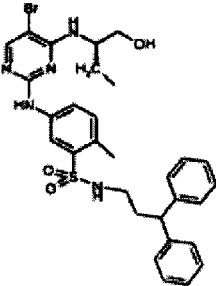
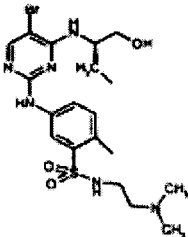
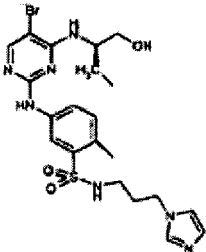
		
Ejemplo N°	295	296
Rendimiento	46%	47%
Masa	ESI: MH⁺	ESI: MH⁺
	432 (30%)	446 (45%)
	434 (31%)	448 (49%)
	123 (100%)	123 (90%)

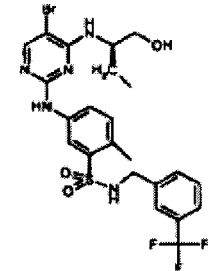
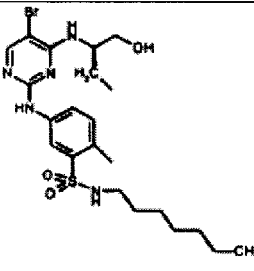
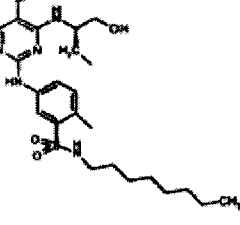
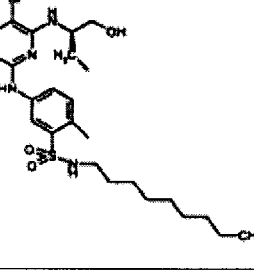
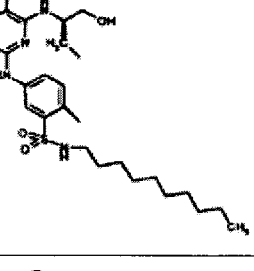
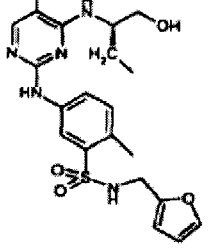
Preparación de las sulfonamidas de la fórmula general I

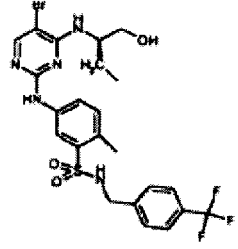
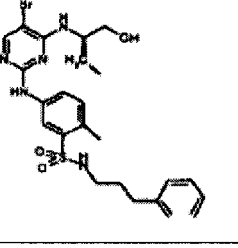
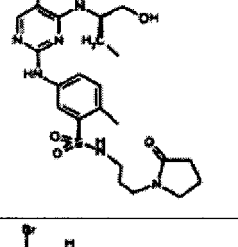
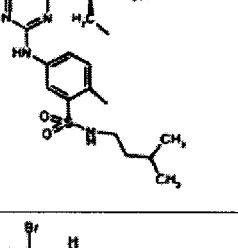
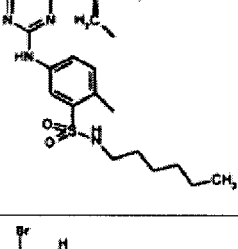
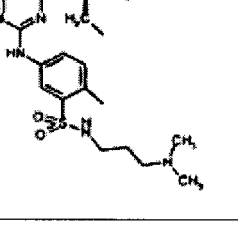


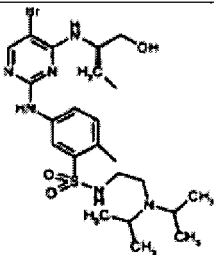
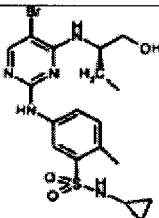
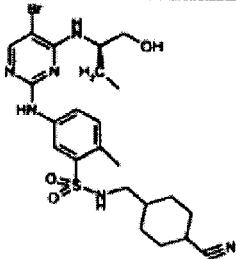
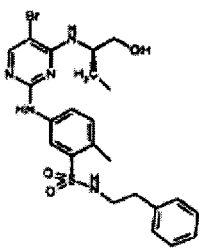
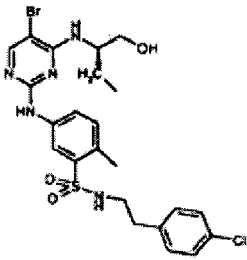
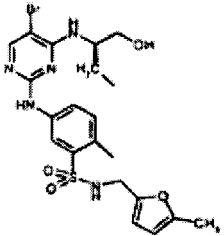
0,2 mMol de un fluoruro de ácido sulfónico se disponen previamente en el reactor de un aparato sintetizador. Se añade a esto 1,0 ml de un disolvente, preferiblemente 2-butanol. Consecutivamente se añaden a esto a través de una pipeta 0,2 ml (0,2 mMol) de DMAP -disuelta en un disolvente, por ejemplo DMSO o 2-butanol- y 0,2 ml (0,2 mMol) de la amina, disuelta en 2-butanol. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 20 horas a 80°C. Después de haberse terminado la reacción, el producto bruto se retira con una pipeta y el reactor se lava posteriormente con 1,0 ml de THF. La solución del producto bruto se concentra luego por evaporación y se purifica mediante una HPLC.

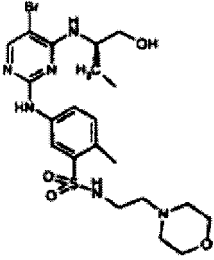
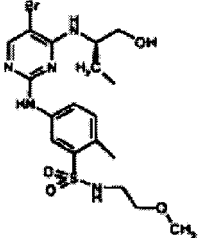
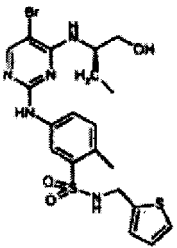
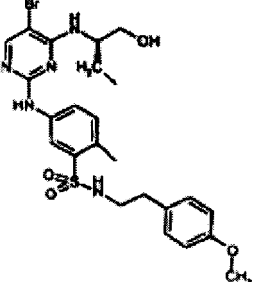
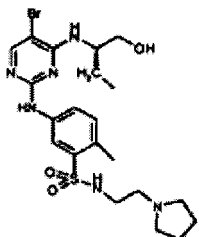
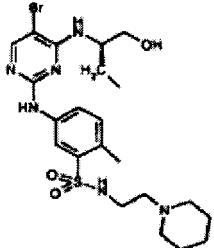
Se prepararon los siguientes compuestos

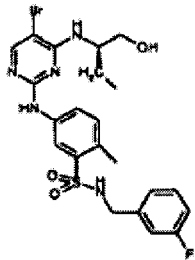
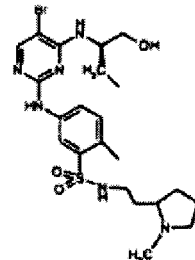
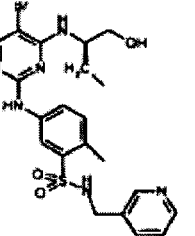
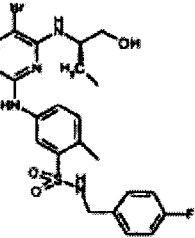
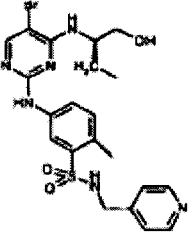
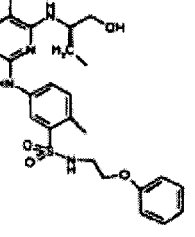
Ejemplo N°	Compuesto	Peso molecular	ESI-MS
297		526,4968	526/528
298		562,5298	562/564
299		624,6006	624/626
300		501,4471	501/503
301		538,4682	538/540

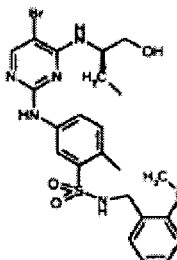
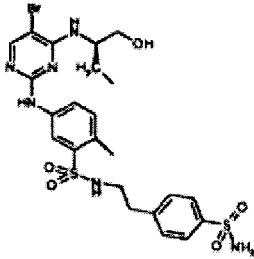
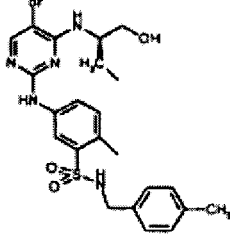
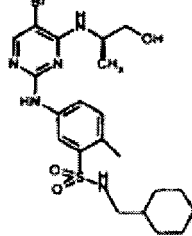
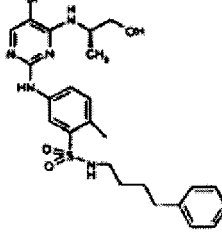
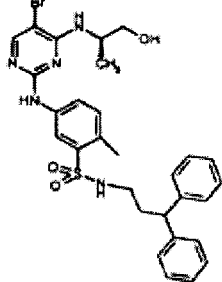
302		588,4465	588/590
303		528,5126	528/530
304		542,5394	542/544
305		556,5662	556/558
306		570,593	570/572
307		510,4106	510/512

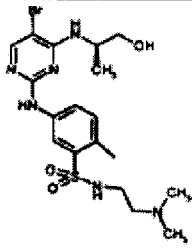
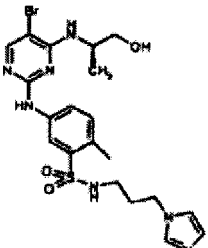
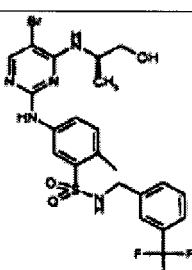
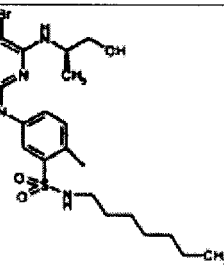
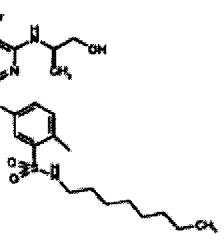
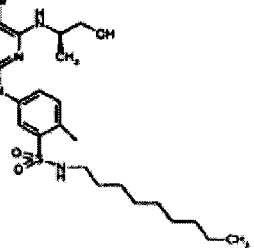
308		588,4465	588/590
309		548,503	548/550
310		555,4949	555/557
311		500,459	500/502
312		514,4858	514/516
313		515,4739	515/517

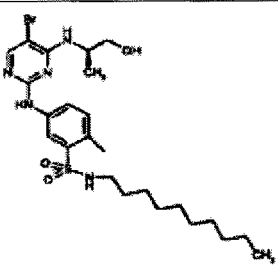
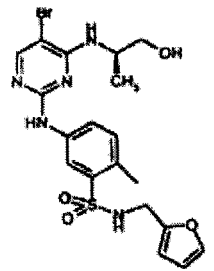
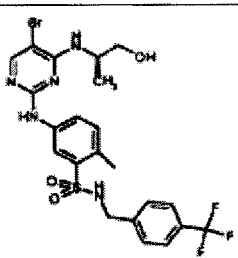
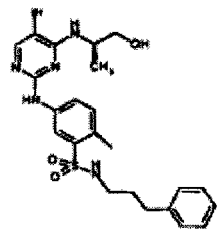
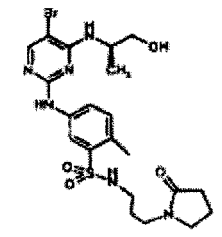
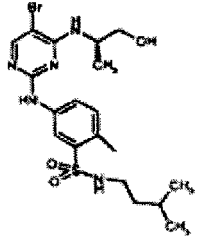
5 10	314		557, 5543	557/559
15 20	315		470, 3896	470/472
25 30	316		551, 5069	551/553
35 40	317		534, 4762	534/536
45 50	318		568, 9213	568/570
55 60	319		524, 4374	524/526

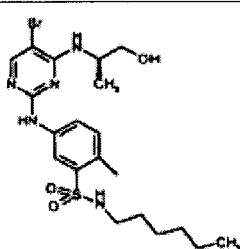
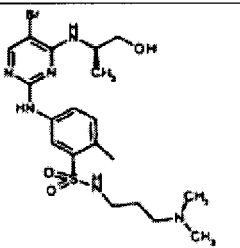
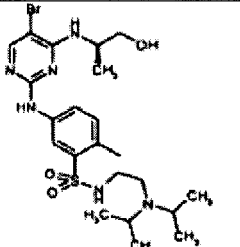
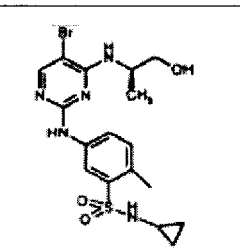
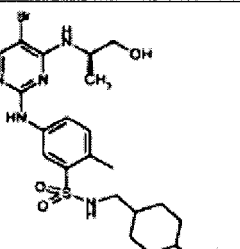
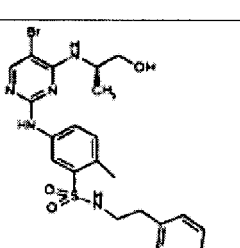
320		543, 4839	543/545
321		488, 4044	488/490
322		526, 4776	526/528
323		564, 502	564/566
324		527, 4849	527/529
325		541, 5117	541/543

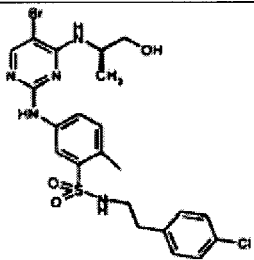
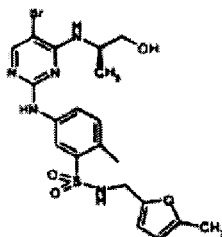
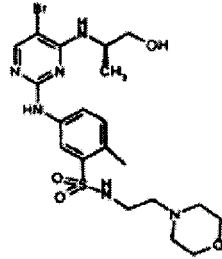
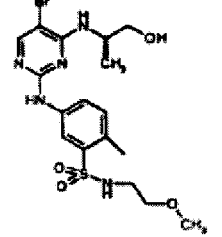
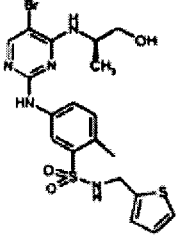
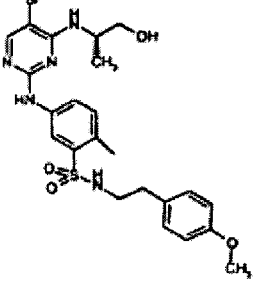
326		538, 4395	538/540
327		541, 5117	541/543
328		521, 4375	521/523
329		538, 4395	538/540
330		521, 4375	521/523
331		550, 4752	550/552

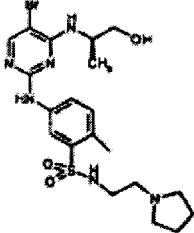
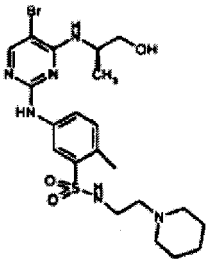
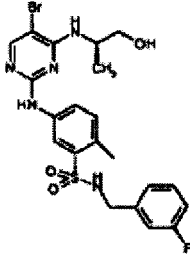
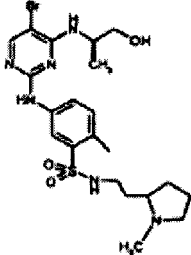
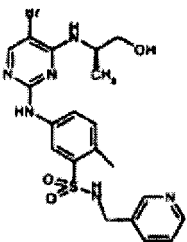
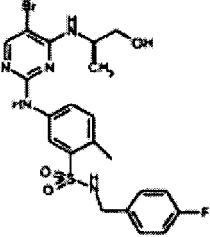
332		550, 4752	550/552
333		613, 5551	613/615
334		534, 4762	534/536
335		512, 47	512/514
336		548, 503	548/550
337		610, 5738	610/612

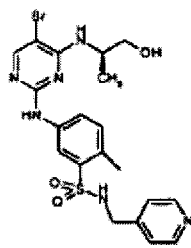
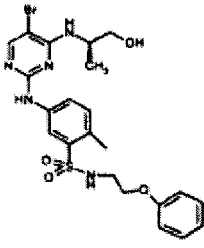
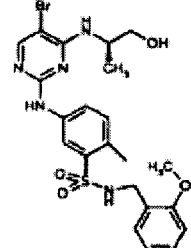
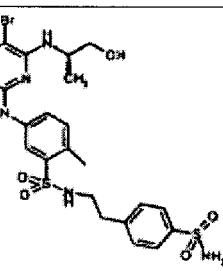
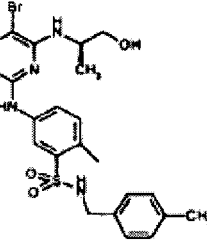
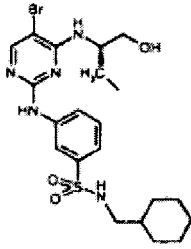
338		487, 4203	487/489
339		524, 4414	524/526
340		574, 4197	574/576
341		514, 4858	516/514
342		528, 5126	528/530
343		542, 5394	542/544

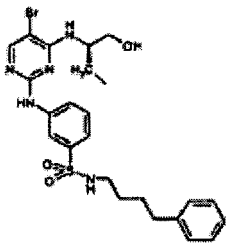
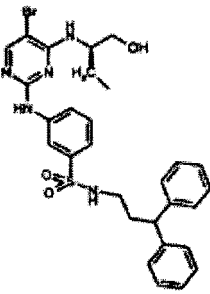
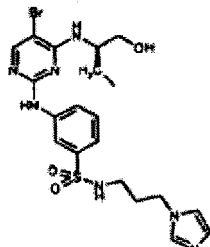
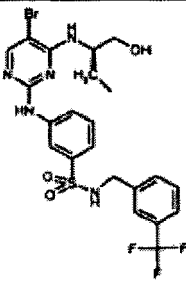
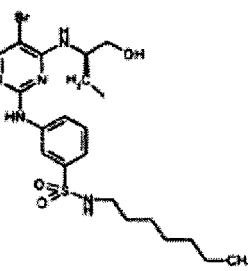
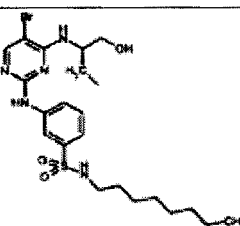
5	344		556,5662	556/558
10				
15	345		496,3838	496/498
20				
25	346		574,4197	574/576
30				
35	347		534,4762	534/536
40				
45	348		541,4681	541/543
50				
55	349		486,4322	486/488
60				

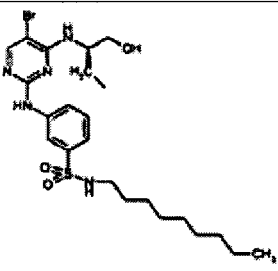
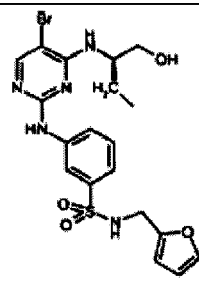
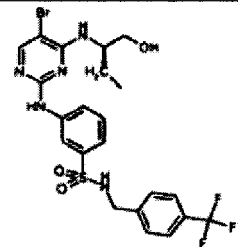
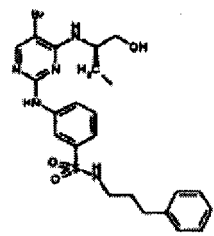
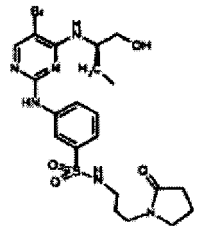
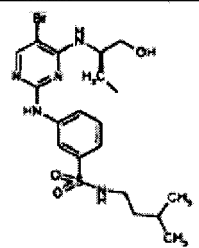
350		500,459	500/502
351		501,4471	501/503
352		543,5275	543/545
353		456,3628	456/458
354		537,4801	537/539
355		520,4494	520/522

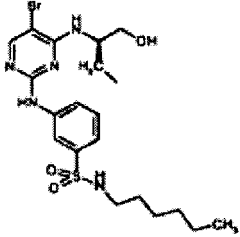
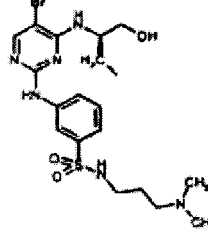
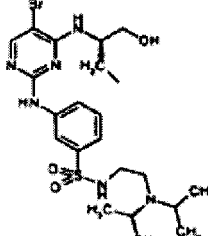
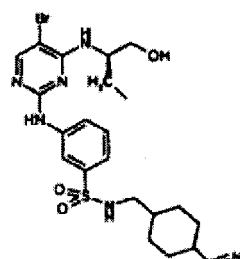
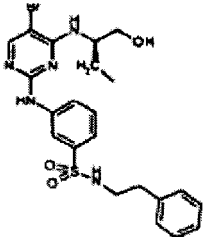
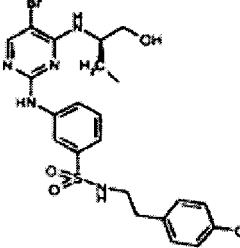
5 10	356		554,8945	554/556
15 20	357		510,4106	510/512
25 30	358		529,4571	529/531
35 40	359		474,3776	474/476
45 50	360		512,4508	541/514
55 60	361		550,4752	550/552

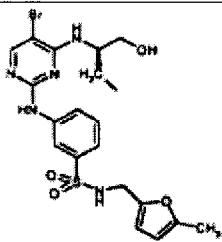
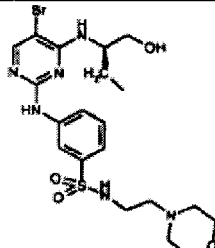
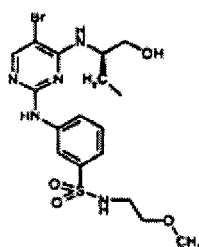
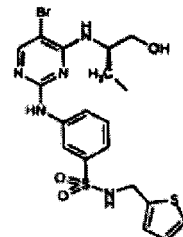
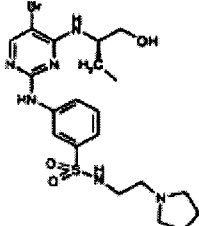
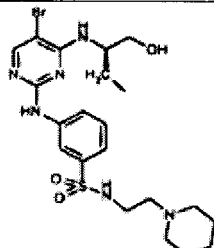
362		513, 4581	513/515
363		527, 4849	527/529
364		524, 4127	524/526
365		527, 4849	527/529
366		507, 4107	507/509
367		524, 4127	524, 526

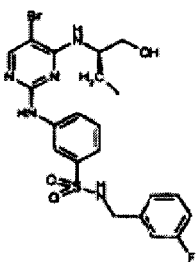
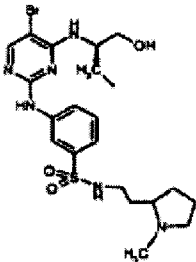
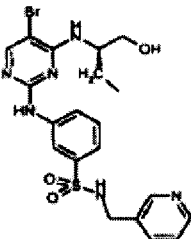
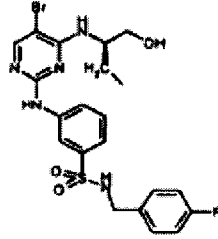
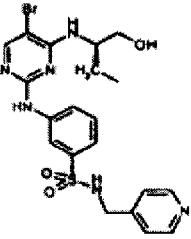
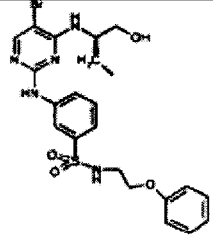
368		507,4107	507/509
369		536,4484	536/538
370		536,4484	536/538
371		599,5283	599/601
372		520,4494	520/522
373		512,47	512/514

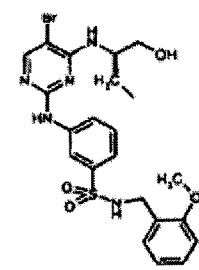
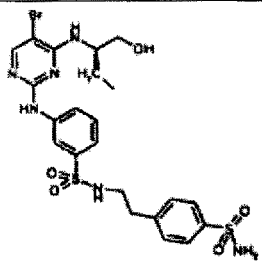
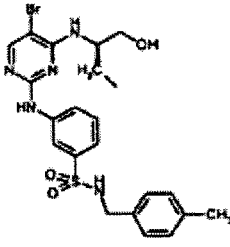
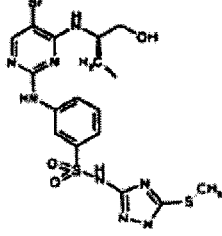
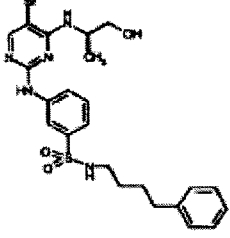
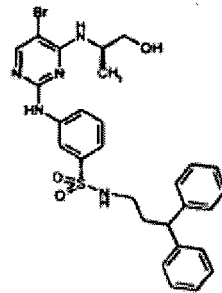
5 10	374		548, 503	548/550
15 20	375		610, 5738	610/612
25 30	376		524, 4414	524/526
35 40	377		574, 4197	574/576
45 50	378		514, 4858	514/516
55 60 65	379		528, 5126	528/530

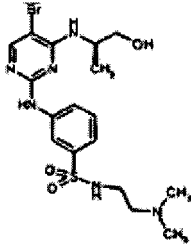
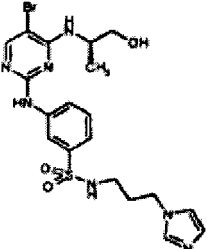
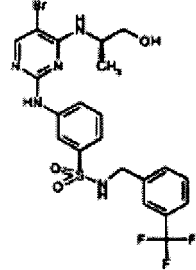
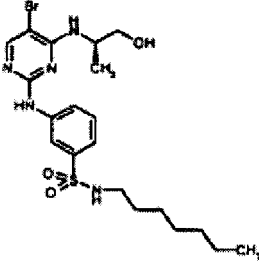
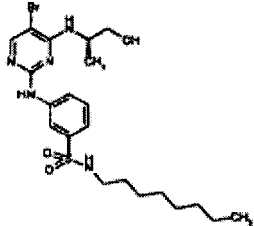
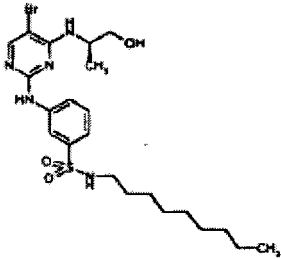
380		542, 5394	542/544
381		496, 3838	496/498
382		574, 4197	574/576
383		534, 4762	534/536
384		541, 4681	541/543
385		486, 4322	486/488

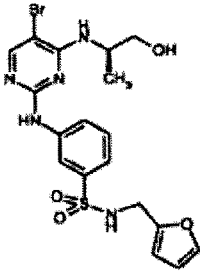
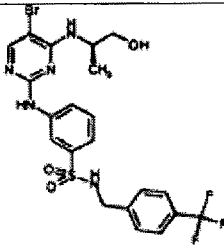
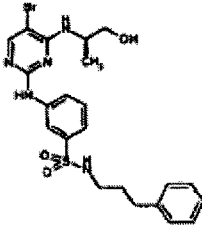
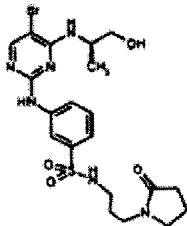
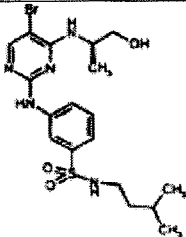
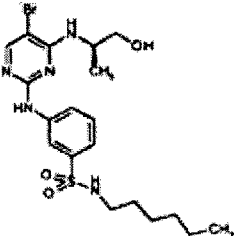
386		500,459	500/502
387		501,4471	501/503
388		543,5275	543/545
389		537,4801	537/539
390		520,4494	520/522
391		554,8945	554/556

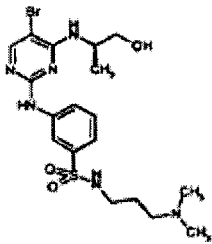
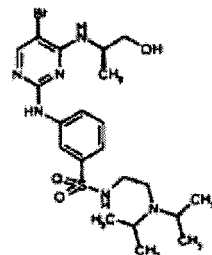
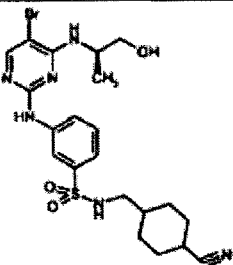
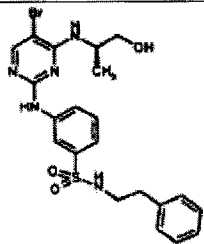
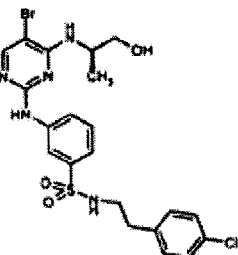
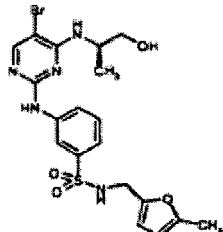
392		510,4106	510/512
393		529,4571	529/531
394		474,3776	474/476
395		512,4508	512/514
396		513,4581	513/515
397		527,4849	527/529

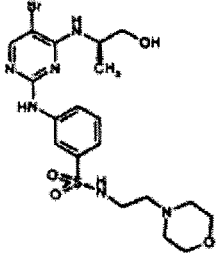
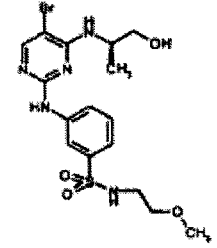
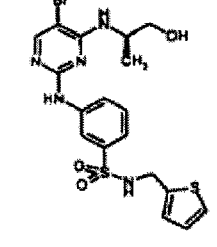
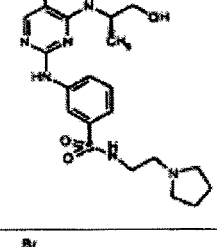
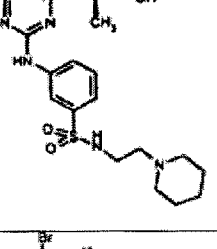
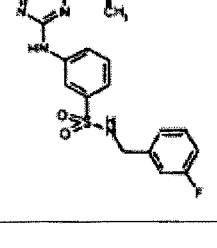
398		524, 4127	524/526
399		527, 4849	527/529
400		507, 4107	507/509
401		524, 4127	524/526
402		507, 4107	507/509
403		536, 4484	526/538

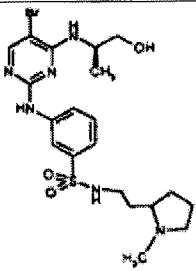
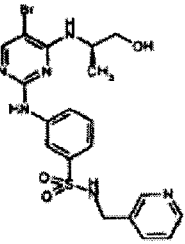
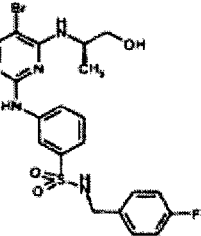
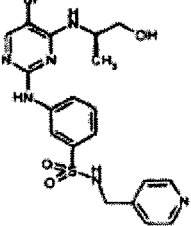
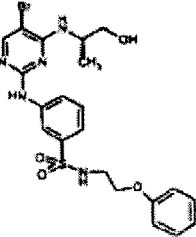
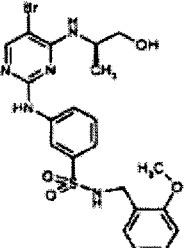
5	404		536,4484	536/538
10				
15	405		599,5283	599/601
20				
25	406		520,4494	520/522
30				
35	407		529,4419	529/531
40				
45	408		534,4762	534/536
50				
55	409		596,547	596/598
60				
65				

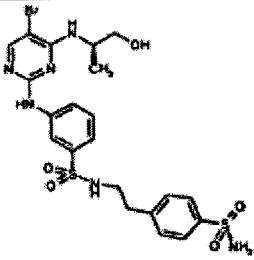
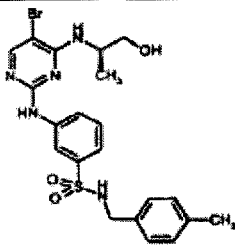
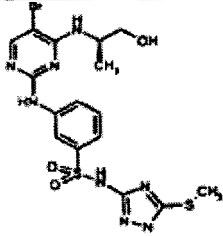
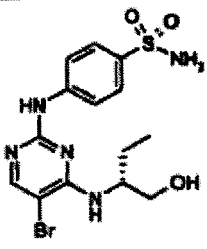
5	410		473, 3935	473/475
10	411		510, 4146	510/512
15	412		560, 3929	560/562
20	413		500, 459	500/502
25	414		514, 4858	514/516
30	415		528, 5126	528/530

5 10	416		482, 357	482/484
15 20	417		560, 3929	560/562
25 30	418		520, 4494	520/522
35 40	419		527, 4413	527/529
45 50	420		472, 4054	472/474
55 60	421		486, 4322	486/488

5 10	422		487, 4203	487/489
15 20	423		529, 5007	529/531
25 30	424		523, 4532	523/525
35 40	425		506, 4226	506/508
45 50	426		540, 8677	540/542
55 60	427		496, 3838	496/498

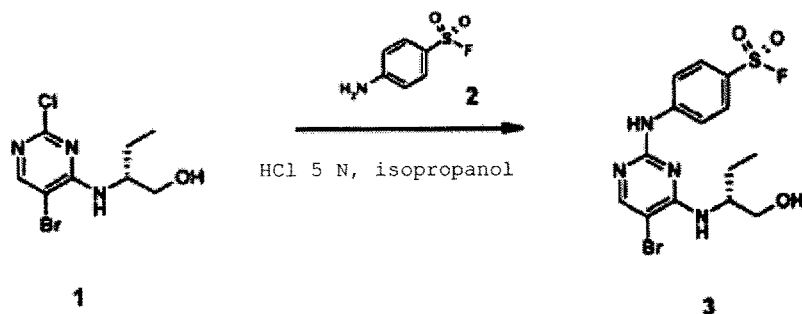
428		515, 4303	515/517
429		460, 3508	460/462
430		498, 424	498/500
431		499, 4313	499/501
432		513, 4581	513/515
433		510, 3859	510/512

5 10	434		513, 4581	513/515
15 20	435		493, 3839	493/495
25 30	436		510, 3859	510/512
35 40	437		493, 3839	493/495
45 50	438		522, 4216	522/524
55 60	439		522, 4216	522/524

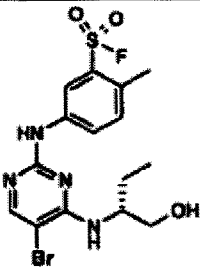
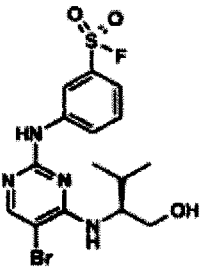
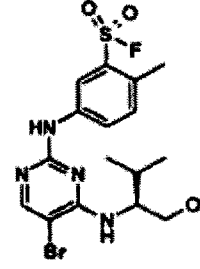
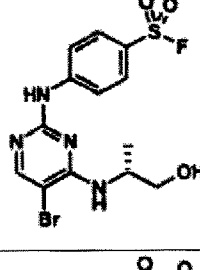
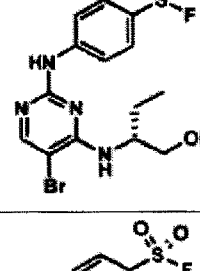
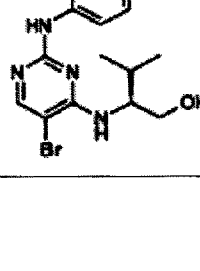
5 10	440		585, 5015	585/587
15 20	441		506, 4226	506/508
25 30	442		515, 4151	515/517
35 40	443*)		416, 30	416/418
45	*) preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para sulfonamidas			

Preparación de los fluoruros de pirimidina-sulfonilo de la fórmula general I

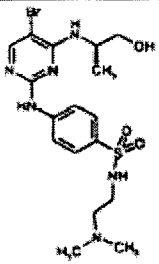
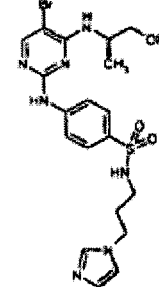
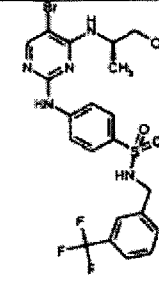
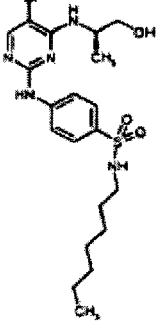
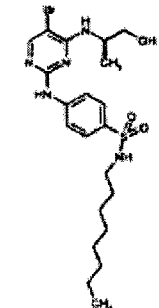
La preparación de los fluoruros de ácido pirimidina-sulfónico se efectúa de una manera análoga a la preparación de las amidas de ácidos sulfónico.

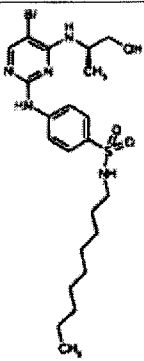
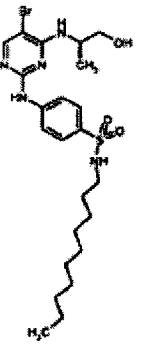
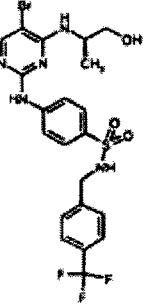
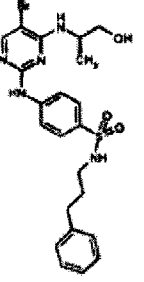
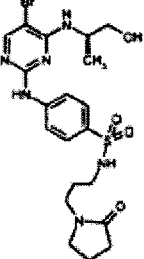


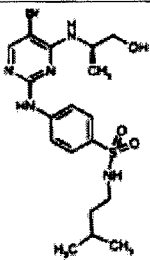
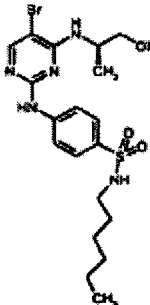
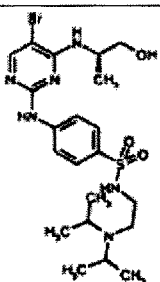
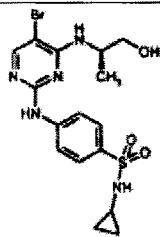
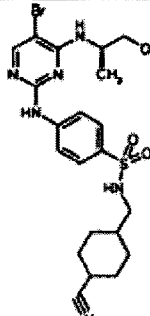
Ejemplo N°	Compuesto	Peso molecular	Punto de fusión [°C] y ESI-MS
444		405,25	217-220 405/407
445		419,27	196-202 419/421
446		419,27	165-196 419/421

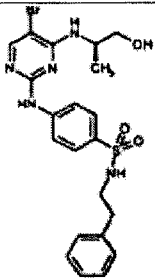
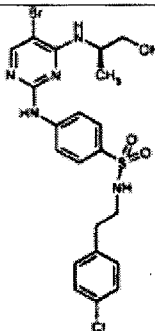
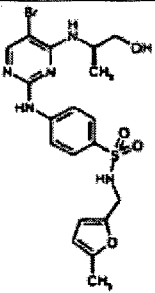
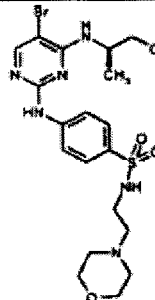
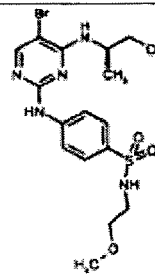
447		433, 30	198-204 433/435
448		433, 30	144-149 433/435
449		447, 33	219-222 447/449
450		405, 25	170-173 405/407
451		419, 27	226-228 419/421
452		433, 30	433/435

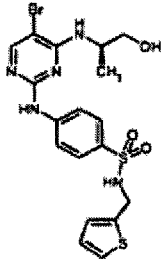
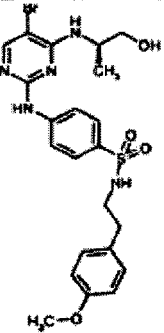
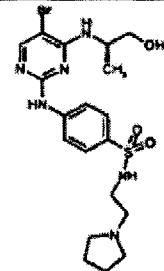
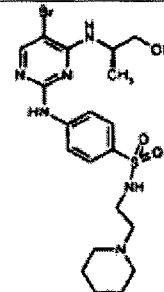
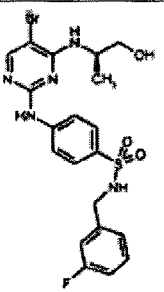
5	453		447, 33	447/449
10	454		433, 30	433/435
15	455		419, 27	419/421
20	456		498, 4432	498/500
25	457		534, 4762	534/536
30	458		596, 547	596/598

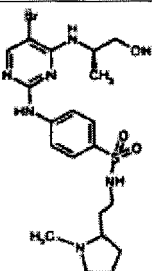
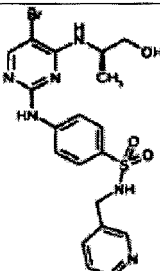
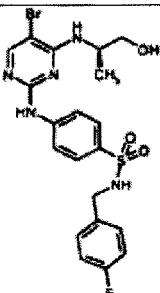
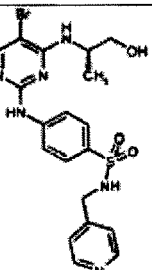
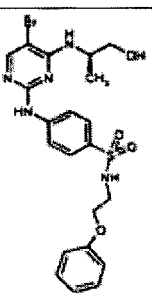
459		473, 3935	473/475
460		510, 4146	510/512
461		560, 3929	560/562
462		500, 459	500/502
463		514, 4858	514/516

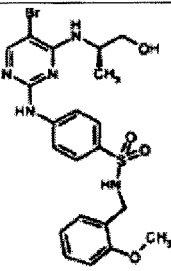
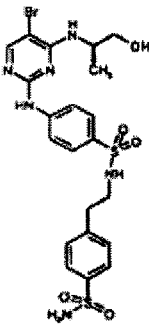
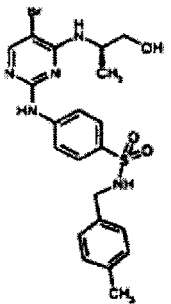
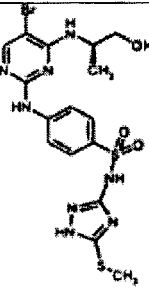
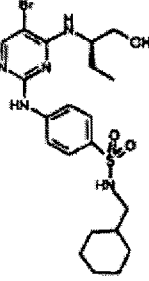
5 10 15	464		528, 5126	528/530
20 25	465		542, 5394	542/544
30 35 40	466		560, 3929	560/562
45 50	467		520, 4494	520/522
55 60 65	468		527, 4413	527/529

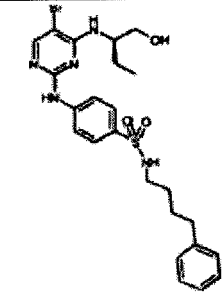
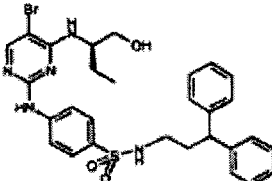
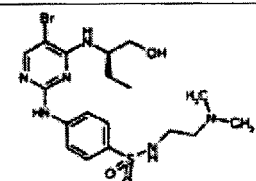
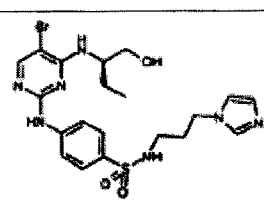
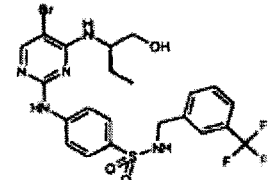
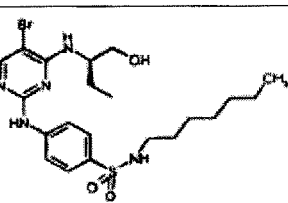
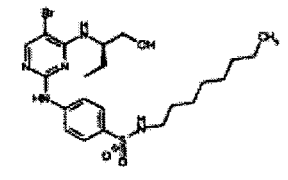
469		472, 4054	472/474
470		486, 4322	486/488
471		529, 5007	529/531
472		442, 336	442/444
473		523, 4532	523/525

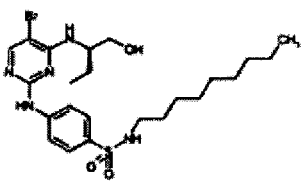
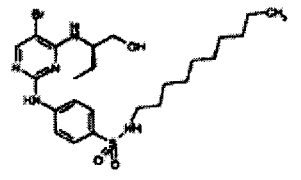
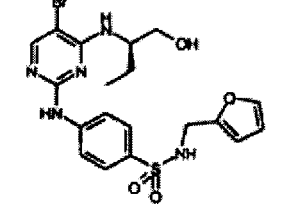
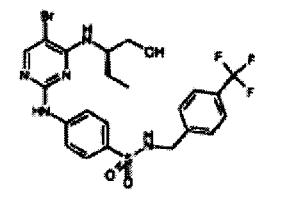
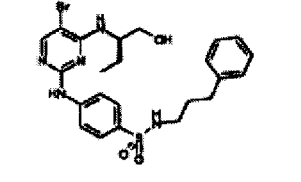
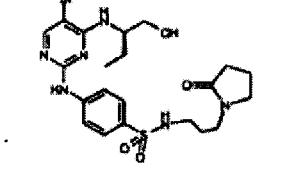
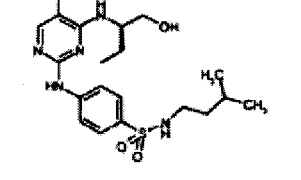
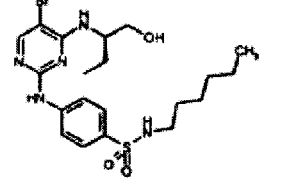
474		506,4226	506/508
475		540,8677	540/542
476		496,3838	496/498
477		515,4303	515/517
478		460,3508	460/462

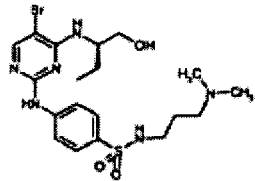
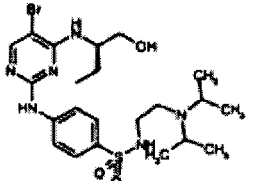
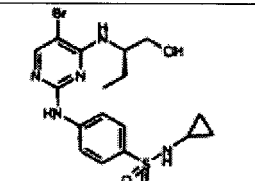
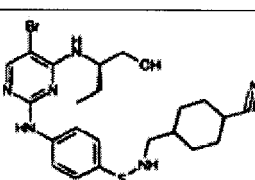
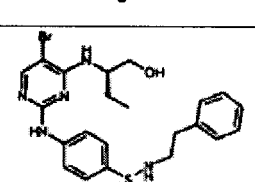
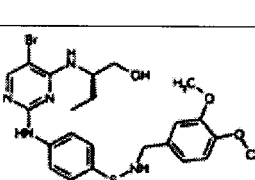
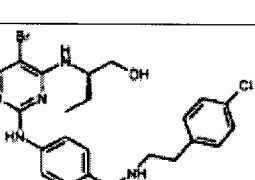
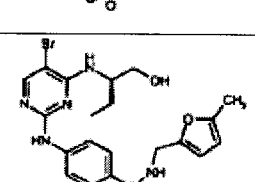
479		498, 424	498/500
480		536, 4484	536/538
481		499, 4313	499/501
482		513, 4581	513/515
483		510, 3859	510/512

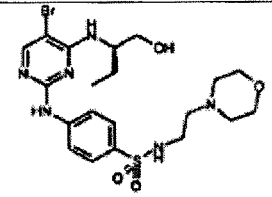
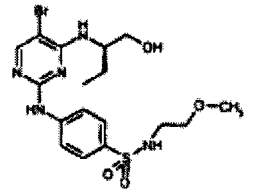
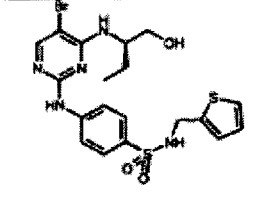
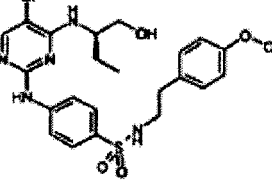
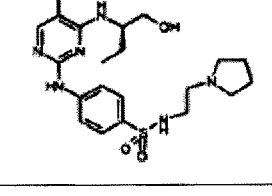
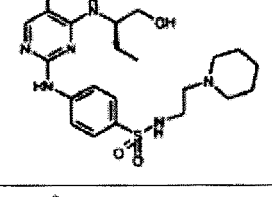
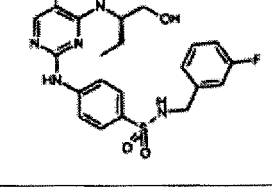
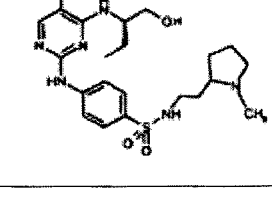
5 10	484		513, 4581	513/515
15 20	485		493, 3839	493/495
25 30	486		510, 3859	510/512
35 40	487		493, 3839	493/495
45 50 55	488		522, 4216	522/524

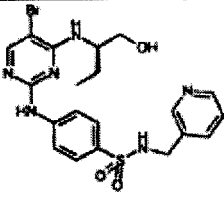
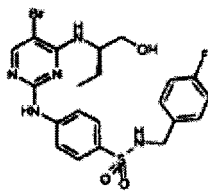
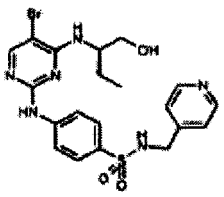
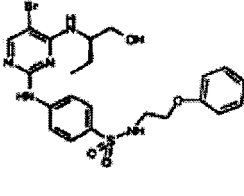
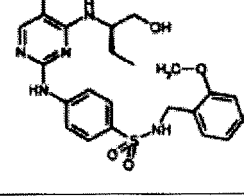
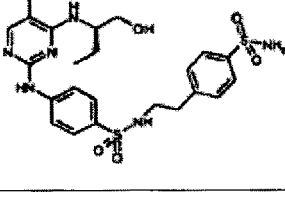
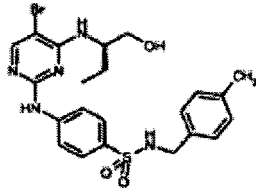
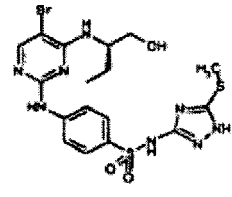
5	489		522, 4216	522/524
10				
15	490		585, 5015	585/587
20				
25	491		506, 4226	506/508
30				
35				
40	492		515, 4151	515/517
45				
50	493		512, 47	
55				
60				
65				

494		548,503	
495		610,5738	
496		487,4203	
497		524,4414	
498		574,4197	
499		514,4858	
500		528,5126	

501		542, 5394	
502		556, 5662	
503		496, 3838	
504		574, 4197	
505		534, 4762	
506		541, 4681	
507		486, 4322	
508		500, 459	

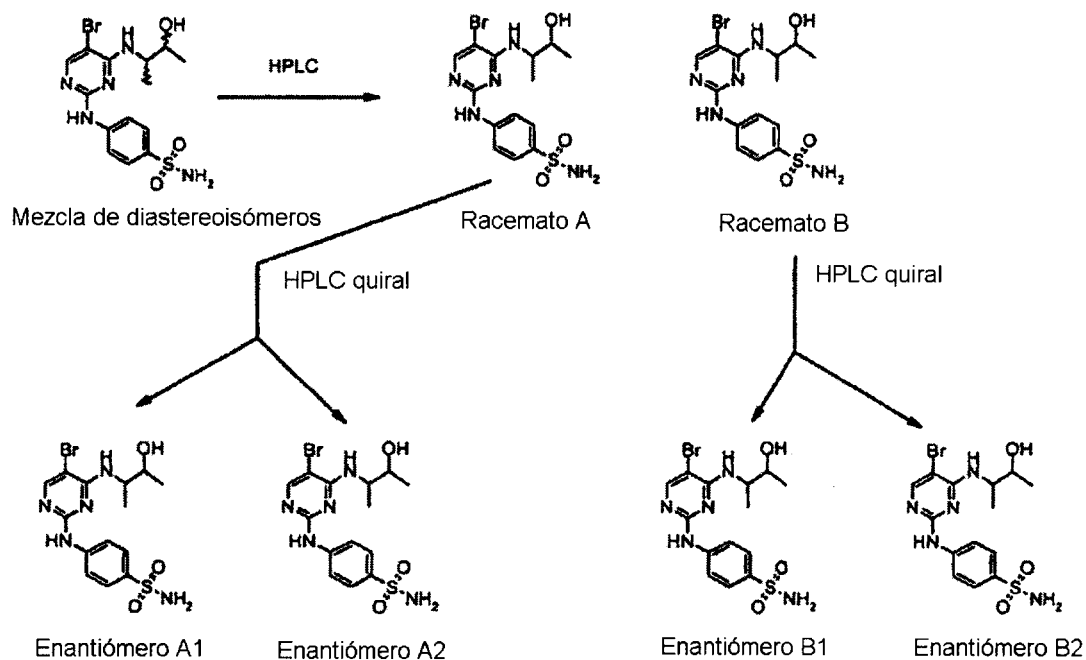
509		501,4471	
510		543,5275	
511		456,3628	
512		537,4801	
513		520,4494	
514		566,4742	
515		554,8945	
516		510,4106	

517		529,4571	
518		474,3776	
519		512,4508	
520		550,4752	
521		513,4581	
522		527,4849	
523		524,4127	
524		527,4849	

525		507, 4107	
526		524, 4127	
527		507, 4107	
528		536, 4484	
529		536, 4484	
530		599, 5283	
531		520, 4494	
532		529, 4419	

Separación de mezclas de diastereoisómeros de los compuestos conformes al invento

Separación en el ejemplo de la mezcla de diastereoisómeros del compuesto n° 274



La mezcla de diastereoisómeros se separó en los dos racematos (A y B) mediante una HPLC.

Condiciones:

Columna: Kromasil C18 (5 μ m) 150x4,6 mm

Eluyente: 25% acetonitrilo/agua con 1 ml de NH_3 /l;

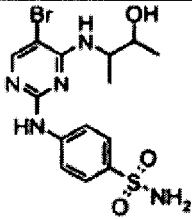
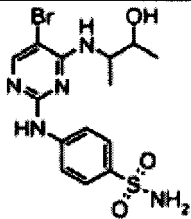
Caudal: 1,0 ml/min

Detección: PDA 300 nm

Tiempos de retención: racemato A - 11,6 min

racemato B - 12,4 min

(Tabla pasa a página siguiente)

		
	Racemato B	Racemato A
RMN	DMSO-d6:	DMSO-d6:
	9.68, s, 1H	9.68, s, 1H
	8.12, s, 1H	8.11, s, 1H
	7.87, d, 2H	7.85, d, 2H
	7.70, d, 2H	7.69, d, 2H
	7.14, s, 2H	7.16, s, 2H
	6.15, d, 1H	6.35, d, 1H
	5.01, d, 1H	4.90, d, 1H
	4.10, m, 1H	4.08, m, 1H
	3.80, m, 1H	3.80, m, 1H
	1.22, d, 3H	1.18, d, 3H
	1.1, d, 3H	1.12, d, 3H

Seguidamente se separaron los racematos A y B en cada caso mediante una HPLC quiral.

Condiciones:

Columna: Chiralpak AD (10 μ m) 250x4,6 mm

Eluyente: Hexano/etanol 80:20

Caudal: 1,0 ml/min

Detección: PDA 300 nm

Tiempos de retención: enantiómero A1 - 16,6 min

enantiómero A2 - 19,6 min

enantiómero B1 - 16,0 min

enantiómero B2 - 17,8 min

Preparación de los compuestos intermedio utilizados preferentemente para la síntesis de los compuestos de la fórmula general I conformes al invento.

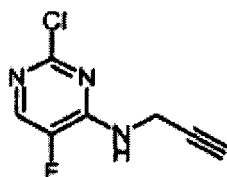
Ejemplo 1.0

Preparación de N-(2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-N-2-propinilamina

11,1 g (66 mmol) de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina se disuelven en 60 ml de acetonitrilo y se añaden a esto 10,2 ml (73 mmol) trietilamina y 6,0 ml (86 mmol) de propinilamina. La mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente y a continuación se vierte en agua. La mezcla se extrae mediante acetato de etilo, las fases

ES 2 320 204 T3

orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_2 y el disolvente se evapora mediante una depresión. Después de haber recristalizado el material remanente con diisopropiléter/hexano, el rendimiento es de 10,6 g (87% del teórico)

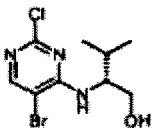
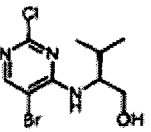
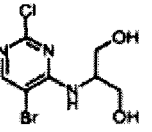
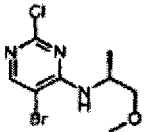


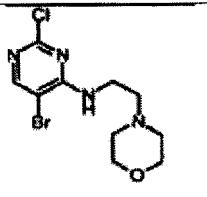
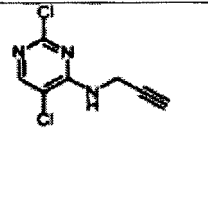
5H 8.18 (3, 3Hz, 1H) Disolvente:
DMSO
4CH 4,14 (dd, 2H) Rendimiento: 87%
3,20 (t, 1H) Punto de
fusión: 96°C
NH 8,65 (tb, 1H)

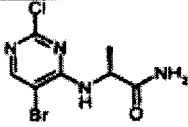
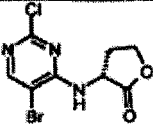
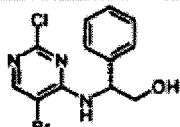
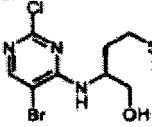
Los derivados de 4-(diaminociclohexilo) seguidamente descritos se sintetizan a través de unas aminaciones en condiciones reductoras del derivado cetónico descrito mediando utilización de triacetoxi-borohidruro (Abdel-Magid, Carson, Harris, Maryanoff Sha, J. Org. Chem. 1996, 61, 3849). El derivado cetónico se obtiene mediante oxidación con TPAP (Griffith, Ley, Aldrichimica Acta 1990, 23, 13) del correspondiente alcohol.

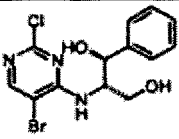
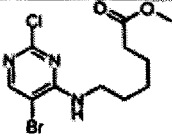
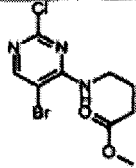
De una manera análoga, se preparan también los siguientes compuestos intermedios.

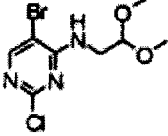
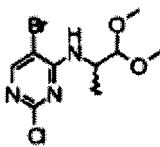
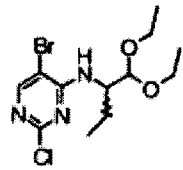
Ejemplo N°	1.1	1.2	1.3	1.4
Disolvente	CDCl_3	DMSO	DMSO	DMSO
5-H	7.87 (s, 1H)	8.34 (s, 1H)	8.24 (s, 1H)	8.23 (s, 1H)
4CH	4.32 (dd, 2H)	4.48 (q, 1H)	3.59 (td, 2H)	3.21 (t, 2H)
	2.30 (t, 1H)	1.93 (dq, 2H)	2.78 (t, 2H)	1.10 (mc, 1H)
5CH	2.03 (s, 3H)	0.92 (t, 3H)	7.57 (s, 1H)	0.42 (mc, 2H)
		3.66 (s, 3H)	6.85 (s, 1H)	0.37 (mc, 2H)
NH	4.91 (sb, 1H)	7.69 (d, 1H)	7.90 (tb, 1H)	7.84 (t, 1H)
			11.92 (sb, 1H)	
Rendimiento	80%	42%	33%	74%
P.f.	121-121.5 °C	73°C	90°C	98°C

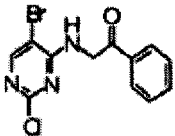
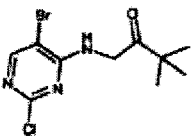
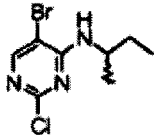
				
Ejemplo N°	1.5	1.6	1.7	1.8
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8.26 (s,1H)	8.26 (s,1H)	8.27 (s,1H)	8.37 (s,1H)
4CH	3.59 (mc,2H)	3.58 (mc,2H)	3.58 (sb,4H)	4.40 (m, 1H)
	3.90 (mc,1H)	3.97(mc,1H)	4.14 (mc,1H)	3.49 (dd,1H)
	1.98 (mc,1H)	1.96 (mc,1H)		3.33 (dd,1H)
	0.94 (d,3H)	0.92 (d,3H)		3.26 (s,3H)
	0.86 (d,3H)	0.84 (d,3H)		1.15 (d,3H)
OH	4.67 (mb,1H)	4.74 (t,1H)	4.78 (sb,2H)	
NH	6.75 (sb,1H)	6.87 (d,1H)	6.73 (sb,1H)	7.29 (d, 1H)
Rendimiento	82%	91%	41%	74%
P.f.	113-114°C	121-122°C	155-156°C	Aceite

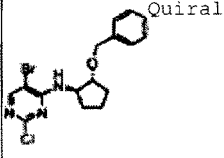
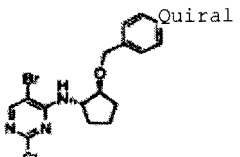
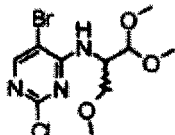
		
Ejemplo N°	1.9	1.10
Disol- vente	DMSO	DMSO
6-H 4CH OH NH	8.24 (s,1H) 3.49 (q,2H) 2.50 (t,2H) 2.42 (t,4H) 3.56 (t,4H) 7.57 (sb,1H)	8.36 (s,1H) 4.14 (d,2H) 3.18 (t,1H) 8.40 (s,1H)
Rendi- miento	31%	73
P.f.	118-119°C	103-104°C

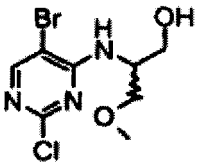
				
Ejemplo N°	1.11	1.12	1.13	1.14
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8.30 (s,1H) 4.46 (dq,1H) 1.38 (d,3H)	8.32 (s,1H) 5.04 (q,1H) 2.39 (m,2H)	8.29 (s,1H) 3.7-3.9 (2H) 5.19 (m,1H) 7.2-7.4 (5H)	8.24 (s,1H) 4.25 (m,1H) 3.48 (m,2H)
NH	7.60 (sb,1H)	4.31 (q,1H)	7.72 (d,1H) 5.09 (t,1H)	1.86 (m,2H)
OH	7.29 (sb,1H) 7.21 (d,1H)	4.40 (t,1H) 8.13 (d,1H)		2.43 (m,2H) 2.03(s,3H) 7.13 (d,1H) 4.88 (t,1H)
Rendimiento	87%	63%	99%	78%
P.f.	234°C desc.	210°C desc.	152-153°C	130°C

			
Ejemplo N°	1.15	1.16	1.17
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8.20 (s,1H) 3.55 (m, 2H) 4.22 (m,1H) 5.03 (m,2H) 7.1-7.4 (5H)	8.21 (s,1H) 3.33 (q, 2H) 1.53 (m,4H) 1.28 (m,2H) 2.29 (t,2H)	8.22 (s,1H) 3.39 (q,2H) 2.26 (t,2H) 1.79 (q,2H)
NH	6.53 (d,1H) 5.93 (d,1H)	7.74 (t,1H)	7.78 (t,1H) 12.11 (sb,1H)
Rendimiento	93%	99%	11%
P.f.	Aceite	Aceite	Aceite

			
Ejemplo N°	1.18	1.19	1.20
Rendimiento	86%	64%	87%
Masa	ESI : MH ⁺ 297(2%) 266 (22%) 234 (30%)	ESI : MH ⁺ 311 (2%) 248 (20%) 236 (18%)	CI : M+ 354 (100%) 352 (72%) 308 (54%)

			
Ejemplo N°	1.21	1.22	1.23
Rendimiento	26%	~20%	89%
Masa	EI : M⁺ 327 (10%) 222 (36%) 105 (100%)	RMN, CDC13 8,16 (s, 1H) 6,55 (s ,1H) 4,43 (d ,2H) 1,29 (s ,9H)	EI : M⁺ 265 (15%) 236 (100%) 209 (18%)

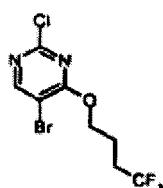
			
Ejemplo N°	1.24	1.25	1.26
Rendimiento	75%	70%	83%
Masa	CI : M⁺ 384 (100%) 212 (21%) 91 (7%)	CI M⁺ 384 (100%) 212 (21%) 91 (7%)	ESI : 319 3% 278 100% 220 68%

	
Ejemplo	1.27
N°	
Rendi-	98%
miento	
Masa	ESI: MH⁺ 298 (90%) 298 (100%) 210 (12%)

Ejemplo 2.0

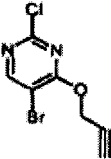
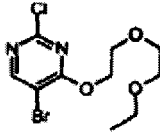
Preparación de 5-bromo-2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-pirimidina

3,19 g (14 mmol) de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina se mezclan con 8,06 g (63 mmol) de 4,4,4-trifluorobutanol y se añaden lentamente a esto 0,74 ml (8,4 mmol) de ácido trifluorometanosulfónico. La mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente y a continuación se vierte en agua. La mezcla se extrae mediante acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₂ y el disolvente se evapora mediante una depresión. El producto está siempre contaminado con cantidades variables de una 2,4-bisalcopirimidina. Por lo tanto, el material remanente es purificado mediante una cromatografía en gradientes con gel de sílice como material de soporte (eluyente: hexano y hexano/acetato de etilo en la relación 9:1. Este procedimiento conduce a un rendimiento de 1,70 g (38%) y proporciona asimismo 1,93 g (34%) de 5-bromo-2,4-bis-(4,4,4-trifluorobutoxi)-pirimidina (compuesto de partida)

**5H 8.74 (s,1H)****Cromatografía:****H hasta H/EA 9:1****4C 4.48 (t,2H)****Rendimiento:38 %****H 2.00 (mc,2H)****Punto de fusión****2.44 (mc,2H)****66.5 - 67.5 °C****5C****H**

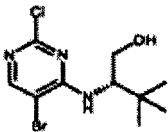
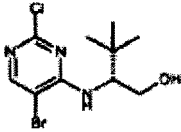
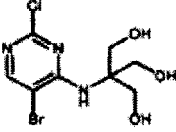
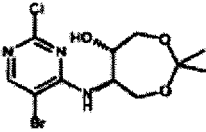
ES 2 320 204 T3

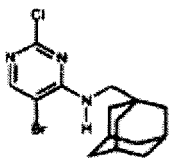
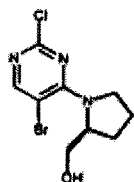
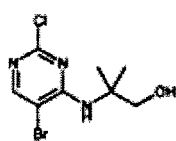
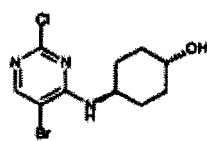
En un modo de procedimiento análogo se preparan también los siguientes compuestos:

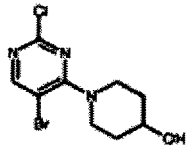
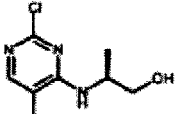
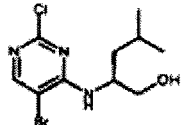
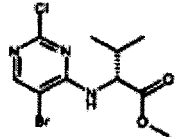
		
Ejemplo N°	2.1	2.2
	CDCl₃	DMSO
5-H	8.49 (s, 1H)	8.75 (s, 1H)
4CH	5.10 (d, 2H)	4.05 (mc, 2H)
		3.79 (mc, 2H)
		3.60 (mc, 2H)
5CH	2.59 (t, 1H)	3.48 (mc, 2H)
		3.40 (t, 2H)
		1.07 (t, 3H)
Cromatografía	H hasta	DCM hasta DCM/
	H/EA 4:1	MeOH 95:5
Rendimiento	78%	11%
P.f.:	55°C	Aceite

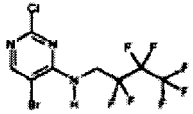
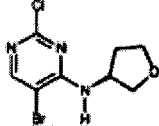
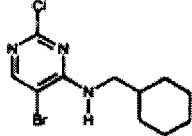
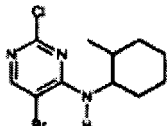
ES 2 320 204 T3

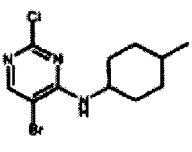
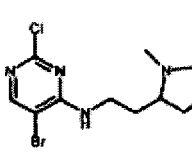
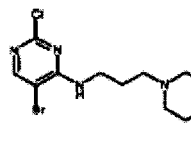
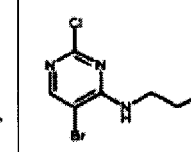
Análogamente a los Ejemplos 1 y 2 de procedimiento se preparan también los siguientes productos intermedios.

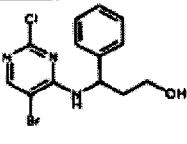
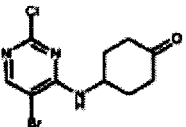
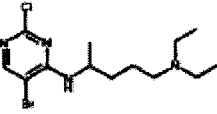
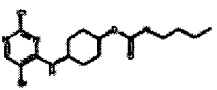
				
Ejemplo N°	1-2.1	1-2.2	1-2.3	1-2.4
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.26 (s,1H) 6.65 (d,1H) 4.70 (t,1H) 4.10 (dt,1H) 3.65 (at,2H) 0.90 (s,9H)	8.26 (s,1H) 6.65 (d,1H) 4.70 (t,1H) 4.10 (dt,1H) 3.65 (at,2H) 0.90 (s,9H)	8.29 (s,1H) 6.32 (s,1H) 4.89 (t,3H) 3.74 (d,6H)	8.28 (s,1H) 7.09 (d,1H) 5.05 (d,1H) 3.95 (m,1H) 3.60 (m,5H) 1.30 (s,3H) 1.28 (s,3H)
Rendimiento	49%	70%	16%	92%
Masa	309 (EI)	309 (EI)	314 (EI)	354 (EI)

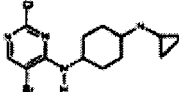
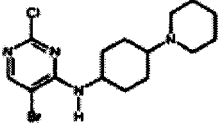
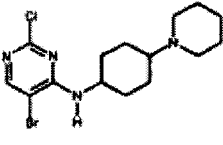
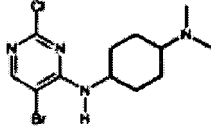
				
Ejemplo N°	1-2.5	1-2.6	1-2.7	1-2.8
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.15 (s,1H) 7.25 (t,1H) 3.16 (s,2H) 1.90 (s,3H) 1.61 (q,6H) 1.41 (s,6H)	8.22 (s,1H) 4.82 (t,1H) 4.49 (br,1H) 3.85 (m,1H) 3.76 (m,1H) 3.54 (m,1H) 3.40 (m,1H) 1.93 (m,3H) 1.80 (m,1H)	8.28 (s,1H) 6.29 (s,1H) 5.31 (t,1H) 3.39 (d,2H) 1.39 (s,6H)	8.22 (s,1H) 7.23 (d,1H) 4.60 (d,1H) 3.85 (m,1H) 3.35 (m,1H) 1.80 (m,4H) 1.53 (m,2H) 1.20 (m,2H)
Rendimiento	70%	75%	46%	24%
Masa	357 (EI)	293 (EI)	281 (EI)	305 (EI)

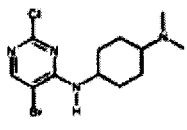
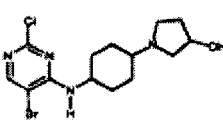
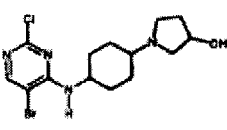
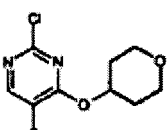
				
Ejemplo N°	1-2.9	1-2.10	1-2.11	1-2.12
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.38 (s,1H) 4.81 (br,1H) 3.96 (m,2H) 3.72 (m,1H) 3.30 (m,2H) 1.81 (m,2H) 1.48 (m,2H)	8.22 (s,1H) 7.05 (d,1H) 4.82 (t,1H) 4.18 (m,1H) 3.42 (m,2H) 1.15 (d,3H)	8.21 (s,1H) 7.06 (d,1H) 4.81 (t,1H) 4.22 (m,1H) 3.47 (m,2H) 1.51 (m,2H) 1.37 (m,1H) 0.88 (m,6H)	8.31 (s,1H) 7.32 (d,1H) 4.35 (s,1H) 3.68 (s,3H) 2.32 (m,1H) 0.90 (dd,6H)
Rendimiento	19%	71%	99%	77%
Masa	292 (EI)	266 (EI)	308 (EI)	322 (ES)

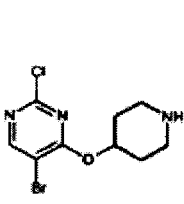
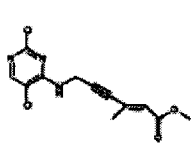
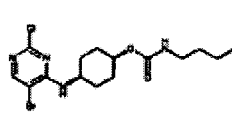
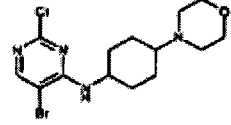
				 trans
Ejemplo N°	1-2.13	1-2.14	1-2.15	1-2.16
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.41 (s,1H) 8.11 (s,1H) 4.28 (t,2H)	8.25 (s,1H) 4.53 (m,1H) 3.88 (m,2H) 3.70 (dd,1H) 3.62 (dd,1H) 2.16 (m,1H) 2.02 (m,1H) 7.56 (d,1H)	8.19 (s,1H) 7.65 (t,1H) 3.18 (t,2H) 1.62 (m,6H) 1.16 (m,3H) 0.90 (m,2H)	8.19 (s,1H) 7.30 (d,1H) 3.65 (m,1H) 1.68 (m,5H) 1.25 (m,4H) 0.78 (d,3H)
Rendimiento	46%	72%	68%	31%
Masa	390 (FAB)	277 (EI)	303 (EI)	305 (EI)

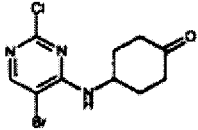
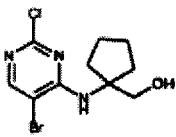
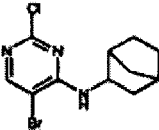
				
Ejemplo N°	1-2.17	1-2.18	1-2.19	1-2.20
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.21 (s,1H) 7.22 (d,1H) 3.88 (m,1H) 1.70 (m,4H) 1.50 (m,2H) 1.28 (m,1H) 1.01 (m,2H) 0.82 (d,3H)	8.35 (t,1H) 8.19 (s,1H) 3.40 (m,2H) 2.97 (p,1H) 2.22 (m,4H) 2.08 (dd,1H) 1.70 (m,6H)	8.21 (s,1H) 7.81 (t,1H) 3.41 (dd,2H) 2.31 (m,10H) 2.13 (s,3H) 1.70 (p,2H)	8.20 (s,1H) 7.71 (t,1H) 4.45 (br,1H) 3.40 (m,4H) 1.60 (m,2H) 1.44 (m,2H)
Rendimiento	22%	32%	28%	98%
Masa	303 (EI)	320 (EI)	349 (EI)	281 (EI)

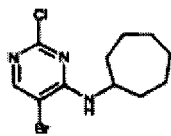
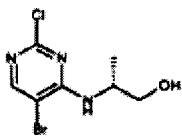
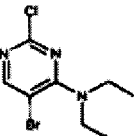
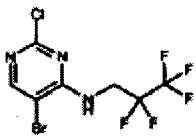
				
Ejemplo N°	1-2.21	1-2.22	1-2.23	1-2.24
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.25 (s,1H) 8.08 (d,1H) 7.35 (m,5H) 5.30 (m,1H) 4.81 (t,1H) 3.45 (m,2H) 2.05 (m,2H)	8.25 (s,1H) 7.38 (d,1H) 4.44 (m,1H) 2.60 (m,2H) 2.24 (m,2H) 2.07 (m,2H) 1.90 (m,2H)	8.20 (s,1H) 7.28 (d,1H) 4.19 (m,1H) 2.40 (m,6H) 1.50 (m,4H) 1.15 (d,3H) 0.91 (t,6H)	8.21 (s,1H) 7.24 (d,1H) 7.02 (t,1H) 4.40 (m,1H) 3.92 (m,1H) 2.95 (q,2H) 1.95 (m,2H) 1.82 (m,2H) 1.59 (m,2H) 1.3 (m,6H) 0.82 (t,3H)
Rendimiento	97%	58%	52%	70%
Masa	343 (EI)	304 (ES)	348 (EI)	

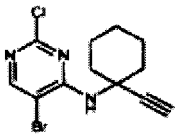
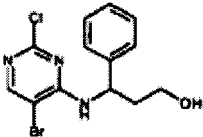
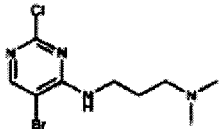
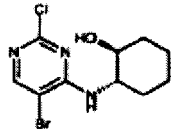
				
	Diastereo- isómero 1/2	Diastereo- isómero 1	Diastereo- isómero 2	Diastereo- isómero 1
Ejemplo N°	1-2.25	1-2.26	1-2.27	1-2.28
Disol- vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
		8.22 (s,1H) 7.21 (d,1H) 3.82 (m,1H) 2.45 (m,4H) 2.22 (m,1H) 1.78 (m,8H) 1.45 (m,6H)	8.25 (s,1H) 6.87 (d,1H) 4.02 (m,1H) 2.45 (m,4H) 2.22 (m,1H) 1.78 (m,8H) 1.45 (m,6H)	8.22 (s,1H) 7.28 (d,1H) 3.85 (m,1H) 2.19 (s,6H) 2.15 (m,1H) 1.82 (m,4H) 1.50 (m,2H) 1.25 (m,2H)
Rendi- miento	n.d.	26%	23%	51%
Masa	344 (EI)	374 (EI)	374 (EI)	334 (EI)

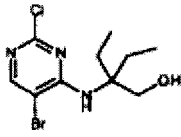
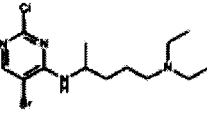
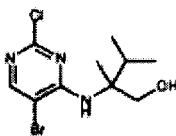
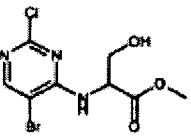
				
	Diastereo- isómero 1+2 (aprox. 1:1)	Diastereo- isómero 1+2 (aprox. 1:1)	Diastereo- isómero 3+4 (aprox. 1:1)	
Ejemplo N°	1-2.29	1-2.30	1-2.31	1-2.32
Disol- vente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.22 (s,2H) 7.28 (d,1H) 7.10 (d,1H) 4.00 (m,1H) 3.85 (m,1H) 2.19 (s,6H) 2.17 (s,6H) 2.15 (m,1H) 2.00 (m,1H) 1.82 (m,8H) 1.50 (m,6H) 1.25 (m,2H)	8.21 (s,1H) 7.18 (d,1H) 4.62 (s,1H) 4.20 (m,1H) 3.95 (m,1H) 2.75 (dd,1H) 2.50 (m,2H) 2.31 (dd,1H) 2.15 (s,1H) 2.00 (m,1H) 1.82 (m,4H) 1.55 (m,5H)	8.21 (s,1H) 7.22 (d,1H) 4.65 (s,1H) 4.15 (m,1H) 3.85 (m,1H) 2.78 (m,1H) 2.60 (m,1H) 2.38 (dd,1H) 1.95 (m,3H) 1.80 (m,2H) 1.52 (m,3H) 1.20 (m,2H)H)	8.71 (s,1H) 5.32 (m,1H) 3.82 (m,2H) 3.55 (m,2H) 2.00 (m,2H) 1.70 (m,2H)
Rendi- miento	13%	35%	21%	40%
Masa	334 (EI)	374 (EI)	374 (EI)	292 (EI)

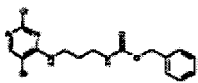
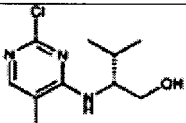
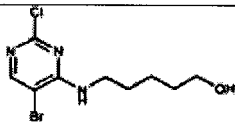
				 Diastereo- isómero 1+2 (aprox. 1:1)
Ejemplo N°	1-2.33	1-2.34	1-2.35	1-2.36
Disolvente	DMSO	CDC13	DMSO	CDC13
	8.50 (s,1H) 4.10 (m,2H) 3.72 (m,1H) 3.30 (m,2H) 1.75 (m,2H) 1.35 (m,2H)	8.08 (s,1H) 6.04 (m,1H) 5.71 (br,1H) 4.48 (d,2H) 3.71 (s,3H) 2.25 (s,3H)	8.23 (s,1H) 7.27 (d,1H) 7.04 (t,1H) 4.46 (m,1H) 3.95 (m,1H) 2.94 (m,2H) 1.92 (m,4H) 1.62 (m,2H) 1.32 (m,6H) 0.84 (t,3H)	8.11 (s,2H,1+2) 5.55 (m,1H,1) 5.29 (m,1H,2) 4.25 (m,1H,1) 3.98 (m,1H,2) 3.72 (m,8H,1+2) 2.65 (m,8H,1+2) 1.70 (m,18H,1+2)
Rendimiento	3%	30%	70%	66%
Masa	291 (EI)	300 (ES)	405 (ES)	375 (ES)

				
Ejemplo N°	1-2.37	1-2.38	1-2.39	1-2.40
Disolvente	CDCl₃	CDCl₃	DMSO	DMSO
	8.14 (s,1H) 5.41 (m,1H) 4.49 (m,1H) 2.44 (m,6H) 1.79 (m,2H)	8.20 (s,1H) 7.71 (m,1H) 7.30 (m,6H) 4.97 (s,2H) 3.00 (m,2H) 1.40 (m,8H)	8.22 (s,1H) 6.35 (s,1H) 5.19 (t,1H) 3.54 (d,2H) 2.00 (m,2H) 1.75 (m,4H) 1.53 (m,2H)	8.22 (s,1H) 7.12 (d,1H) 4.10 (m,1H) 2.20 (m,1H) 1.89 (m,1H) 1.35 (m,8H)
Rendimiento	58%	77%	48%	60%
Masa	304 (ES)	427 (ES)	308 (EI)	301 (EI)

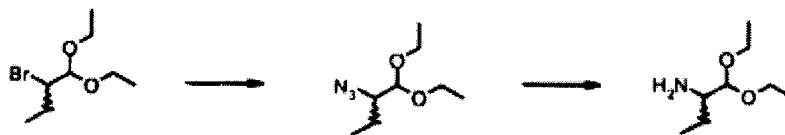
				
Ejemplo N°	1-2.41	1-2.42	1-2.43	1-2.44
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.19 (s,1H) 7.21 (d,1H) 4.03 (m,1H) 1.60 (m,12H)	8.21 (s,1H) 7.03 (d,1H) 4.83 (t,1H) 4.13 (m,1H) 3.47 (m,2H) 1.12 (d,3H)	8.28 (s,1H) 3.62 (q,4H) 1.18 (t,6H)	8.41 (s,1H) 8.15 (t,1H) 4.21 (td,2H)
Rendimiento	73%	61%	13%	21%
Masa	303 (EI)	267 (EI)	265 (EI)	339 (EI)

				
Ejemplo N°	1-2.45	1-2.46	1-2.47	1-2.48
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.36 (s,1H) 6.56 (s,1H) 3.81 (s,1H) 2.28 (m,2H) 1.83 (m,2H) 1.58 (m,6H)	8.26 (s,1H) 8.06 (d,1H) 7.30 (m,5H) 5.29 (m,1H) 4.81 (t,1H) 3.42 (m,2H) 2.10 (m,2H)	8.32 (t,1H) 8.15 (s,1H) 3.40 (m,2H) 2.34 (m,2H) 2.18 (s,6H) 1.69 (m,2H)	8.15 (s,1H) 7.06 (d,1H) 4.65 (br,1H) 3.79 (m,1H) 3.52 (m,1H) 1.86 (m,2H) 1.61 (m,2H) 1.25 (m,4H)
Rendimiento	84%	97%	22%	53%
Masa	314 (EI)	343 (EI)	294 (EI)	307 (EI)

				
Ejemplo N°	1-2.49	1-2.50	1-2.51	1-2.52
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO	
	8.29 (s,1H) 6.05 (s,1H) 5.18 (m,1H) 3.54 (s,2H) 1.92 (m,2H) 1.70 (m,2H)	8.18 (s,1H) 7.25 (d,1H) 4.15 (m,1H) 2.40 (m,6H) 1.50 (m,4H) 1.17 (d,3H) 0.90 (dd,6H)	8.29 (s,1H) 6.18 (s,1H) 5.15 (t,1H) 3.70 (m,1H) 3.49 (m,1H) 2.60 (m,1H) 0.92 (d,3H) 0.83 (d,3H)	8.38 (s,1H) 7.28 (d,1H) 5.28 (t,1H) 4.65 (m,1H) 3.86 (m,2H) 3.65 (s,3H)
Rendimiento	16%	52%	27%	63%
Masa	308 (EI)	350 (EI)	308 (EI)	309 (EI)

			
Ejemplo N°	1-2.53	1-2.54	1-2.55
Disolvente	DMSO	DMSO	DMSO
	8.22 (s,1H) 7.65 (t,1H) 7.30 (m,6H) 5.01 (s,2H) 3.38 (m,2H) 3.04 (m,2H) 1.68 (m,2H)	7.75 (s,1H) 6.55 (d,1H) 4.54 (m,1H) 3.95 (m,1H) 3.54 (m,2H) 2.00 (s,3H) 1.96 (m,1H) 0.93 (d,3H) 0.85 (d,3H)	8.18 (s,1H) 7.69 (t,1H) 4.32 (br,1H) 3.35 (m,4H) 1.40 (m,6H)
Rendimiento	77%	50%	43%
Masa	398 (EI)	229 (EI)	295 (EI)

Ejemplo 3.0

Preparación de las aminas

4,5 g (20 mmol) de dietil-acetal de 2-bromo-butiraldehído (de la entidad Pfaltz-Bauer) y 5,2 g (80 mmol) de aziduro de sodio se agitan a 100°C durante 5 días en 15 ml de DMF. Luego se vierte sobre una solución diluida fría de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae 3 veces con un éter, la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación; rendimiento bruto, 1,87 g (50% del valor teórico). 936 mg del producto bruto se disuelven en 50 ml de metanol, se mezclan con paladio sobre carbón (al 10%) y se agita durante 12 horas bajo una atmósfera de H₂. Después de haber separado por filtración el catalizador y de haber concentrado por evaporación quedan 457 mg (57% del valor teórico) de la amina deseada.

Ejemplo N°	3.0	3.1	3.2	3.3
Rendi- miento	50%	57%	50%	71%
RMN CDC13	4,38 (d, 1H) 3,72 (m, 2H) 3,6 (m, 2H) 3,25 (m, 1H) 1,7 (m, 1H) 1,46 (m, 1H) 1,25 (trtr, 6H) 1,0 (tr, 3H)	4,19 (d, 1H) 3,68 (m, 2H) 3,52 (m, 2H) 2,7 (m, 1H) 1,60 (m, 1H) 1,25 (m, 1H) 1,2 (trtr, 6H) 0,95 (tr, 3H)	4,38 (d, 1H) 3,58 (m, 2H) 3,5 (m, 1H) 3,49 (s, 3H) 3,43 (s, 3H) 3,39 (s, 3H)	4,25 (d, 1H) 3,5 (m, 1H) 3,42 (s, 3H) 3,41 (s, 3H) 3,40 (m, 1H) 3,08 (m, 1H)

Ejemplo 4.0

Preparación de los aldehídos libres

148 mg (0,05 mmol) del producto intermedio - compuesto 1.18 se disuelven en 1 ml de ácido acético glacial. A la temperatura ambiente se añaden a esto 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agita durante 12 horas. Para el tratamiento se vierte sobre una mezcla de hielo y agua y se neutraliza cuidadosamente con hidrógeno-carbonato de sodio pulverizado. Luego se extrae 3 veces con acetato de etilo, la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. Producto bruto 104 mg (83% del valor teórico) del aldehído del compuesto 4.0. El producto bruto se puede emplear sin ninguna purificación ulterior.

Ejemplo N°	4.1	4.0	4.2	4.3
Rendi- miento	82%	83%	89%	79%
Masa	ESI - MH⁺ 278 (39%) 210 (100%)	ESI - MH⁺ 250 (9%)	ESI - MH⁺ 266 (8%)	ESI - MH⁺ 294 (10%)

Ejemplo 5.0

Preparación de las cetonas

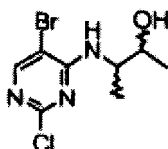
100 mg (0,356 mmol) del compuesto 6.0 y 126 mg del N-óxido de N-metilmorfolina se disuelven en 5 ml de diclorometano y se agitan durante 10 min con un tamiz molecular (de 4 Å) pulverizado. Luego se añaden a esto 6 mg de perrutenato de tetrapropilamonio y se sigue agitando durante 4 horas a la temperatura ambiente. Después de haber concentrado por evaporación se cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1 > 2:1. Rendimiento: 75 mg (76% del valor teórico) de la cetona del compuesto 5.0.

Ejemplo N°	5.0
Rendi- miento	76%
Masa	ESI - MH⁺
	280 (100%)
	200 (37%)
	156 (30%)

Ejemplo 6.0

Preparación de los alcoholes

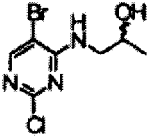
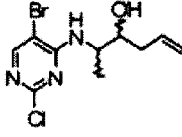
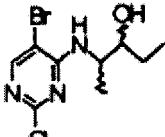
265 mg (1 mmol) del compuesto 4.2 se disuelven en 20 ml de tetrahydrofurano. Mediando enfriamiento con un baño de hielo se añaden a esto en porciones 5 equivalentes de bromuro de metil-magnesio (solución 3 molar en un éter). Luego se sigue agitando durante 3 horas a la temperatura ambiente y a continuación se sofoca mediando enfriamiento con agua. Luego se mezcla con una solución de cloruro de amonio, se extrae 3 veces con acetato de etilo, la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. Una cromatografía de evaporación súbita (con hexano/acetato de etilo 2:1) proporciona 213 mg (76% del valor teórico) del alcohol del compuesto 6.0.

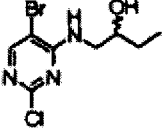
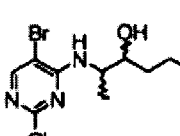


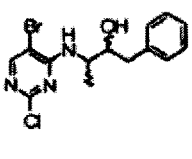
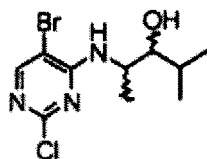
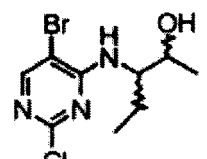
ESI: MH⁺ 282 (100%) 276 (5%)

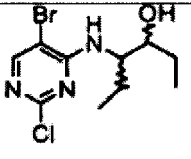
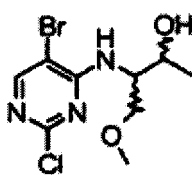
ES 2 320 204 T3

En un modo de procedimiento análogo se preparan también los siguientes productos intermedios.

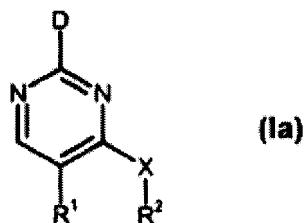
			
Ejemplo N°	6.1	6.2	6.3
Rendi- miento	46%	32%	39%
Masa	El: M⁺ 267 (3%) 223 (100%) 132 (27%)	ESI : MH⁺ 308 (100%) 306 (71%) 268 (31%)	ESI : MH⁺ 296 (100%) 294 (73%) 217 (4%)

		
Ejemplo N°	6.4	6.5
Rendi- miento	36%	50%
Masa	El : M⁺ 281 (3%) 223 (100%) 114 (38%)	ESI: MH⁺ 310 (100%) 308 (87%) 298 (9%)

			
Ejemplo N°	6.6	6.7	6.8
Rendi- miento	40%	~20%	35%
Masa	EI : M⁺ 358 (100%) 356 (97%) 277 (29%)	CI: M⁺ 310 (100%) 308 (84%) 130 (54%)	ESI : MH⁺ 294 (28%) 296 (36%) 210 (100%)

		
Ejemplo N°	6.9	6.10
Rendi- miento	29%	67%
Masa	ESI : MH⁺ 308 (28%) 310 (38%) 210 (100%)	ESI: MH⁺ 310 (87%) 312 (100%) 123 (24%)

Son objeto del presente invento por consiguiente también compuestos de la fórmula general Ia

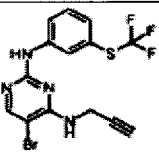
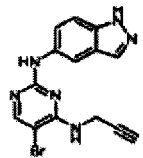
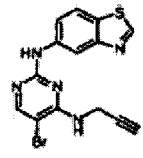
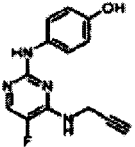
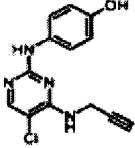
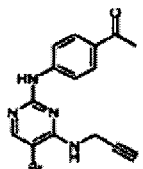
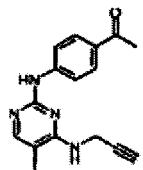
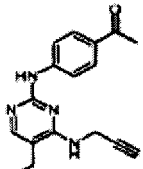


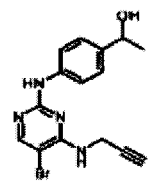
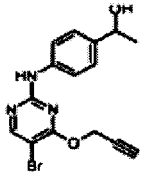
en la que D representa halógeno y X, R¹ y R² tienen los significados indicados en la fórmula general (I). Son particularmente valiosos los productos intermedios de la fórmula general Ia en la que D representa cloro, y X, R¹ y R² tienen los significados indicados en la fórmula general.

Otro objeto del presente invento son también los compuestos que caen dentro del derecho de protección del documento DE 4029650 y cuyo efecto se encuentra en el sector de los fungicidas, que sin embargo no han sido descritos como agentes inhibidores de CDK y tampoco se ha descrito su utilización para el tratamiento de cánceres.

Nº	Estructura	Nombre
5		4-[[5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil]amino]-fenol
6		4-[[5-bromo-4-(2-propiniloxi)-2-pirimidinil]amino]-fenol
16		5-bromo-N2-(4-metiltiofenil)-N4-2-propinil-2,4-pirimidinadiazina
22		1-[4-[(5-bromo-4-(2-propiniloxi)-2-pirimidinil)amino]-fenil]-etanona
23		5-bromo-N2-(4-difluorometiltiofenil)-N4-2-propinil-2,4-pirimidinadiazina
24		5-bromo-N4-2-propinil-N2-(4-trifluorometiltiofenil)-2,4-pirimidinadiazina

ES 2 320 204 T3

35		5-bromo-N4-(2-propinil)- N2-(3-trifluorometiltiofenil)- 2,4-pirimidinadiamina
37		N-[5-bromo-4-(2-propinilamino)- 2-pirimidinil]-indazol-5-amina
38		N-[5-bromo-4-(2-propinilamino)- 2-pirimidinil]-benzotiazol-5-amina
42		4-[[5-fluoro-4-(2-propiniloxi)- 2-pirimidinil]amino]-fenol
43		4-[[5-cloro-4-(2-propiniloxi)- 2-pirimidinil]amino]-fenol
50		1-[4-[(5-bromo-4-(2-propinilamino)- 2-pirimidinil)amino]-fenil]-etanona
54		1-[4-[(5-yodo-4-(2-propinilamino)- 2-pirimidinil)amino]-fenil]-etanona
70		1-[4-[(5-etil-4-(2-propinilamino)- 2-pirimidinil)amino]-fenil]-etanona

81		1-[4-[(5-bromo-4-(2-propinilamino)-2-pirimidinil)amino]-fenil]-etanol
82		1-[4-[(5-bromo-4-(2-propiniloxi)-2-pirimidinil)amino]-fenil]-etanol

Los agentes conformes al invento se pueden utilizar asimismo para el tratamiento de cánceres, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardiovasculares, alopecia y mucositis inducidas por agentes quimioterapéuticos, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones víricas, entendiéndose por cánceres tumores sólidos y leucemia, por enfermedades autoinmunitarias psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, por enfermedades cardiovasculares estenosis, arteriosclerosis y reestenosis, por enfermedades infecciosas las enfermedades causadas por parásitos unicelulares, por enfermedades nefrológicas glomerulonefritis, por enfermedades neurodegenerativas crónicas la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, la demencia por SIDA, y la enfermedad de Alzheimer, por enfermedades neurodegenerativas agudas isquemias del cerebro y neurotraumas, y por infecciones víricas infecciones causadas por citomegalovirus, herpes, hepatitis B y C y enfermedades de VIH.

Los siguientes Ejemplos describen el efecto biológico de los compuestos conformes al invento, sin limitar el invento a estos Ejemplos.

Ejemplo 1

Ensayo de la cinasa CDK2/CycE

Proteínas de fusión de CDK2 y de CycE-GST recombinante, purificadas a partir de células de insectos (Sf9) infectadas con baculovirus, se obtuvieron del Dr. Dieter Marmé, Clínica para Biología Tumoral de Freiburg. La histona H1, que se utilizó como sustrato de la cinasa, se compró de la entidad Sigma.

La CDK2/CycE (50 ng/punto de medición) se incubó durante 15 min a 22°C en presencia de diferentes concentraciones de las sustancias de ensayo (0 μ M, así como dentro del intervalo de 0,01-100 μ M) en un tampón de ensayo [50 mM de Tris/HCl de pH 8,0, 10 mM de $MgCl_2$, 0,1 mM de orto-vanadato de Na, 1,0 mM de ditioneitol, 0,5 μ M de trifosfato de adenosina (ATP), 10 μ g/punto de medición de histona H1, 0,2 μ Ci/punto de medición de ^{33}P -gamma ATP, 0,05% de NP40, 12,5% de dimetil-sulfóxido]. La reacción se detuvo mediante adición de una solución de EDTA (250 mM, de pH 8,0, 14 μ l/punto de medición).

De cada tanda de reacción se aplicaron 10 μ l sobre tiras de filtro P30 (de la entidad Wallace) y el ^{33}P -ATP no incorporado se eliminó lavando tres veces las tiras de ensayo cada vez durante 10 min en ácido fosfórico al 0,5%. Después de la desecación de las tiras de filtro durante 1 hora a 70°C, las tiras de filtro se cubrieron con tiras con un agente escintilador (MeltiLex[®] A, de la entidad Wallace), y se secaron en estufa durante 1 hora a 90°C. La cantidad de ^{33}P incorporado (fosforilación del sustrato) se determinó mediante una medición de la escintilación en un aparato de medición de radiaciones gamma (de Wallace).

Ejemplo 2

Ensayo de proliferación

Células tumorales humanas cultivadas (como se ha indicado) se sembraron en placas en una densidad de 5.000 células/punto de medición en una placa de multititulación de 96 pocillos en 200 μ l del correspondiente medio de crecimiento. Después de 24 horas, las células de una placa (placa de punto cero) se tiñeron con violeta cristal (véase más adelante), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó por un medio de cultivo de nueva aportación (200 μ l), al que se le habían añadido las sustancias de ensayo en diferentes concentraciones (0 μ M, así como en el intervalo de 0,01-30 μ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue de 0,5%). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de ensayo. La proliferación de las células se determinó por tinción de las células con violeta cristal. Las células fueron fijadas por adición de 20 μ l/punto de medición de una solución al 11% de gluta-

ES 2 320 204 T3

raldeído durante 15 min a la temperatura ambiente. Después de haber lavado con agua tres veces las células fijadas, las placas se secaron a la temperatura ambiente. Las células fueron teñidas por adición de 100 μ l/punto de medición de una solución al 0,1% de violeta cristal (el pH había sido ajustado a un pH de 3 por adición de ácido acético). Después de haber lavado con agua tres veces las células teñidas, las placas se secaron a la temperatura ambiente. El colorante se disolvió por adición de 100 μ l/punto de medición de una solución al 10% de ácido acético. La extinción se determinó fotométricamente a una longitud de onda de 595 nm. La modificación porcentual del crecimiento celular se calculó por normalización de los valores medidos a los valores de extinción de la placa de punto cero (= 0%) y la extinción de las células no tratadas (0 μ M) (= 100%).

Los resultados de los Ejemplos 1 y 2 se indican en la siguiente Tabla.

Ejemplo número	Inhibición C ₅₀ [nM]	Proliferación CI ₅₀ [μ M]				Sw
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	(g/l)
22	40	1, 2	1, 5	1, 5	1, 5	0, 003
37	70	4				0, 006
6	70	4	6			0, 008
40	20	1	3	3	9	0, 002
51	70	8				
20	60	4				
21	400	2				
1	300	8				
2	700					
16	300	3				
24	400	5				
26	300	3				
35	120	>10				
23	180	3				
11	6	0, 2	0, 5	0, 3	0, 2	
38	80	>10				
34	1800					

ES 2 320 204 T3

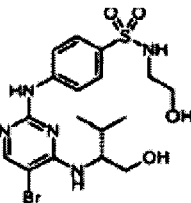
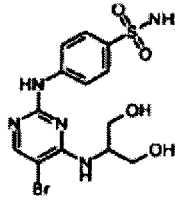
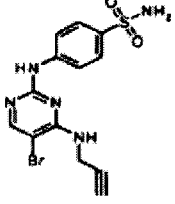
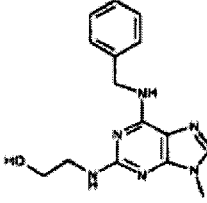
Ejemplo número	Inhibición C ₅₀ [nM]	Proliferación CI ₅₀ [µM]				Sw
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	(g/l)
10	4	0,2	0,5	0,5	0,5	
12	400	4				
25	70	1,2	1,5	1,1	1,2	0,017
9	7	0,9		3	3	
7	6	0,7	1,5	1,2	0,5	0,028
31	800	7				0,0023
14	200	3				0,013
18	2000					0,039
3	200	8				0,039
19	800	>10				0,041
13	2000	>10				
17	1000	>10				0,04
4	40	8				0,042
15	300	>10				0,024
8	<10	4				0,007
43	200	6				0,04
36	30	0,4	0,6	0,5	0,6	0,018
27	>10000					
42	2000					0,043
39	300					0,0016
44	8	1,2	0,4	0,4	0,3	0,005
45	10	2	1,7	1,2	0,5	0,0094
50	150					
5	90	10				0,043
46	7	2				0,0069
52	200	0,2	1,6	1,2	2	0,0005
53	300	1,6				0,026
54	100	1,1				0,0015

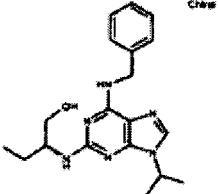
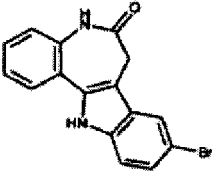
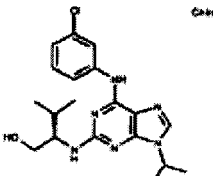
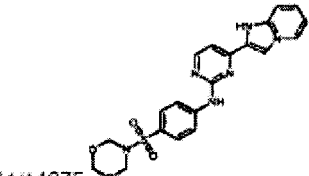
ES 2 320 204 T3

Ejemplo número	Inhibición C ₅₀ [nM]	Proliferación CI ₅₀ [μM]				Sw
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	(g/l)
47	12	0,7	1,8	1,3	0,9	
56	80	4				0,023
49	50	>10				0,044
48	4	0,2	1	0,4	0,3	0,042
96	400					0,0005
98	2000					
85	2000					0,001
84	400					0,0005
86	3000					
87	250	0,8				0,003
22	40	1,2	1,5	1,5	1,5	0,003
37	70	4				0,006
6	70	4	6			0,008
16	300	3				
24	400	5				
35	120	>10				
23	180	3				
38	80	>10				
43	200	6				0,04
42	2000					0,043
50	150					
5	90	10				0,043
54	100	1,1				0,0015

Comprobación de la superioridad de los compuestos conformes al invento frente a los compuestos conocidos

Para la comprobación de la superioridad de los compuestos conformes al invento frente a los compuestos conocidos, los compuestos conformes al invento fueron comparados con compuestos de referencia conocidos y compuestos conocidos con una estructura similar en el ensayo enzimático. El resultado se expone en la siguiente tabla.

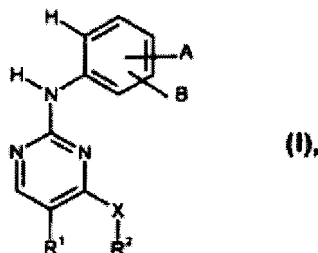
Ejemplo N°	R ²	A	CDK/ CycE CI ₅₀ [nM]	MCF- 7 CI ₅₀ [nM]	Solubilidad (g/l)
 N° 48	CH (C ₃ H ₇) - CH ₂ -OH-	-SO ₂ - N- (CH ₂) ₂ - OH	4	0,2	0,042
 N° 9	CH (CH ₂ OH) ₂	SO ₂ NH ₂	7	0,9	0,009
 N° 11	Propargil- NH	SO ₂ NH ₂	6	0,2	
			7000	30	

Olomoucina					
			1500	8	
Roscovitina			1800	6	
			90	1, 2	
Alsterpauillona			10	2	
			190		
Purvalanol A					
					
Ejemplo 11 de (página 38)					

A partir de los resultados de la tabla se puede reconocer que los compuestos conformes al invento tienen, tanto en el ensayo con enzimas como también en el ensayo con células unas actividades manifiestamente más altas de la enzima y en células MCF-7 que los compuestos conocidos a partir del estado de la técnica. Por consiguiente, los compuestos conformes al invento son ampliamente superiores a los compuestos conocidos.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I

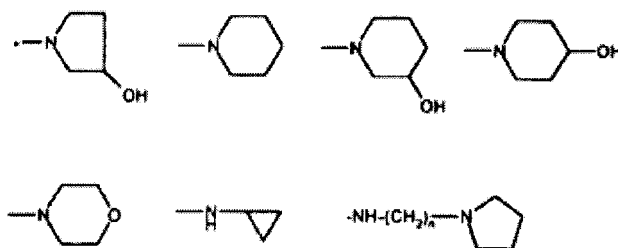


en la que

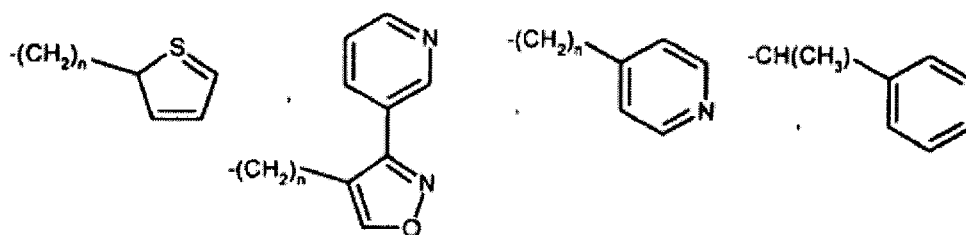
R^1 significa halógeno

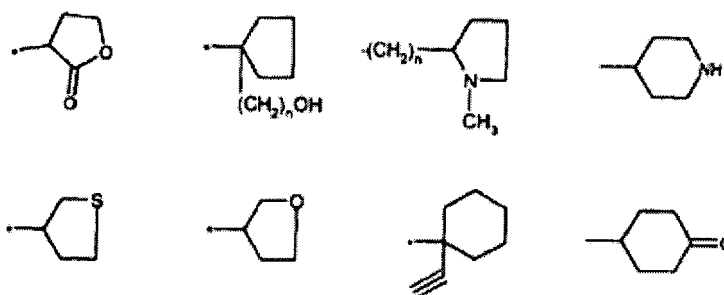
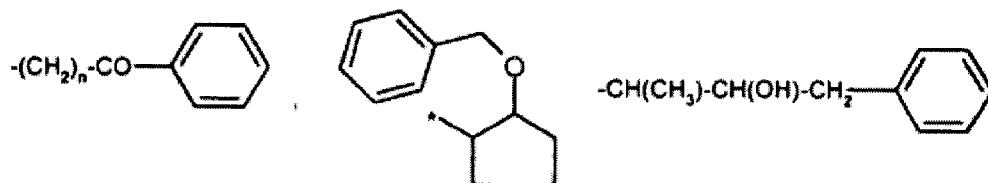
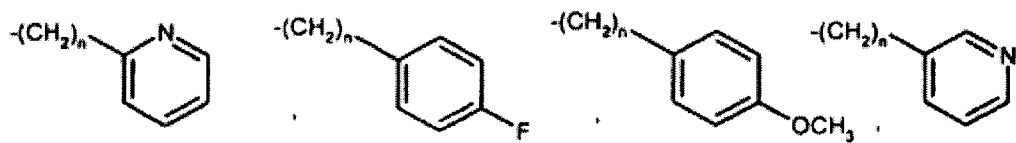
R^2 representa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^7$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}-\text{R}^5$, alquinilo de C_2-C_4 , $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}$ -alquilo de C_1-C_6 , $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ -fenilo (Ph), $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2-\text{R}^5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CHR}^5-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2\text{OAC})_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CF}_2)_n-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ -fenilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{OH})$ -fenilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{Ph})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{PO}_3(\text{R}^5)_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n\text{OR}^5)\text{CO}-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONHCH}((\text{CH}_2)_n\text{R}^5)_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , alquilo de C_1-C_6 eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con hidroxilo, alquilo de C_1-C_6 o con el grupo $-\text{COONH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ o $-\text{NR}^3\text{R}^4$, cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{CH}_2)_n(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{CH}_2)_n-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{t-butil})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{CCH}_3(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{COR}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-\text{Ph}$, $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n(\text{C}_3\text{H}_7))-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-\text{Ph}(\text{OR}^5)_3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{R}^5-(\text{CH}_2)_n-\text{C}^*\text{H}-\text{CH}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ -alquilo de C_1-C_6 o $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}-((\text{CH}_2)_n\text{R}^5)_2$,

o representa un cicloalquilo de C_3-C_{10} , que está sustituido con el grupo

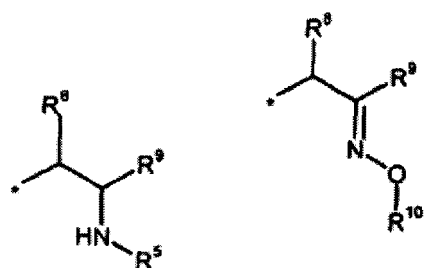


o representa el grupo

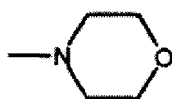




X representa oxígeno o representa el grupo -NH- o -N(alquilo de C₁-C₃), o
R² representa el grupo

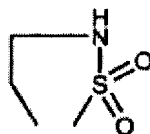


X y R² forman en común un grupo



A representa el grupo -SO₂R₇, SO₂-C₂H₄-OH, -SO₂CF₃ o -SO₂-NR³R⁴,
B representa hidrógeno, hidroxilo o alquilo de C₁-C₃ o

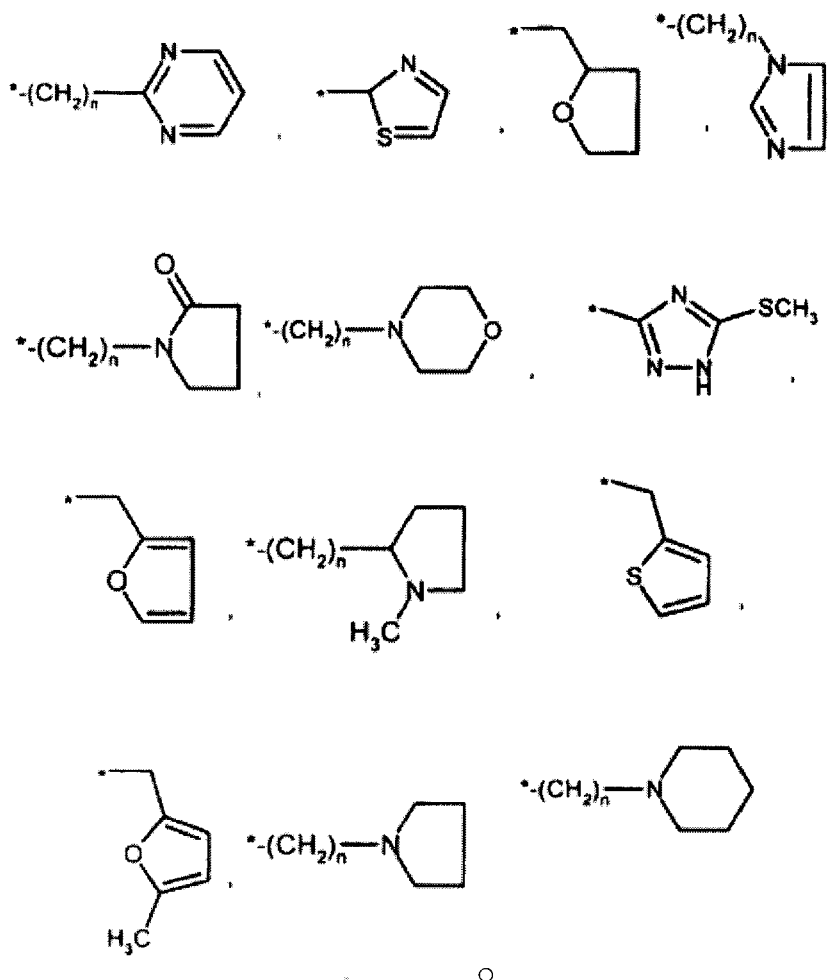
A y B pueden formar en común un grupo



R^3 y R^4 representan, en cada caso independientemente uno de otro, hidrógeno, fenilo, benciloxi, alquilo de C_1-C_{12} , alcoxi de C_1-C_6 , alquienilo de C_2-C_4 , cicloalquilo de C_3-C_6 , hidroxilo, hidroxilo-alquilo de C_1-C_6 , dihidroxilo-alquilo de C_1-C_6 , heteroarilo, heterociclo-alquilo de C_3-C_{10} , heteroaril-alquilo de C_1-C_3 , cicloalquil de C_3-C_6 -alquilo de C_1-C_3 eventualmente sustituido con ciano, o representan alquilo de C_1-C_6 eventualmente sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera con fenilo, piridilo, fenilo, fenilo, cicloalquilo de C_3-C_6 , alquilo de C_1-C_6 o con alcoxi de C_1-C_6 , pudiendo el propio fenilo estar sustituido una vez o múltiples veces, de igual o diferente manera, con halógeno, trifluorometilo, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 o con el grupo $-SO_2NR^3R^4$,

o representan el grupo $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$ o $-NR^3R^4$

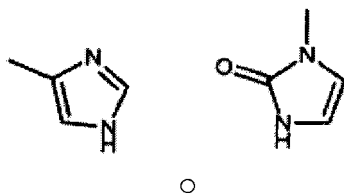
o representan



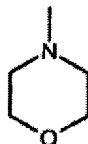
que eventualmente pueden estar sustituidos con alquilo de C_1-C_6 ,

R^5 representa hidroxilo, fenilo, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , benzoxi, alquiltio de C_1-C_6 o alcoxi de C_1-C_6 ,

R⁶ representa el grupo



R⁷ representa halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo de C₁-C₆, -(CH₂)_nOH, -NR³R⁴ o el grupo



R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₆ o el grupo -(CH₂)_n-COOH, y

n representa 0-6

así como sus diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de las siguientes fórmulas:

5-bromo-N2-[4-(2-dietilamino-etanosulfonil)-fenil]-N4-prop-2-inil-pirimidina-2,4-diamina,

N2-(3-bencenosulfonil-fenil)-5-bromo-N4-prop-2-inil-pirimidina-2,4-diamina,

5-bromo-N2-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-N4-prop-2-inil-pirimidina-2,4-diamina,

4-[5-fluoro-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-5-yodo-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-(5-fluoro-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

4-{5-bromo-4-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-etilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[[5-bromo-4-(1,3-bisacetoxi-2-propiloxi)-2-pirimidinil]amino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxil-1-hidroximetil-etoxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

(S)-2-[5-bromo-2-(4-sulfamoyl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propionamida,

5-bromo-N4-prop-2-inil-N2-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-pirimidina-2,4-diamina,

3-(5-bromo-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

3-(5-bromo-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-butil-bencenosulfonamida,

2-[3-(5-bromo-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonil]-etanol,

4-(5-bromo-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

4-(5-cloro-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

éster metílico de ácido 2-[5-bromo-2-(4-sulfamoyl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-butírico,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

2-{5-bromo-2-[3-(2-hidroxil-etanosulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-propano-1,3-diol,

ES 2 320 204 T3

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

2-{3-[5-bromo-4-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonil}-etanol,

2-{3-[5-bromo-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonil}-etanol,

4-[5-bromo-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-etoxi-1-etoximetil-etoxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

ácido 4-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-butírico,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,

(R)-2-{5-bromo-2-[3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-butan-1-ol,

4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,

éster bencílico de ácido 5-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-pentanoico,

éster metílico de ácido 6-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-hexanoico,

4-(5-yodo-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida

4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((1S,2S)-2-hidroxi-1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

éster metílico de ácido 4-{3-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propionilamino}-butírico,

ácido 6-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-hexanoico,

4-(5-bromo-4-ciclohexilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

éster metílico de ácido 4-{6-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-hexanoíl-amino}-butírico,

éster metílico de ácido 6-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-hexanoico,

4-[5-bromo-4-((1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-2-ciclohexil-1-hidroximetil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-amida de ácido 6-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-hexanoico,

4-[5-bromo-4-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

4-{4-[(adamantan-1-ilmetil)-amino]-5-bromo-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 5 (R)-ácido 2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butírico,
 4-(5-bromo-4-ciclohexilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,
 10 da, 4-[5-bromo-4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonami-
 4-[5-bromo-4-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,
 15 (R)-éster 2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butílico de ácido fenil-carbámico,
 (R)-ácido 2-{5-bromo-2-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoíl)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-butírico,
 20 (R)-éster metílico de ácido 2-{5-bromo-2-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoíl)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-
 4-(5-cloro-4-prop-2-inilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 25 4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-3-metil-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 30 éster 4-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexílico de ácido butil-carbámico,
 (R)-2-[5-bromo-2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butan-1-ol,
 35 (R)-2-{5-bromo-2-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-butan-1-ol,
 4-[5-bromo-4-(4-dimetilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(4-dimetilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 40 4-[5-bromo-4-(4-piperidin-1-il-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-hidroxi-bencenosulfonamida,
 45 4-[5-bromo-4-(4-ciclopropilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 (R)-2-[5-bromo-2-(3-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butan-1-ol,
 4-{5-bromo-4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 50 4-{5-bromo-4-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-{5-bromo-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 55 4-{5-bromo-4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 éster metílico de ácido 4-{5-bromo-2-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoíl)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-butírico,
 4-{5-bromo-4-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 60 4-{5-bromo-4-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-3-metil-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 65 4-{5-bromo-4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

- 4-[5-bromo-4-(3-dimetilamino-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
(R)-éster 2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butílico de ácido acético,
- 5 4-[5-bromo-4-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida,
(R)-éster 2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butílico de ácido (3,4,5-trimetoxi-fenil)-carbámico,
- 10 4-(5-bromo-4-cicloheptilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,
4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
4-[5-bromo-4-(4-oxo-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
- 15 (E)-éster metílico de ácido 6-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoíl)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-hex-2-en-4-inoico,
4-[5-bromo-4-(1-hidroximetil-ciclopentilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
- 20 4-[4-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-5-bromo-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
4-[5-bromo-4-(4-morfolin-4-il-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
4-[5-bromo-4-(4-morfolin-4-il-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
- 25 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
4-({5-bromo-4-[(R)-(2-hidroxi-1-metiletil)amino]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida,
- 30 4-[5-bromo-4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
4-[5-bromo-4-(4-hidroxi-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
4-[5-bromo-4-(1-etinil-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
- 35 4-[5-bromo-4-(3-hidroxi-1-fenil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
(+)-4-[5-bromo-4-(2-metil-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
- 40 (-)-4-[5-bromo-4-(2-metil-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
4-{5-bromo-4-[4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
- 45 4-{5-bromo-4-[4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-ciclohexilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
(R)-2-[5-bromo-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butan-1-ol,
- 50 4-[5-bromo-4-(4-ciclopropilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
4-[5-bromo-4-(4-ciclopropilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
4-[5-bromo-4-(tetrahidro-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
- 55 éster metílico de ácido 2-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-hidroxi-propiónico,
4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-pirimidin-2-il-bencenosulfonamida,
- 60 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-thiazol-2-il-bencenosulfonamida,
4-[5-bromo-4-(4-hidroxi-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
- 65 4-{5-bromo-4-[2-(3H-imidazol-4-il)-etilamino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

4-[5-bromo-4-(1-etil-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(1-hidroximetil-1,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 5 4-[5-bromo-4-(4-metil-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-{5-bromo-4-[(S)-(tetrahidro-furan-3-il)amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 10 4-[5-bromo-4-(ciclohexilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 ácido 3-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propiónico,
 éster etílico de ácido 4-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-butírico,
 15 éster dietílico de ácido {3-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propil}-fosfónico,
 4-{5-bromo-4-[(3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 éster dimetílico de ácido {[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fosfónico,
 20 éster monometílico de ácido {[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-fosfónico,
 4-{5-bromo-4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 25 4-{5-bromo-4-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-{5-bromo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(4-fluoro-bencilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 30 4-[5-bromo-4-(4-metoxi-bencilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 {3-[5-bromo-2-(4-sulfamoíl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propil}-fosfónico,
 35 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(1-fenil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 N-aliloxi-4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 40 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-hidroxi-pentil)-bencenosulfo-
 namida,
 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-
 45 bencenosulfonamida,
 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfo-
 namida,
 50 N-benciloxi-4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-butil)-bencenosulfo-
 namida,
 55 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclopropilmetil-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-bence-
 60 nosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-hidroxi-pentil)-bencenosulfo-
 namida,
 65 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-ben-
 cenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-hidroxi-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-hidroxi-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-etoxi-bencenosulfonamida,

N-aliloxi-3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-(5-bromo-4-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

1,1-dióxido de 7-[(5-bromo-4-{[(R)-2-hidroxi-1-metiletil]-amino}pirimidin-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-2-fenil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1,2-dimetil-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-oxo-2-fenil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-(5-bromo-4-sec-butilamino-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metil-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(3,3-dimetil-2-oxo-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metil-3-fenil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metil-pent-4-enilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metil-pentilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(1-metil-2-oxo-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1,3-dimetil-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[4-((1R,2R)-2-benciloxi-ciclopentilamino)-5-bromo-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[4-((1S,2S)-2-benciloxi-ciclopentilamino)-5-bromo-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(1-etil-2-hidroxi-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(1-etil-2-hidroxi-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-(2-hidroxiimino-1-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,

4-(5-bromo-4-{2-[(E)-metoxiimino]-1-metil-propilamino}-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

4-(5-bromo-4-{2-[(E)-terc.-butoxiimino]-1-metil-propilamino}-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

ácido [2-[5-bromo-2-(4-sulfamoyl-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1-metil-prop-(E)-ilidenaminoxil]-acético,
 4-[5-bromo-4-(2-ciclopropilamino-1-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 5 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metoximetil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-(2-hidroxi-1-metoximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 10 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclohexilmetil-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-fenil-butil)-bencenosulfonamida,
 15 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3,3-difenil-propil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 20 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-3-imidazol-1-il-propil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,
 25 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-heptil-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-octil-bencenosulfonamida,
 30 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-nonil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-decil-2-metil-bencenosulfonamida,
 35 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-furan-2-ilmetil-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,
 40 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bencenosulfonamida,
 45 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-metil-butil)-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-hexil-2-metil-bencenosulfonamida,
 50 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 55 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclopropil-2-metil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-2-metil-bencenosulfonamida,
 60 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-fenetil-bencenosulfonamida,
 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metil-bencenosulfonamida,
 65 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[2-(4-sulfamoíl-fenil)-etil]-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclohexilmetil-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-fenil-butil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-furan-2-ilmetil-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(3-metil-butil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-hexil-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclopropil-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-fenetil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-2-metil-bencenosulfonamida,

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-[2-(4-sulfamofl-fenil)-etil]-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclohexilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-furan-2-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-metil-butyl)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-fenil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilaminorpirimidin-2-ilamino)-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metilsulfanil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-furan-2-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-metil-butil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-fenetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida,
 3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metilsulfanil-1 H-[1,2,4]triazol-3-il)-
 bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonamida,
 fluoruro de 3-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,
 fluoruro de 5-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-bencenosulfonilo,
 fluoruro de 3-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,
 fluoruro de 5-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-bencenosulfonilo,
 fluoruro de 3-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,
 fluoruro de 3-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,
 fluoruro de 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,
 fluoruro de 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,
 fluoruro de 4-[5-bromo-4-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-bencenosulfonilo,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclohexilmetil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fenil-butil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfona-
 mida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bence-
 nosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-metil-butil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-fenetil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-bencenosulfona-
 mida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonami-
 da,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,

ES 2 320 204 T3

4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfo-
 namida,
 5 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfona-
 mida,
 10 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfona-
 mida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bence-
 15 nosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,
 20 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-bencenosulfonamida,
 25 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metilsulfanil-1 H-[1,2,4]triazol-3-il)-
 bencenosulfonamida,
 30 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclohexilmetil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfona-
 mida,
 35 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfo-
 40 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-furan-2-ilmetil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfo-
 45 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-bence-
 50 nosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-metil-butil)-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-bencenosulfo-
 55 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-diisopropilamino-etil)-bencenosulfo-
 namida,
 60 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-ciclopropil-bencenosulfonamida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-ciano-ciclohexilmetil)bencenosulfo-
 namida,
 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-fenetil-bencenosulfonamida,
 65 4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroxi-metil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-bencenosulfona-
 mida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metil-furan-2-ilmetil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-piperidin-1-il-etil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(3-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-fluoro-bencil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-fenoxi-etil)-bencenosulfonamida,

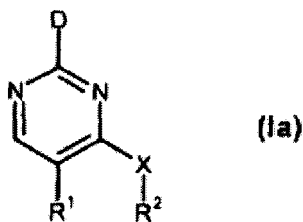
4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-metoxi-bencil)-bencenosulfonamida,

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(4-metil-bencil)-bencenosulfonamida

o

4-[5-bromo-4-((R)-1-hidroximetil-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-N-(5-metilsulfanil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-bencenosulfonamida.

3. Utilización del compuesto de la fórmula general (Ia)



en la que D representa Cl y X representa -NH- o -O-, R¹ y R² tienen los significados indicados en la fórmula general (I), como productos intermedios para la preparación del compuesto de la fórmula general (I) por reacción en el seno de MeCN/HCl con Ar-NH₂.

4. Utilización de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres, enfermedades autoinmunitarias, alopecia y mucositis inducidas por agentes quimioterapéuticos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas e infecciones víricas.

5. Utilización de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque se entienden como cánceres tumores sólidos y leucemia, como enfermedades autoinmunitarias psoriasis, alopecia y esclerosis múltiple, como enfermedades cardiovasculares estenosis, arteriosclerosis y reestenosis, como enfermedades infecciosas enfermedades causadas por

ES 2 320 204 T3

parásitos unicelulares, como enfermedades nefrológicas glomerulonefritis, como enfermedades neurodegenerativas crónicas la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, demencia por SIDA y la enfermedad de Alzheimer, como enfermedades neurodegenerativas agudas isquemias del cerebro y neurotraumas. y como infecciones víricas infecciones por citomegalirus, herpes, hepatitis B y C y enfermedades de VIH.

5 6. Medicamentos, que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.

10 7. Medicamentos de acuerdo con reivindicación 6, para el tratamiento de cánceres, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, enfermedades nefrológicas, enfermedades neurodegenerativas e infecciones víricas.

8. Formulación farmacéutica que contiene compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, con sustancias de formulación y vehículo apropiadas.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig 1

