

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 701**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A23L 33/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2018** **PCT/KR2018/006644**
87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018** **WO18230934**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2018** **E 18816671 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023** **EP 3640246**

54 Título: **Derivado de N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina, método de preparación del mismo y composición farmacéutica que lo contiene como principio activo para la prevención o el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

13.06.2017 KR 20170073907
03.11.2017 KR 20170146241

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2024

73 Titular/es:

**KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL
TECHNOLOGY (100.0%)**
141, Gajeong-ro
Yuseong-gu, Daejeon 34114, KR

72 Inventor/es:

LEE, KWANGHO;
SHIN, INJI;
CHOI, GILDON;
CHAE, CHONG HAK;
CHOE, HYEON JEONG;
JUNG, MYOUNG EUN;
JEON, BYEONG UK;
CHO, BYOUNG CHUL;
PARK, CHAE WON;
KIM, HWAN y
DUGGIRALA, KRISHNA BABU

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 969 701 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina, método de preparación del mismo y composición farmacéutica que lo contiene como principio activo para la prevención o el tratamiento del cáncer

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina, a un método para preparar el mismo y a una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento del cáncer, que contiene la misma como principio activo.

Antecedentes de la técnica

La aparición de cánceres está relacionada con una serie de factores ambientales, entre los que se incluyen sustancias químicas, radiación, virus, y cambios en los oncogenes, los genes supresores tumorales, los genes asociados con la apoptosis y la reparación del ADN y similares. Recientemente, se ha logrado comprender el mecanismo molecular de los cánceres y por tanto, hace que se encuentre disponible un tratamiento antineoplásico selectivo, que es un nuevo tipo de tratamiento.

Los agentes terapéuticos selectivos suelen estar preparados para mostrar un efecto dirigiéndose a moléculas que las células cancerosas tienen característicamente. Las dianas moleculares son genes asociados a la vía de transducción de señales de las células cancerosas, la angiogénesis, la matriz celular, la regulación del ciclo celular, la apoptosis y similares. Un importante agente terapéutico selectivo utilizado en la terapia actual incluye los inhibidores de las vías de transducción de señales, incluidos los inhibidores de tirosina cinasa y los inhibidores de la angiogénesis y similares.

Se ha descubierto que una proteína tirosina cinasa desempeña un papel importante en varios tumores malignos. En particular, se sabe que el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que es una tirosina cinasa receptora de la familia ErbB, se activa de forma anormal en varios tumores de células epiteliales, incluidos cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de mama, glioma, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, adenocarcinoma rectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico y cáncer de próstata; y la activación de la EGFR-tirosina cinasa anterior provoca una proliferación celular persistente, la invasión del tejido circundante, la metástasis a distancia y la angiogénesis, y aumenta la supervivencia celular.

En concreto, el EGFR, que es uno de los receptores tirosina cinasa de la familia ErbB (EGFR, HER-2, ErbB-3, y ErbB-4), es una tirosina cinasa transmembrana que tiene un dominio extracelular de unión al ligando y un dominio intracelular que incluye un dominio tirosina cinasa. Si un ligando se une a un receptor formando homodímeros o heterodímeros, se activa una tirosina cinasa en una célula, y una señal estimulada por el EGFR como tal activa la vía de transducción de señales de fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK y JAK/STAT (Nat Rev Cancer 2007;7:169-81).

En particular, el EGFR está sobreexpresado en al menos la mitad de los cánceres de pulmón no microcíticos (CPNM) y, por tanto, se han llevado a cabo varios estudios en los que el EGFR es la diana de una terapia. Se han desarrollado TKI (inhibidores de la tirosina cinasa) de EGFR, que inhiben la actividad de tirosina cinasa del EGFR, y entre los fármacos más representativos se encuentra el gefitinib (IRESSA™), erlotinib (TARCEVA™), lapatinib (TYKERB™, TYVERB™).

Por otra parte, se ha notificado que, en 2004, una mutación activadora del EGFR está relacionada con una respuesta al tratamiento con gefitinib en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (Science [2004] Vol.304, 1497-500 y New England Journal of Medicine [2004] Vol. 350, 2129-39).

En concreto, se sabe que la mutación del EGFR mencionada anteriormente se clasifica en gran medida en una mutación sensibilizante y una mutación de resistencia, y una delección del exón 19 y una mutación puntual de L858R en el exón 21 son las mutaciones sensibilizantes más importantes y constituyen alrededor del 85 al 90 por ciento de una mutación sensibilizante, y una mutación del exón 19 es más sensibilizante al TKI. Por otra parte, se sabe que una mutación puntual T790M del exón 20 es la mutación resistente más importante y se encuentra en al menos el 50 por ciento de los pacientes con resistencia adquirida (Clin Cancer Res 2006;12:6494-6501).

Las mutaciones somáticas identificadas hasta ahora incluyen una delección dentro del marco en el exón 19 o una inserción en el exón 20, así como, una mutación puntual en la que se modifica un único resto de ácido nucleico dentro de una proteína expresada (por ejemplo, L858R, G719S, G719C, G719A, L861Q) (Fukuoka *et al.* JCO 2003; Kris *et al* JAMA 2003; y Shepherd *et al* NEJM 2004).

A pesar de un efecto clínico precoz del gefitinib/erlotinib en pacientes con CPNM con una mutación del EGFR, en la mayoría de los pacientes se acaba desarrollando un cáncer progresivo mientras están recibiendo un tratamiento con estos fármacos. En un primer estudio de muestras recurrentes, se identificó una mutación secundaria del EGFR, T790M, que hicieron que el gefitinib y el erlotinib fueran inhibidores ineficaces de la actividad cinasa del EGFR (Kobayashi *et al* NEJM 2005 y Pao *et al* PLOS Medicine 2005). Se ha demostrado en el estudio de seguimiento que la mutación T790M del EGFR se encuentra en aproximadamente el 50 por ciento (24/48) de los tumores procedentes de pacientes que adquirieron una

resistencia contra el gefitinib o el erlotinib (Kosaka et al CCR 2006; Balak et al CCR 2006; y Engelman et al Science 2007). La modificación genética secundaria se produce en una posición similar a un resto "guardián" y un alelo de resistencia secundario asociado al mismo en pacientes que van a ser tratados con un inhibidor de cinasa (por ejemplo, T315I dentro de ABL en la LMC resistente al imatinib).

Se sabe desde hace tiempo que EGFR_{del19} o EGFR_{L858R}, que es una mutación del EGFR, es una de las principales causas de cáncer de pulmón no microcítico y de cáncer de cabeza y cuello, y se desarrollaron IRESSA y TARCEVA, que son fármacos terapéuticos de estos cánceres, y actualmente se están utilizando en ensayos clínicos. Sin embargo, cuando dichos fármacos se administraban a pacientes con cáncer, se observó una resistencia adquirida causada por una mutación secundaria del EGFR basada en la estructura del fármaco. Además, se descubrió que, en realidad, ésta era una de las principales causas de la resistencia a los fármacos. Si los inhibidores de primera generación del EGFR se han utilizado durante unos diez meses de media, se produce una resistencia adquirida, que es una mutación T790M posicionada en un "guardián" de EGFR cinasa, para impedir que los inhibidores de primera generación del EGFR ejerzan un efecto medicinal. Es decir, la doble mutación EGFR_{del19}_T790M o EGFR_{L858R}_T790M impide que los agentes terapéuticos convencionales ejerzan un efecto medicinal.

Sobre la base de estos hechos, es imperativo desarrollar fármacos de segunda y tercera generación que tengan un efecto medicinal superior y una nueva estructura.

Durante los últimos cinco años, se están desarrollando varios candidatos a nuevos fármacos de tercera generación que muestran un efecto sobre la doble mutación EGFR T790M, y se están realizando estudios clínicos. AZD9291 desarrollado por AstraZeneca, una multinacional farmacéutica, es el fármaco más prometedor. Sin embargo, se informó de que, transcurridos unos diez meses, también se produjo otra resistencia contra AZD9291 que provocó que se perdiese el efecto medicinal de AZD9291. En particular, se informó de que se producía una resistencia causada por una triple mutación que incluía C797S (Thress et al, Nature Medicine 2015).

Por tanto, existe la necesidad de desarrollar un inhibidor que muestre una mayor inhibición sobre una forma mutante de activación o resistencia del EGFR, mientras que muestre una inhibición relativamente baja sobre el EGFR TS.

Por tanto, mientras los presentes inventores intentaban desarrollar un agente antineoplásico que inhibiese una mutación múltiple del EGFR, los presentes inventores descubrieron que un derivado de la N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina de acuerdo con la presente invención muestra una inhibición relativamente baja sobre EGFR de tipo silvestre y una alta capacidad inhibidora sobre EGFR mutado, y por tanto, pueden utilizarse eficazmente para prevenir o tratar el cáncer. Sobre la base de los descubrimientos anteriores, se ha completado la presente invención.

El documento US2011098280 se refiere a 2,4-pirimidindiaminas útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, y de trastornos inflamatorios y del sistema inmunitario. Choe *et al.* (2017) Bulletin of the Korean Chemical Society, 38(11), págs. 1353-1357 se refiere a un estudio de relación estructura-actividad de una metanosulfonamida que contiene 2,4-dianilino pirimidina (TRE-069) como inhibidor potente y selectivo del mutante T790M/c797s del receptor del factor de crecimiento epidérmico para el tratamiento antineoplásico.

Descripción detallada de la invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado de N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

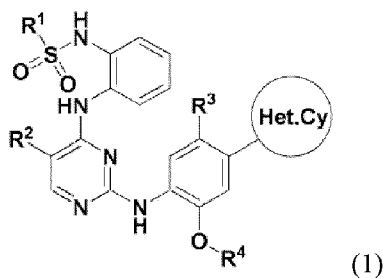
Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar el derivado de la N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica adecuada para la prevención o el tratamiento del cáncer, que contiene el derivado de la N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene el derivado de la N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición alimentaria funcional saludable para la prevención o mejora del cáncer, que contiene el derivado de la N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

Solución al problema

Para lograr los objetos anteriores, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula 1:



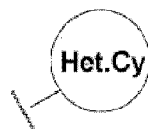
en la que,

R¹ es CH₃ o NH₂,

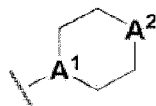
R² es hidrógeno, halógeno, metoxi o metilo sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos;

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

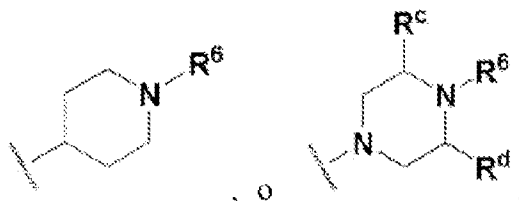
R⁴ es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; y



es



en donde A¹ es CH o N, y A² es NH, CH-R⁵ o N-R⁵, a condición de que si A¹ es CH, A² no es CH-R⁵, en donde R⁵ es independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo, -NR^aR^b, morfolinilo, pirrolidinilo,

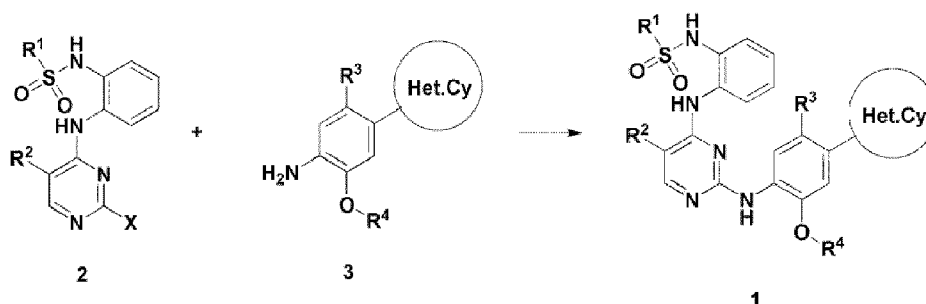


en donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, metilo, acetilo, hidroxietilo, -(CH₂)₂OCH₃ o -(CH₂)₂N(CH₃)₂, y R^c y R^d son independientemente hidrógeno, metilo o etilo, y R^e es independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo o *terc*-butoxicarbonilo,

un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1, que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula 2 y un compuesto representado por la fórmula 3, para preparar el compuesto representado por la fórmula 1, como se indica en el esquema de reacción 1:

[Esquema de reacción 1]



en el que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y



5 son como se han definido en la fórmula 1 anterior; y X es halógeno.

Asimismo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para la prevención o el tratamiento del cáncer, que contiene el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. También se proporciona una composición farmacéutica
10 que contiene el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.

Además, la presente invención proporciona un alimento funcional saludable para la prevención o mejora del cáncer, que contiene el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
15

Efecto de la invención

El derivado de N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina de acuerdo con la presente invención muestra un efecto inhibidor de la actividad del EGFR relativamente débil sobre el EGFR de tipo silvestre, una alta capacidad inhibidora sobre la mutación EGFR, y una alta capacidad inhibidora incluso sobre la mutación FLT3 y FLT3, y por tanto, puede utilizarse eficazmente para el tratamiento del cáncer con mutación del EGFR o del cáncer con mutación del FLT3 o una mutación del mismo, y el derivado muestra un efecto sinérgico en el momento de la administración combinada, y por tanto, puede usarse eficazmente para el tratamiento en combiterapia.
20
25

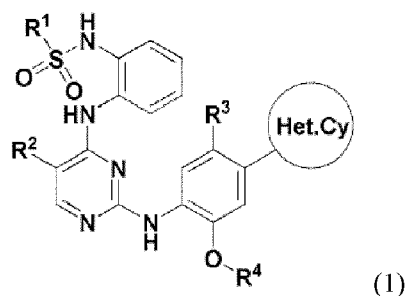
Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una gráfica que muestra la viabilidad celular relativa en el momento de la administración de brigatinib combinado con cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S (calculada mediante la prueba de la t en SigmaPlot (**P < 0,001, *P > 0,01)).
30 La figura 2 es una gráfica que muestra la viabilidad celular relativa en el momento de la administración del compuesto del ejemplo 10 combinado con cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S (calculada mediante la prueba de la t en SigmaPlot (**P < 0,001, *P > 0,01)).
La figura 3 es una gráfica que muestra la viabilidad celular relativa en el momento de la administración del compuesto del ejemplo 11 combinado con cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S (calculada mediante la prueba de la t en SigmaPlot (**P < 0,001, *P > 0,01)).
35 La figura 4 es una gráfica que muestra la viabilidad celular relativa en el momento de la administración únicamente de cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S (calculada mediante la prueba de la t en SigmaPlot (**P < 0,001, *P > 0,01)).
40 La figura 5 muestra la subseñal de actividad en el momento de la administración del brigatinib solo o combinado con cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S.
La figura 6 muestra la subseñal de actividad en el momento de la administración del compuesto del ejemplo 10 solo o combinado con cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S.
45 La figura 7 muestra la subseñal de actividad en el momento de la administración del compuesto del ejemplo 11 solo o combinado con cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Mejor realización para poner en práctica la invención

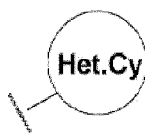
En lo sucesivo, se describirá en detalle la presente invención.
50

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula 1:

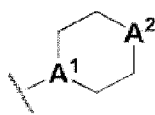


en la que,

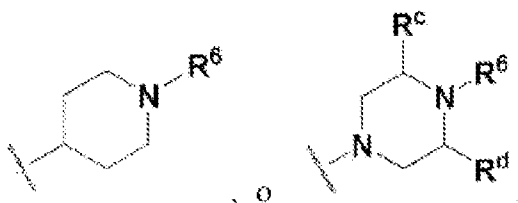
- 5 R^1 es CH_3 o NH_2 ,
 R^2 es hidrógeno, halógeno, metoxi o metilo sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos;
 R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;
 R^4 es alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; y



es



15 en donde A^1 es CH o N, y A^2 es NH, CH-R^5 o N-R^5 , a condición de que si A^1 es CH, A^2 no es CH-R^5 , en donde R^5 es independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, morfolinilo, pirrolidinilo,



20 en donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, metilo, acetilo, hidroxietilo, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y R^c y R^d son independientemente hidrógeno, metilo o etilo, y R^6 es independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo o *tert*-butoxicarbonilo,
 un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 R^1 puede ser CH_3 .

R^1 puede ser NH_2 .

R^2 puede ser hidrógeno, F, Cl, Br, metoxi o metilo sin sustituir o sustituido con uno o más flúor;

R^3 puede ser hidrógeno, F, Cl o alquilo C_{1-3} lineal o ramificado; y

R^4 puede ser alquilo C_{1-3} lineal o ramificado.

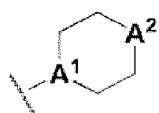
30 R^2 puede ser hidrógeno, Cl, Br, metilo, CF_3 , o metoxi;

R^3 puede ser hidrógeno o metilo; y

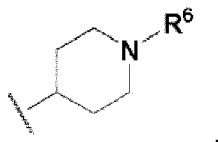
R^4 puede ser metilo.



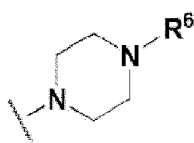
35 puede ser



en donde A¹ es CH o N, y A² es NH, CH-R⁵ o N-R⁵, a condición de que si A¹ es CH, A² no es CH-R⁵, en donde R⁵ es independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo, -NH₂, -N(CH₃)₂,



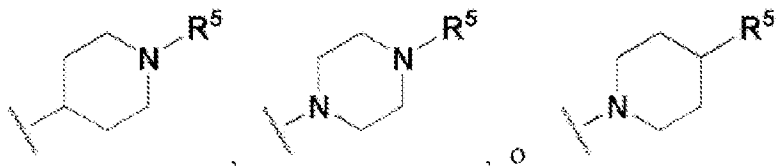
o



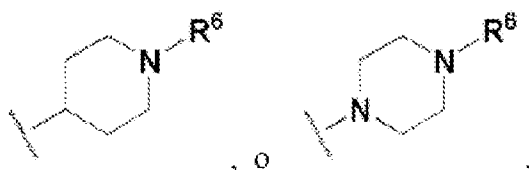
y R⁶ puede ser independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo o *tert*-butoxicarbonilo.



puede ser



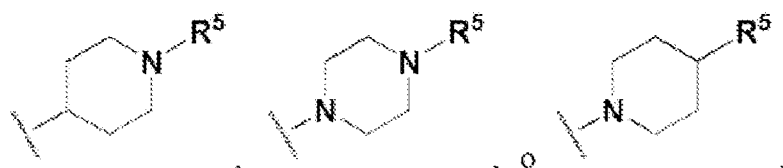
en donde R⁵ es independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo, -NH₂, -N(CH₃)₂,



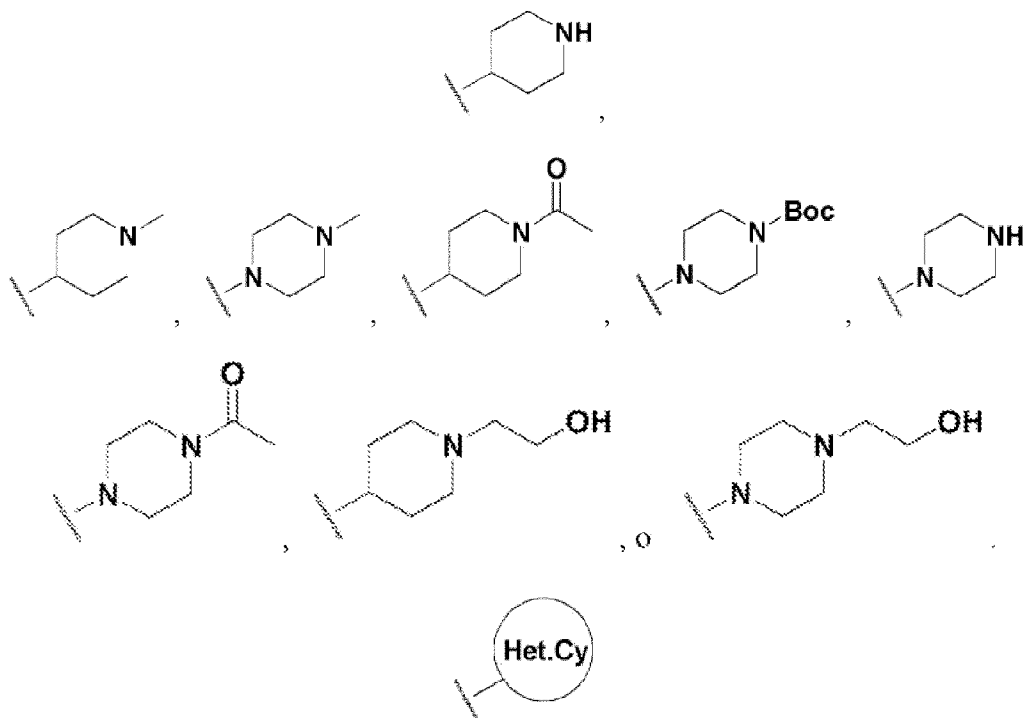
y R⁶ puede ser independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo o *tert*-butoxicarbonilo.



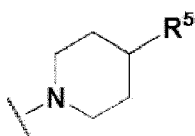
puede ser



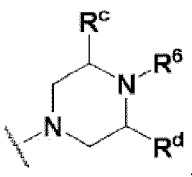
en donde R^5 puede ser hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$,



puede ser



en donde R^5 es independientemente $-NH(CH_3)$ o



en donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno, y R^6 puede ser metilo.

Algunos ejemplos del compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

- <1> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <2> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <3> N-(2-((5-bromo-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <4> N-(2-((5-metoxi-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <5> N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <6> 4-(4-((5-cloro-4-((2-(sulfamiloamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina;
- <7> 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamiloamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina;
- <8> N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-metilpirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <9> N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <10> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <11> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <12> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amin o)fenil)metanosulfonamida;

- <13> N-(2-((5-cloro-2-((4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida; -4-
- <14> N-(2-((5-cloro-2-((4-(1'-(2-hidroxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- 5 <15> N-(2-((2-((4-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <16> N-(2-((2-((4-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <17> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1'-metil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <18> N-(2-((2-((4-(1'-acetil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida; -
- 10 <19> N-(2-((2-((4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <20> 4-(1-(4-((5-cloro-4-(2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 15 <21> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <22> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <23> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- 20 <24> N-(2-((2-((4-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <25> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <26> 4-(4-(4-((5-cloro-4-(2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 25 <27> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <28> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <29> 4-(4-((5-cloro-4-(2-(sulfamiloamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina;
- 30 <30> 4-(4-((5-bromo-4-(2-(sulfamiloamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina;
- <31> N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperazin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <33> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <34> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- 35 <35> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <36> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamida;
- <37> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamida;
- 40 <38> N-(2-((2-((4-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <39> N-(1-(4-((5-cloro-4-(2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-4-il)acetamida;
- <40> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(metilamino)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- 45 <41> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
- <42> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-((2-methoxyethyl)amino)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida; y
- <43> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-((2-dimetilamino)etil)amino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida.

El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede utilizarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y resulta útil como sal una sal de adición de ácido formada por un ácido libre farmacéuticamente aceptable. La sal de adición de ácido se obtiene a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nitroso, ácido fosforoso y similares, ácidos orgánicos no tóxicos, tales como mono y dicarboxilato alifático, alcanato sustituido con fenilo, hidroxialcanato y alcanodioato, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, y similares, ácidos orgánicos, tales como acetato, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido fumárico y similares. Los tipos de dichas sales farmacéuticamente no tóxicas incluyen sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato de benceno, toluenosulfonato, clorobenzenosulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propano sulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares.

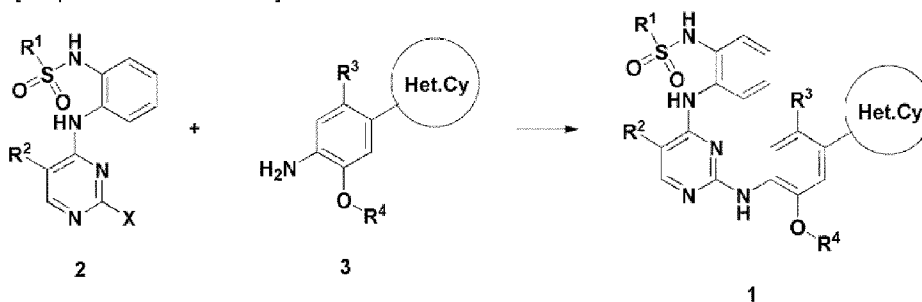
La sal de adición de ácido de acuerdo con la presente invención puede prepararse mediante un método convencional y, por ejemplo, puede prepararse disolviendo el derivado de fórmula 1 en un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno, acetonitrilo y similares, añadiendo un ácido orgánico o un ácido inorgánico, filtrando el precipitado resultante y secando, o puede prepararse destilando un disolvente y un ácido en cantidad excesiva a presión reducida, y a continuación, secando y cristalizando en un disolvente orgánico.

Además, puede prepararse una sal de metal farmacéuticamente aceptable usando una base. Se obtiene una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, disolviendo el compuesto en una solución con exceso de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo, filtrando la sal del compuesto no disuelta, evaporando el filtrado y secando. En este caso, una sal de sodio, potasio o calcio es farmacéuticamente adecuada para preparar una sal metálica. Además, la sal correspondiente se obtiene haciendo reaccionar una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo con una sal de plata adecuada (por ejemplo, nitrato de plata).

Asimismo, la presente invención incluye todos los compuestos representados por la fórmula 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como, un solvato, un isómero óptico, un hidrato y similares que pueden prepararse a partir de los mismos.

Además, la presente invención proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1, que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula 2 y un compuesto representado por la fórmula 3, para preparar el compuesto representado por la fórmula 1, como se indica en el esquema de reacción 1:

[Esquema de reacción 1]



en el que, R¹, R², R³, R⁴ y



es como se define en la fórmula 1 de la reivindicación 1; y X es halógeno.

En lo sucesivo, se describirá en detalle el método de preparación representado por el esquema de reacción 1 anterior.

En un método para preparar el compuesto de acuerdo con la presente invención representado por el esquema de reacción 1 anterior, la etapa 1 es una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula 2 y un compuesto representado por la fórmula 3, para preparar el compuesto representado por la fórmula 1. En concreto, es una etapa de hacer reaccionar un halógeno de un compuesto representado por la fórmula 2 y una amina primaria de un compuesto representado por la fórmula 3, para formar el compuesto representado por la fórmula 1.

La reacción en el esquema de reacción 1 anterior no está particularmente limitada si las condiciones de la reacción son condiciones en las que puede formarse un enlace de amina uniendo un halógeno y una amina.

La presente invención utiliza condiciones ácidas y el ácido utilizado en la presente invención es, aunque no de forma limitativa, ácido clorhídrico.

Además, como en el método de preparación del esquema de reacción 2 a continuación, puede introducirse una sulfonamida antes de la realización de la reacción de unión de un halógeno y una amina en el esquema de reacción 1, o puede introducirse una sulfonamida después de la realización de la reacción de unión de un halógeno y una amina sin la introducción de una sulfonamida.

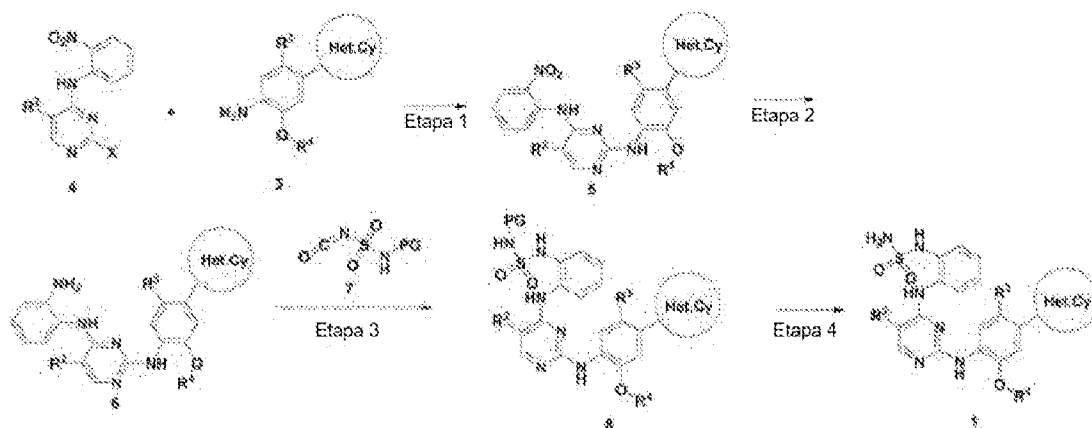
Los disolventes disponibles en el esquema de reacción 1 anterior incluyen, pero sin limitarse particularmente a los mismos, alcoholes inferiores, incluidos isopropanol, metanol, etanol, propanol y butanol; tetrahidrofurano (THF); dioxano;

disolventes etéricos, incluidos éter etílico, 1,2-dimetoxietano y similares; dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), cloruro de metileno, dicloroetano, agua, acetonitrilo, sulfonato de benceno, toluenosulfonato, clorobencenosulfonato, xileno sulfonato, acetato de etilo, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, hidroxibutirato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propano sulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, acetonitrilo y similares, que pueden utilizarse solos o en combinación con los mismos. En la presente invención se utiliza un disolvente de alcohol inferior, pero sin limitarse al mismo.

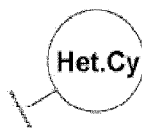
Además, el compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, en donde R^1 es NH_2 , puede prepararse mediante un método de preparación que comprende

una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula 4 y un compuesto representado por la fórmula 3, para preparar un compuesto representado por la fórmula 5 (etapa 1);
una etapa de reducir el compuesto representado por la fórmula 5 obtenido en la etapa 1 anterior mediante una reacción de reducción para preparar un compuesto representado por la fórmula 6 (etapa 2);
una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula 6 obtenido en la etapa 2 anterior con un compuesto representado por la fórmula 7, para preparar un compuesto representado por la fórmula 8 (etapa 3); y
una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula 8 obtenido en la etapa 3 anterior para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 (etapa 4), como se indica en el esquema de reacción 2:

[Esquema de reacción 1]



en el que, R^2 , R^3 , R^4 y



son como se han definido en la fórmula 1 anterior;

X es halógeno; y

PG es un grupo protector de amina seleccionado entre el grupo que consiste en t-butiloxicarbonilo (Boc), carbobencilo (Cbz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc) y ariloxicarbonilo (Alloc).

En lo sucesivo, se describirá en detalle el método de preparación representado por el esquema de reacción 2 anterior.

En el método de preparación representado por el esquema de reacción 2 anterior de acuerdo con la presente invención, la etapa 1 anterior es una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula 4 y un compuesto representado por la fórmula 3, para preparar un compuesto representado por la fórmula 5. En concreto, es una etapa de hacer reaccionar un halógeno de un compuesto representado por la fórmula 4 y una amina primaria de un compuesto representado por la fórmula 3, para formar un compuesto representado por la fórmula 5.

La reacción de la etapa 1 anterior no está particularmente limitada si las condiciones de la reacción son condiciones en las que puede formarse un enlace de amina uniendo un halógeno y una amina.

La presente invención utiliza condiciones ácidas y el ácido utilizado en la presente invención es, aunque no de forma limitativa, ácido clorhídrico.

- Los disolventes disponibles en la etapa 1 anterior incluyen, pero sin limitarse particularmente a los mismos, alcoholes inferiores, incluidos isopropanol, metanol, etanol, propanol y butanol; tetrahidrofurano (THF); dioxano; disolventes etéricos, incluidos éter etílico, 1,2-dimetoxietano y similares; dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), cloruro de metileno, dicloroetano, agua, acetonitrilo, sulfonato de benceno, toluenosulfonato, clorobencenosulfonato, xileno sulfonato, acetato de etilo, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, hidroxibutirato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propano sulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, acetonitrilo y similares, que pueden utilizarse solos o en combinación con los mismos. En la presente invención se utiliza un alcohol inferior, pero sin limitarse al mismo.
- En el método de preparación representado por el esquema de reacción 2 anterior de acuerdo con la presente invención, la etapa 2 anterior es una etapa de reducir el compuesto representado por la fórmula 5 obtenido en la etapa 1 anterior mediante una reacción de reducción para preparar un compuesto representado por la fórmula 6. En concreto, es una etapa de reducir un nitro de un compuesto representado por la fórmula 5 a una amina primaria mediante una reacción de reducción, para formar un compuesto representado por la fórmula 6.
- La reacción de reducción puede llevarse a cabo mediante el método públicamente conocido.
- En el método de preparación representado por el esquema de reacción 2 anterior de acuerdo con la presente invención, la etapa 3 anterior es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula 6 obtenido en la etapa 2 anterior con un compuesto representado por la fórmula 7, para preparar un compuesto representado por la fórmula 8. En concreto, es una etapa de hacer reaccionar una amina primaria de un compuesto representado por la fórmula 6 con un cloro de clorosulfonilcarbamato de *terc*-butilo representado por la fórmula 7, para formar un compuesto representado por la fórmula 8, en el que se introduce un grupo sulfonilo.
- En este caso, el compuesto representado por la fórmula 7 anterior puede utilizarse adquiriéndolo como producto comercial o preparándolo mediante el método públicamente conocido.
- En la presente invención, se prepara utilizando isocianato de clorosulfonilo y *t*-butanol, pero sin limitarse al mismo.
- Los disolventes disponibles en la etapa 3 anterior incluyen, pero sin limitarse particularmente a los mismos, alcoholes inferiores, incluidos isopropanol, metanol, etanol, propanol y butanol; tetrahidrofurano (THF); dioxano; disolventes etéricos, incluidos éter etílico, 1,2-dimetoxietano y similares; dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), cloruro de metileno, dicloroetano, agua, acetonitrilo, sulfonato de benceno, toluenosulfonato, clorobencenosulfonato, xileno sulfonato, acetato de etilo, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, hidroxibutirato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propano sulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, acetonitrilo y similares, que pueden utilizarse solos o en combinación con los mismos.
- En el método de preparación representado por el esquema de reacción 2 anterior de acuerdo con la presente invención, la etapa 4 anterior es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula 8 obtenido en la etapa 3 anterior, para preparar el compuesto representado por la fórmula 1. En concreto, es una etapa de desproteger un grupo protector de amina unido a una amina o a un sulfonilo en el compuesto representado por la fórmula 8, para obtener un compuesto representado por la fórmula 1.
- La reacción de desprotección puede llevarse a cabo utilizando condiciones de reacción de desprotección convencionales.
- La presente invención utiliza condiciones ácidas, y como ácido, puede usarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético y similares.
- Además, los disolventes disponibles en la reacción anterior incluyen tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, disolventes de éter, tal como 1,2-dimetoxietano y similares; disolventes de hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol y similares; dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrilo, agua y similares, que pueden utilizarse solos o en combinación con los mismos.
- Asimismo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para la prevención o el tratamiento del cáncer, que contiene el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.
- En este caso, el cáncer es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en pseudomixoma, colangiocarcinoma intrahepático, hepatoblastoma, cáncer de hígado, cáncer tiroideo, cáncer de colon, cáncer de testículos, síndrome mielodisplásico, glioblastoma, cáncer oral, cáncer de labios, micosis fungoide, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, carcinoma basocelular, cáncer de ovarios epitelial, seminoma ovárico, cáncer de mama masculino, cáncer de cerebro, adenoma hipofisario, mieloma múltiple, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, retinoblastoma, melanoma corioideo, cáncer de ampolla de Vater, cáncer de vejiga, cáncer peritoneal, cáncer paratiroideo, cáncer suprarrenal, cáncer de seno nasal y paranasal,

- cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de lengua, astrocitoma, cáncer de pulmón microcítico, cáncer cerebral pediátrico, linfoma pediátrico, leucemia pediátrica, cáncer de intestino delgado, meningioma, cáncer de esófago, glioma, cáncer de pelvis renal, cáncer renal, cáncer cardíaco, cáncer duodenal, cáncer maligno de tejido blando, cáncer óseo maligno, linfoma maligno, mesotelioma maligno, melanoma maligno, cáncer ocular, cáncer vulvar, cáncer del uréter, cáncer de uretra, cáncer de sitio primario desconocido, linfoma gástrico, cáncer gástrico, carcinoide gástrico, tumor estromal gastrointestinal, tumor de Wilms, cáncer de mama, sarcoma, cáncer de pene, cáncer faríngeo, coriocarcinoma gestacional, cáncer cervicouterino, cáncer de endometrio, sarcoma uterino, cáncer de próstata, cáncer metastásico de hueso, cáncer metastásico de cerebro, cáncer de mediastino, cáncer rectal, carcinoide rectal, cáncer de vagina, cáncer de médula espinal, schwannoma vestibular, cáncer pancreático, cáncer de glándulas salivales, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Paget, cáncer de amígdalas, cáncer epidermoide, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón, cáncer epidermoide de pulmón, cáncer de piel, cáncer anal, rhabdomyosarcoma, cáncer de laringe, cáncer de pleura, neoplasias hematológicas y cáncer tímico y el cáncer puede ser un cáncer con una mutación expresada en uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en EGFR, ALK, FAK, FLT3, JAK3, KIT y PLK4.
- En este caso, la mutación del EGFR puede ser una o más seleccionada entre el grupo que consiste en EGFR del19, EGFR del19/T790M, EGFR del19/T790M/C797S, EGFR L858R, EGFR L858R/T790MS y EGFR L858R/T790M/C797S.
- En este caso, la mutación de FLT3 puede ser una o más seleccionada entre el grupo que consiste en FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I) y FLT3(R834Q).
- La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer puede utilizarse mediante la administración como agente terapéutico individual o mediante la administración en combinación con otro agente antineoplásico en uso.
- La composición farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento del cáncer puede potenciar un efecto anticancerígeno mediante la administración en combinación con un agente antineoplásico.
- El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención muestra un efecto inhibidor de la actividad del EGFR relativamente débil sobre el EGFR de tipo silvestre, una capacidad inhibidora selectivamente alta sobre el EGFR mutado, y en particular, una elevada capacidad inhibidora sobre EGFR del19/T790M/C797S o EGFR L858R/T790M/C797S, que es un triple mutante (véase el ejemplo experimental 1 y la tabla 4).
- El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención muestra una capacidad inhibidora selectivamente alta sobre EGFR mutante en la línea celular Ba/F3, y concretamente, una elevada capacidad inhibidora sobre el EGFR del19, que es un único mutante (véanse el ejemplo experimental 2 y la tabla 5).
- El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención muestra una capacidad inhibidora selectivamente superior sobre una cinasa asociada al cáncer, concretamente, FLT 3 cinasa, que es una cinasa asociada a neoplasias malignas hematológicas, y una elevada capacidad inhibidora sobre FLT3 de tipo silvestre, así como, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), que son formas mutadas (véanse el ejemplo experimental 3 y la tabla 6).
- Puede observarse que el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención muestra una viabilidad celular menor en la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S con triple mutación de EGFR cuando se administra solo, que un fármaco convencional, y muestra una viabilidad celular notablemente menor cuando se administra en combinación con un fármaco convencional que cuando se administra solo, y por tanto, muestra una capacidad superior de apoptosis de células cancerosas en una línea celular con triple mutación del EGFR, incluso cuando se administra solo, así como, muestra un efecto anticancerígeno notablemente elevado cuando se administra en combinación con un fármaco convencional. En particular, puede observarse que el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención muestra una viabilidad celular disminuida en al menos un 20 % que cuando se administra brigatinib, que es un medicamento convencional en uso, combinado con un fármaco convencional y por tanto, muestra un efecto anticancerígeno superior al del brigatinib (véanse el ejemplo experimental 4 y las figuras 1 a 4).
- Se puede observar que el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención muestra una actividad dependiente de la concentración en pERK, pAKT, pS6, que es una subseñal del EGFR, incluso cuando se administran solos, así como, muestra una actividad superior cuando se administra en combinación con un fármaco convencional. En particular, puede observarse que el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención muestra una actividad superior que cuando se administra brigatinib, que es un medicamento convencional en uso, combinado con un fármaco convencional y por tanto, muestra un efecto anticancerígeno superior al brigatinib (véanse el ejemplo experimental 4 y las figuras 5 a 7).
- Por lo tanto, el compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención muestra una alta capacidad inhibidora sobre EGFR mutado, y por tanto, puede utilizarse eficazmente para el tratamiento del cáncer con mutación del EGFR, tal como EGFR del19, EGFR del19/T790M, EGFR del19/T790M/C797S, EGFR L858R, EGFR L858R/T790MS, EGFR L858R/T790M/C797S y similares. En particular, el compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la

presente invención muestra una capacidad inhibidora notablemente superior sobre EGFR del19/T790M/C797S o EGFR L858R/T790M/C797S, que es un triple mutante, y por tanto, puede utilizarse eficazmente para el tratamiento del cáncer con EGFR del19/T790M/C797S o EGFR L858R/T790M/C797S.

5 Además, el compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención muestra una elevada capacidad inhibidora sobre FLT 3 y el mutante del mismo, tal como FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), o FLT3(R834Q), y por tanto, puede utilizarse eficazmente para el tratamiento del cáncer asociado a una actividad de FLT 3 o a una forma mutante de FLT 3, concretamente una neoplasia maligna hematológica.

10 Además, el compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención muestra un efecto sinérgico cuando se administra en combinación con un fármaco convencional, y por tanto, pueden utilizarse eficazmente cuando se administran en combinación con un fármaco convencional.

15 El compuesto representado por la fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar en diversas formulaciones orales y parenterales para la administración clínica. Se prepara utilizando diluyentes o excipientes, tales como materiales de relleno, agentes formadores de volumen, aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes, tensioactivos y similares, que se usan generalmente en la formulación. Las formulaciones sólidas para administración oral incluyen comprimidos, pastillas, polvos, gránulos, cápsulas y similares. Estas formulaciones sólidas se preparan mezclando al menos uno o más excipientes, por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, sacarosa o lactosa, gelatina y similares con uno o más compuestos. Asimismo, además de excipientes sencillos, también se utilizan lubricantes como estearato de magnesio, talco y similares. Las formulaciones líquidas para la administración oral incluyen suspensiones, soluciones orales, emulsiones, jarabes y similares. Además de diluyentes sencillos, tales como agua y parafina líquida, que son de uso común, también pueden incluirse diversos excipientes, por ejemplo agentes humectantes, edulcorantes, perfumantes, conservantes y similares. Las formulaciones para administración parenteral pueden incluir soluciones acuosas estériles, disolventes no acuosos, suspensiones, emulsiones. El propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales, como el aceite de oliva, el éster inyectable, como el oleato de etilo y similares pueden utilizarse como disolventes no acuosos, disolventes de suspensión.

30 Una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo puede administrarse por vía parenteral y la administración parenteral es mediante métodos de infusión de inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular o inyección intratorácica.

35 En este caso, para formular las formulaciones para administración parenteral, el compuesto representado por la fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se mezcla con un estabilizante o tampón en agua para preparar una solución o suspensión y puede fabricarse en una forma farmacéutica unitaria en ampollas o viales. La composición puede esterilizarse y/o contener conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o aceleradores de la emulsión, adyuvantes, tales como sales y/o tampones para regular la presión osmótica y similares, y otras sustancias terapéuticamente útiles, y pueden formularse según un método convencional de mezcla, granulación o recubrimiento.

45 Las formulaciones para administración oral incluyen, por ejemplo, comprimidos, pastillas, cápsulas duras/blandas, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, gránulos, elixires, troscos y similares. Estas formulaciones contienen, además de un principio activo, diluyentes (por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina) y deslizantes (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico y una sal de magnesio o calcio del mismo y/o polietilenglicol). Los comprimidos pueden contener aglutinantes, tales como silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidina y similares, y puede contener, cuando corresponda, agentes disgregantes, tales como almidón, agar, ácido alginico o una sal sódica del mismo y similares, o mezclas efervescentes y/o absorbentes, colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes.

50 Además, la presente invención proporciona un alimento funcional saludable para la prevención o mejora del cáncer, que contiene el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

55 El cáncer es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en pseudomixoma, colangiocarcinoma intrahepático, hepatoblastoma, cáncer de hígado, cáncer tiroideo, cáncer de colon, cáncer de testículos, síndrome mielodisplásico, glioblastoma, cáncer oral, cáncer de labios, micosis fungoide, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, carcinoma basocelular, cáncer de ovarios epitelial, seminoma ovárico, cáncer de mama masculino, cáncer de cerebro, adenoma hipofisario, mieloma múltiple, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, retinoblastoma, melanoma corioideo, cáncer de ampolla de Vater, cáncer de vejiga, cáncer peritoneal, cáncer paratiroides, cáncer suprarrenal, cáncer de seno nasal y paranasal, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de lengua, astrocitoma, cáncer de pulmón microcítico, cáncer cerebral pediátrico, linfoma pediátrico, leucemia pediátrica, cáncer de intestino delgado, meningioma, cáncer de esófago, glioma, cáncer de pelvis renal, cáncer renal, cáncer cardíaco, cáncer duodenal, cáncer maligno de tejido blando, cáncer óseo maligno, linfoma maligno, mesotelioma maligno, melanoma maligno, cáncer ocular, cáncer vulvar, cáncer del uréter, cáncer de uretra, cáncer de sitio primario desconocido, linfoma gástrico, cáncer gástrico, carcinoide gástrico, tumor estromal gastrointestinal, tumor

de Wilms, cáncer de mama, sarcoma, cáncer de pene, cáncer faríngeo, coriocarcinoma gestacional, cáncer cervicouterino, cáncer de endometrio, sarcoma uterino, cáncer de próstata, cáncer metastásico de hueso, cáncer metastásico de cerebro, cáncer de mediastino, cáncer rectal, carcinoide rectal, cáncer de vagina, cáncer de médula espinal, schwannoma vestibular, cáncer pancreático, cáncer de glándulas salivales, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Paget, cáncer de amígdalas, cáncer epidermoide, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón, cáncer epidermoide de pulmón, cáncer de piel, cáncer anal, rhabdomyosarcoma, cáncer de laringe, cáncer de pleura y cáncer tímico; y más preferentemente, el cáncer puede ser un cáncer con una mutación en uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en EGFR, ALK, FAK, FLT3, JAK3, KIT y PLK4. El compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención muestra una alta capacidad inhibidora sobre EGFR mutado, y por tanto, puede añadirse a alimentos funcionales saludables, tales como alimentos, bebidas y similares, como composición alimentaria saludable para la prevención o mejora del cáncer, concretamente, un cáncer con una mutación de EGFR.

El compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención puede añadirse tal cual a alimentos o puede usarse con otros alimentos o ingredientes alimentarios y puede usarse adecuadamente de acuerdo con métodos convencionales. La cantidad de mezcla del principio activo puede determinarse adecuadamente en función de la finalidad de uso del mismo (para la prevención o mejora). En general, puede añadirse una cantidad del compuesto a alimentos saludables en una proporción de 0,1 a 90 partes en peso del peso total de los alimentos. Sin embargo, la cantidad puede ser inferior al intervalo anterior en caso de ingestión a largo plazo por motivos de salud e higiene, o para la regulación de la salud, y el principio activo también puede utilizarse en una cantidad superior al intervalo anterior porque no hay problema en cuanto a la seguridad.

Además, la composición de bebida funcional saludable de la presente invención puede contener, además del compuesto anterior como un ingrediente esencial en la proporción indicada, otros ingredientes, que no están particularmente limitados. La composición de bebida funcional saludable de la presente invención puede contener diversos agentes aromatizantes o carbohidratos naturales y similares como ingredientes adicionales, como los normalmente añadidos a bebidas convencionales. Algunos ejemplos de los carbohidratos naturales anteriormente mencionados son los azúcares convencionales, tales como monosacáridos, por ejemplo, glucosa, fructosa y similares; disacáridos, por ejemplo, maltosa, sacarosa y similares; y polisacáridos, por ejemplo, dextrina, ciclodextrina y similares, y alcoholes de azúcar, tales como xilitol, sorbitol, eritritol o similares. Como agentes aromatizantes, además de los descritos anteriormente, pueden utilizarse eficazmente agentes aromatizantes naturales (taumatina, extracto de stevia (por ejemplo, rebaudiósido A, glicirricina y similares) y agentes aromatizantes sintéticos (sacarina, aspartamo y similares). La proporción del carbohidrato natural es generalmente de 1 a 20 g por cada 100 g de la composición de la presente invención, preferentemente de aproximadamente 5 a 12 g.

Asimismo, la composición de bebida funcional saludable de la presente invención puede contener, además de los descritos anteriormente, diversos nutrientes, vitaminas, minerales (electrolitos), agentes aromatizantes, tales como agentes aromatizantes sintéticos y agentes aromatizantes naturales, y similares, colorantes y potenciadores (queso, chocolate y similares), ácidos pécticos y sales de los mismos, ácidos alginicos y sales de los mismos, ácidos orgánicos, agentes espesantes coloidales protectores, agentes ajustadores del pH, estabilizantes, conservantes, glicerina, alcohol, agentes carbonatadores utilizados en las bebidas carbonatadas, y similares. Por otro lado, la composición de bebida funcional saludable de la presente invención puede contener pulpa de fruta para la preparación de zumo de frutas natural y bebidas de zumos de fruta y bebidas vegetales.

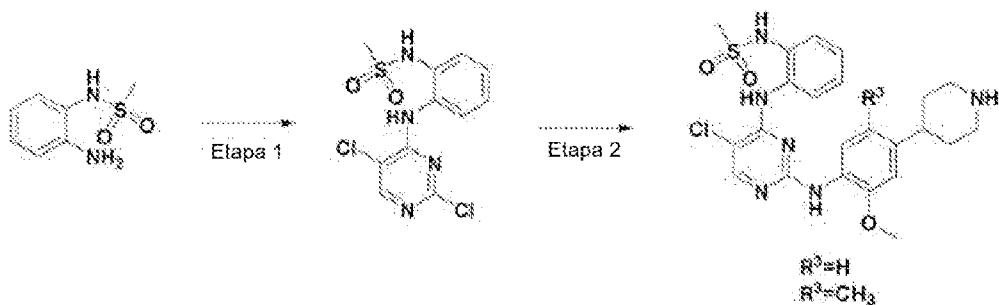
Realización para poner en práctica la invención

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle mediante los ejemplos y los ejemplos experimentales.

Sin embargo, los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales son tan solo ilustraciones de la presente invención y el contenido de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales.

Los compuestos del ejemplo 1 y 2 se prepararon de acuerdo con el ejemplo de reacción 1 a continuación.

[Ejemplo de reacción 1]



En el que, R³=H indica el compuesto del ejemplo 1, y R³=CH₃ indica el compuesto del ejemplo 2.

<Ejemplo 1> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de N-(2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se mezclaron N-(2-aminofenil)metanosulfonamida (18,6 mg, 0,1 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (14 µl, 0,12 mmol) y DIPEA (diisopropil etil amina, 38 µl, 0,22 mmol) con alcohol isopropílico (1 ml). La mezcla de reacción anterior se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla anterior se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:1), obteniéndose N-(2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (15 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento del 42 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,46-7,37 (m, 2 H), 7,31-7,29 (m, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 3,08 (s, 3 H); CL-EM calc. para C₁₁H₁₀Cl₂N₄O₂S 332,0, observada 333,0 (M + H⁺)

Etapa 2: Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

A N-(2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (5,0 mg, 0,015 mmol) en n-butanol (1 ml) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 mg, 0,016 mmol) se le añadió una solución en dioxano (0,15 ml, 0,012 mmol) de HCl 0,08 N. La mezcla de reacción anterior se agitó durante una noche a 95 °C. La mezcla anterior se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. obteniéndose N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (2,2 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento del 30 %.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,63-7,60 (m, 1 H), 7,54-7,52 (m, 1 H), 7,41-7,36 (m, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 6,70 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,53 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 3,18-3,13 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,93-2,88 (m, 1 H), 2,11-2,08 (m, 2 H), 1,95-1,88 (m, 2 H); CL-EM calc. para C₂₃H₂₇ClN₆O₃S 502,2, observada 503,2 (M + H⁺)

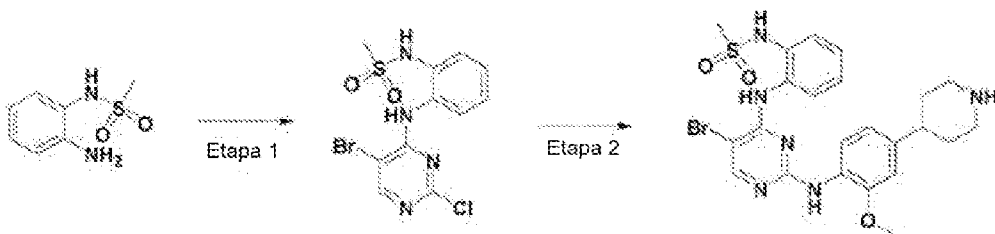
<Ejemplo 2> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió del mismo modo que en el ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (28 mg, 30 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,43 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,36 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,55 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 3,27-3,14 (m, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,00-1,97 (m, 4 H); CL-EM calc. para C₂₄H₂₉ClN₆O₃S 516,2, observada 516,8 (M + H⁺)

El compuesto del ejemplo 3 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 2 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 2]



<Ejemplo 3> Preparación de N-(2-((5-bromo-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de N-(2-((5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (25 mg, 30 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1 H), 8,03 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 7,46-7,38 (m, 2 H), 7,31-7,26 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 3,08 (s, 3 H); CL-EM calc. para C₁₁H₁₀BrClN₄O₂S 375,9, observada 376,9 (M + H⁺)

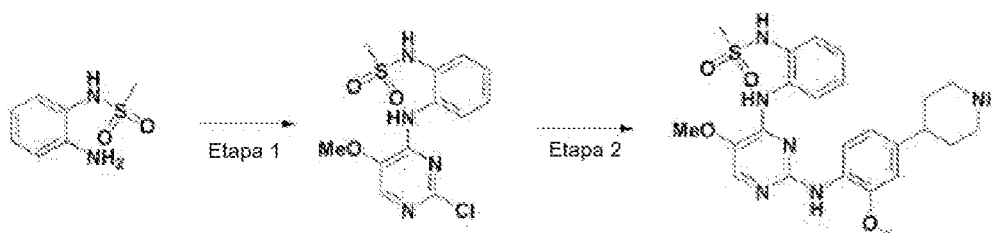
Etapa 2: Preparación de N-2-((5-bromo-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-2-((5-bromo-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (13 mg, 37 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,33-7,21 (m, 3 H), 6,85 (s, 1 H), 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,43 (d, J = 12,7 Hz, 2 H), 3,08-3,01 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,83-2,77 (m, 1 H), 1,99-1,80 (m, 4 H); CL-EM calc. para C₂₃H₂₇BrN₆O₃S 546,1, observada 546,7 (M + H⁺)

El compuesto del ejemplo 4 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 3 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 3]



<Ejemplo 4> Preparación de N-2-((5-metoxi-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de N-2-((2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-2-((2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (6 mg, 8 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98-7,95 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,45 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1 H), 7,38 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H); CL-EM calc. para C₁₂H₁₃ClN₄O₃S 328,0, observada 328,9 (M + H⁺)

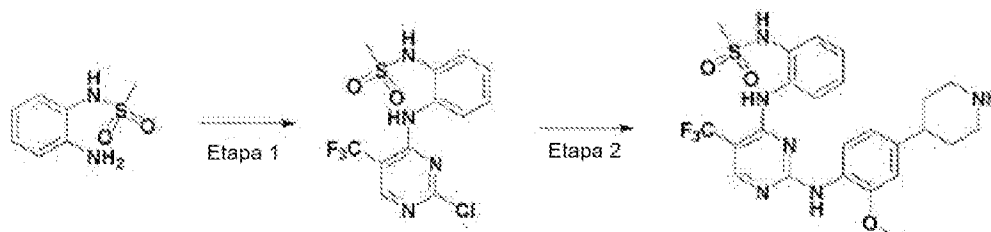
Etapa 2: Preparación de N-2-((5-metoxi-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-2-((5-metoxi-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (5,5 mg, 58 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,87-7,84 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,51-7,45 (m, 2 H), 7,39-7,34 (m, 2 H), 6,98 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,55-3,51 (m, 2 H), 3,20-3,11 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,94-2,90 (m, 1 H), 2,21-1,90 (m, 4 H); CL-EM calc. para C₂₄H₃₀N₆O₄S 498,2, observada 498,8 (M + H⁺)

El compuesto del ejemplo 5 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 4 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 4]



<Ejemplo 5> Preparación de N-2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de N-2-((2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-2-((2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (199 mg, 18 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (s, 1 H), 8,23 (s a, 1 H), 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,46-7,28 (m, 3 H), 6,27 (s a, 1 H), 3,05 (s, 3 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 366,0, observada 366,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

5 Etapa 2: Preparación de N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

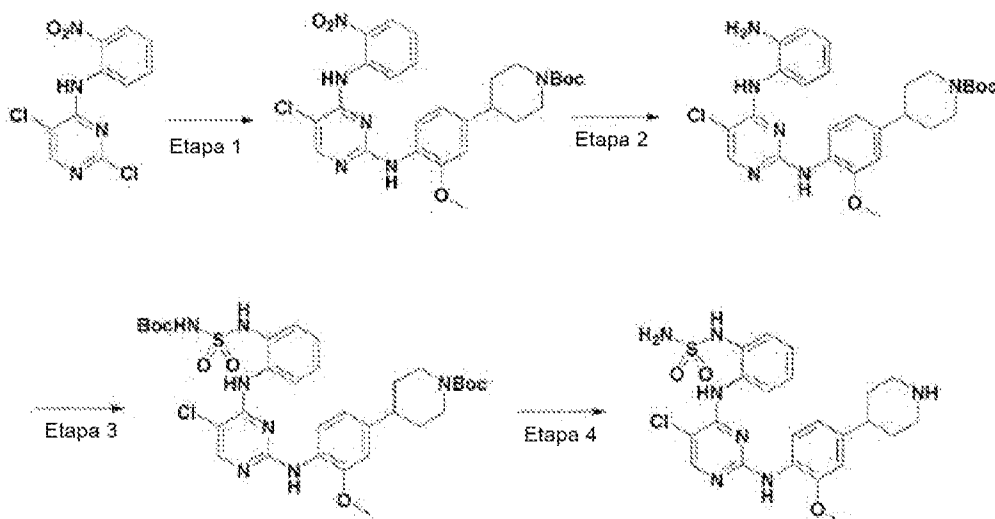
Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (15 mg, 31 %).

10

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1 H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1 H), 7,42-7,29 (m, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 6,60 (s a, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,49 (dd, $J = 10,2, 3,3$ Hz, 2H), 3,11 (td, $J = 12,9, 3,3$ Hz, 2 H), 2,89-2,85 (m, 4 H), 2,04-1,81 (m, 4 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 536,2, observada 536,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

15 El compuesto del ejemplo 6 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 5 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 5]



20

<Ejemplo 6> Preparación de 4-(4-((5-cloro-4-((2-sulfamoylamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina

25 Etapa 1: Preparación de 4-(4-((5-cloro-4-((2-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A 2,5-dicloro-N-(2-nitrofenil)pirimidin-4-amina (1,0 g, 3,5 mmol) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,1 g, 3,5 mmol) en *n*-butanol (10 ml) se le añadió una solución en 1,4-dioxano (0,7 ml, 2,8 mmol) de HCl 4 N. La mezcla de reacción anterior se agitó durante una noche a 95 °C. El reactivo anterior se concentró a presión reducida. A la solución residual concentrada a presión reducida se le añadió CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,2 g, 5,3 mmol) y Et_3N (0,98 ml, 7,0 mmol) a 0 °C y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla anterior se diluyó en cloruro de metileno (200 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 ml) y, a continuación, se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica anterior se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío, obteniéndose 4-(4-((5-cloro-4-((2-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g) con un rendimiento del 57 %.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,61 (s, 1 H), 8,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,29 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,67-7,61 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,22-7,17 (m, 1 H), 6,81-6,77 (m, 2 H), 4,31-4,25 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,83 (t, $J = 12,2$ Hz, 2 H), 2,65 (dt, $J = 12,1, 3,4$ Hz, 1 H), 1,88-1,84 (m, 2 H), 1,72-7,62 (m, 2 H), 1,51 (s, 9 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_5$ 554,2, observada 555,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

40

Etapa 2: Preparación de 4-(4-((2-aminofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

45 Se añadieron 4-(4-((5-cloro-4-((2-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,4 g, 2,4 mmol) obtenido en la etapa 1 anterior, polvo de hierro (0,68 g, 12 mmol) y NH_4Cl (0,65 g, 12 mmol) a THF/ H_2O (1:1, 24 ml). La mezcla de reacción anterior se agitó durante 1 hora a 60 °C. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción anterior se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo anterior se lavó con agua y se filtró,

obteniéndose 4-(4-((4-((2-aminofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g) con un rendimiento del 53 % sin un proceso de purificación separado.

CL-EM calc. para $C_{27}H_{33}ClN_6O_3$ 524,2, observada 525,0 ($M + H^+$)

Etapa 3: Preparación de 4-(4-((4-((2-((N-(*terc*-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)fenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución en cloruro de metileno anhidro (1 ml) de isocianato de clorosulfonilo (8,7 μ l, 0,1 mmol) se le añadió gota a gota cloruro de metileno anhidro (1 ml) de *t*-butanol (9,5 μ l, 0,1 mmol) a 0 °C. La mezcla anterior se agitó durante 30 minutos a 0 °C, y se añadió Et_3N (16 μ l, 0,11 mmol) y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La solución de reacción anterior se añadió lentamente a 0 °C a una solución en cloruro de metileno (1 ml) de 4-(4-((4-((2-aminofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (26 mg, 0,05 mmol) obtenido en la etapa 2 anterior. La mezcla anterior se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción anterior se diluyó en cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica anterior se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 5:1), obteniéndose 4-(4-((4-((2-((N-(*terc*-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)fenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (17 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento del 49 %.

RMN 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 8,13 (s, 1 H), 7,97-7,92 (m, 1 H), 7,89-7,85 (m, 1 H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,26-7,13 (m, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 6,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,08 (d, $J = 12,3$ Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,86-2,72 (m, 2 H), 2,68-2,58 (m, 1 H), 1,74 (d, $J = 12,3$ Hz, 2 H), 1,57-1,46 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,39 (s, 9 H); CL-EM calc. para $C_{32}H_{42}ClN_7O_7S$ 703,3, observada 704,8 ($M + H^+$)

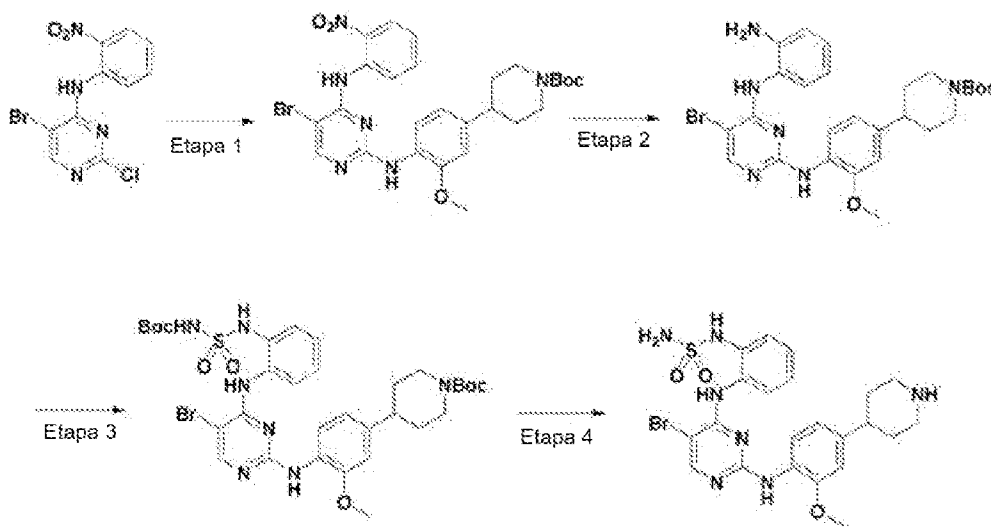
Etapa 4: Preparación de 4-(4-((5-cloro-4-((2-(sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina

Se agitó 4-(4-((4-((2-((N-(*terc*-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)fenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 mg, 0,006 mmol) en CH_2Cl_2 /ácido trifluoroacético (1:1, 1 ml) obtenido en la etapa 3 anterior durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción anterior se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10 μ l). La mezcla de reacción anterior se concentró al vacío, obteniéndose 4-(4-((5-cloro-4-((2-(sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina (4,2 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento cuantitativo.

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1 H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,39-7,27 (m, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,53 (d, $J = 12,3$ Hz, 2 H), 3,16 (t, $J = 12,0$ Hz, 2 H), 2,94 (m, 1 H), 2,12 (m, 2 H), 2,02-1,91 (m, 2 H); CL-EM calc. para $C_{22}H_{26}ClN_7O_3S$ 503,2, observada 503,8 ($M + H^+$)

El compuesto del ejemplo 7 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 6 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 6]



<Ejemplo 7> Preparación de 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina

Etapa 1: Preparación de 4-(4-((5-bromo-4-((2-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((5-bromo-4-((2-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (68 mg, 58 %).

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1 H), 8,90 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,26 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,78-6,76 (m, 2 H), 4,27 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 2,82 (t, J = 12,3 Hz, 2 H), 2,68-2,60 (m, 1 H), 1,85 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 1,71-1,57 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H); CL-EM calc. para C₂₇H₃₁BrN₆O₅ 598,2, observada 599,7 (M + H⁺)

10 Etapa 2: Preparación de 4-(4-((2-aminofenil)amino)-5-bromopirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((2-aminofenil)amino)-5-bromopirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 94 %).

15 CL-EM calc. para C₂₇H₃₃BrN₆O₃ 568,2, observada 569,8 (M + H⁺)

Etapa 3: Preparación de 4-(4-((5-bromo-4-((2-((N-*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 Se procedió de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((5-bromo-4-((2-((N-*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 70 %).

25 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 13,0 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 2,89-2,86 (m, 2 H), 2,70-2,65 (m, 1 H), 1,81 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 1,63-1,57 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,49 (s, 9 H); CL-EM calc. para C₃₂H₄₂BrN₇O₇S 747,2, observada 749,6 (M + H⁺)

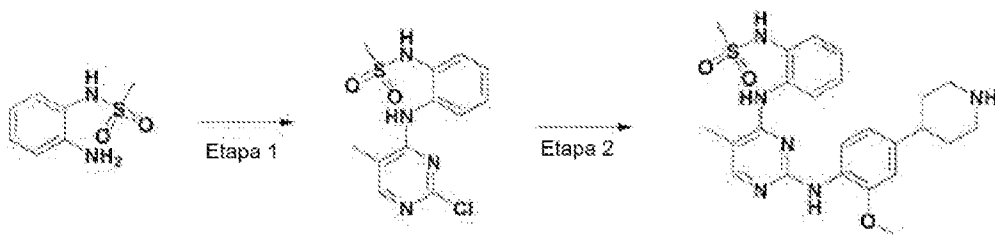
30 Etapa 4: Preparación de 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina

Se procedió de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina (24 mg, rendimiento cuantitativo).

35 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (s, 1 H), 7,85-7,83 (m, 1 H), 7,53-7,27 (m, 5 H), 6,99 (s, 1 H), 6,80-6,78 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,54 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 3,21-3,12 (m, 2 H), 2,99-2,90 (m, 1 H), 2,10 (d, J = 13,4 Hz, 2 H), 2,02-1,87 (m, 2 H); CL-EM calc. para C₂₂H₂₆BrN₇O₃S 547,1, observada 547,7 (M + H⁺)

El compuesto del ejemplo 8 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 7 que se muestra a continuación.

40 [Ejemplo de reacción 7]



45 <Ejemplo 8> Preparación de N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino))-5-metilpirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de N-(2-((2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

50 Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida con un rendimiento del 26 %.

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,21 (sd, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,64-7,60 (m, 1 H), 7,49-7,45 (m, 1 H), 7,32-7,24 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,17 (sd, J = 0,9 Hz, 1 H); CL-EM calc. para C₁₂H₁₃ClN₄O₂S 312,0, observada 312,9 (M + H⁺)

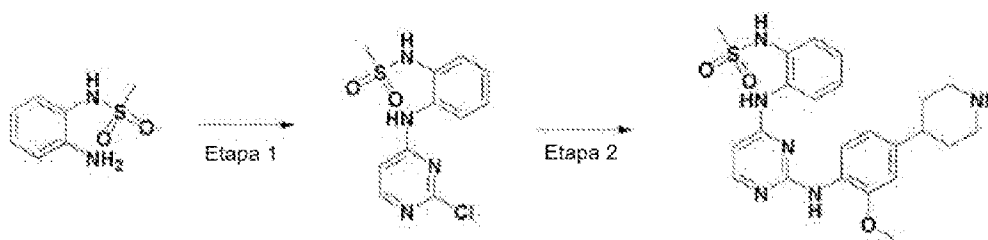
Etapa 2: Preparación de N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino))-5-metilpirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino))-5-metilpirimidin-4-ilamino)fenil)metanosulfonamida con un rendimiento del 65 %.

5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,54 (s a, 1 H), 9,49 (s a, 1 H), 9,26 (sd, J = 3,6 Hz, 1 H), 8,75 (s a, 1 H), 8,58 (s a, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,4, 3,3 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,4, 3,0 Hz, 1 H), 7,41-7,35 (m, 1 H), 7,32-7,23 (m, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,52 (sd, J = 5,7 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,38 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 3,05-2,76 (m, 6 H), 2,18 (s, 3 H), 1,92-1,75 (m, 4 H); CL-EM calc. para C₂₄H₃₀N₆O₃S 482,2, observada 483,0 (M + H⁺)

10 El compuesto del ejemplo 9 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 8 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 8]



15 **<Ejemplo 9> Preparación de N-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida**

Etapa 1: Preparación de N-(2-((2-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

20 Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((2-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (sólido de color blanco) con un rendimiento del 47 %.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,28 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,56-7,44 (m, 2 H), 7,29-7,23 (m, 2 H), 6,67 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 2,97 (s, 3 H); CL-EM calc. para C₁₁H₁₁ClN₄O₂S 298,0, observada 298,9 (M + H⁺)

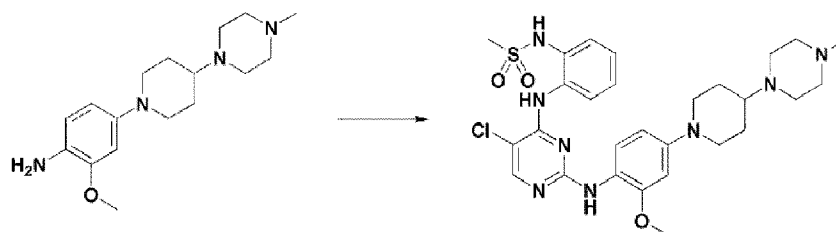
Etapa 2: Preparación de N-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

30 Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida con un rendimiento del 65 %.

35 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 10,27 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,54-7,46 (m, 3 H), 7,36-7,21 (m, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 6,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,47 (s a, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,39 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 3,06-2,95 (m, 5 H), 2,87-2,79 (m, 1 H), 1,95-1,78 (m, 4 H); CL-EM calc. para C₂₃H₂₈N₆O₃S 468,2, observada 469,0 (M + H⁺)

El compuesto del ejemplo 10 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 9 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 9]



45 **<Ejemplo 10> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida**

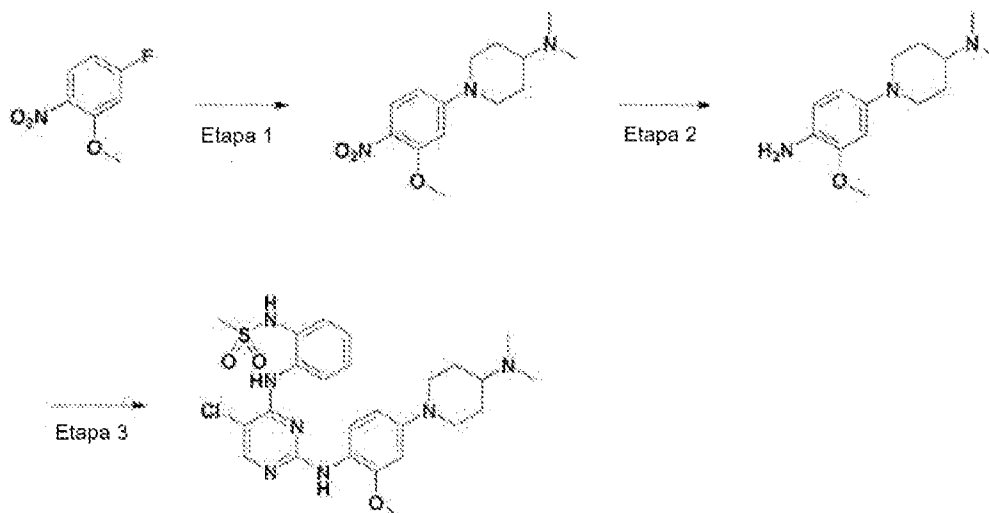
Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (51,3 mg, 57 %).

50 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (s, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 7,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,43 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1 H), 7,36 (td, J = 7,5, 1,9 Hz, 1 H), 6,92 (sd, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,82 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 3,43 (s a, 4 H), 3,24-3,04 (m, 7 H), 2,96 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,19

(d, $J = 12,7$, 2 H), 1,99-1,86 (m, 2 H); CL-EM calc. para $C_{28}H_{37}ClN_8O_3S$ 600,2, observada 601,0 ($M + H^+$)

El compuesto del ejemplo 11 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 10 que se muestra a continuación.

5 [Ejemplo de reacción 10]



10 **<Ejemplo 11> Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida**

Etapa 1: Preparación de 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

15 El tubo de reacción que contenía DMF (30 ml) de una mezcla de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (5,00 g, 29,22 mmol), *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (6,53 g, 35,06 mmol), y K_2CO_3 (6,06 g, 43,83 mmol) se selló con un tapón revestido de teflón, y la mezcla de reacción anterior se agitó durante 2 horas a 90 °C. La mezcla anterior se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción anterior se diluyó en acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (100 ml) y a continuación, se lavó con salmuera (100 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1), obteniéndose 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (9,73 g, sólido de color amarillo pálido) con un rendimiento del 99 %.

25 RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 6,42 (dd, $J = 9,4$, 2,6 Hz, 1 H), 6,31 (sd, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,92 (d, $J = 13,0$ Hz, 2 H), 2,97 (td, $J = 12,3$, 2,8 Hz, 2 H), 2,43-2,33 9 (m, 1 H), 2,30 (s, 6 H), 1,95 (d, $J = 13,0$ Hz, 2 H), 1,58 (cd, $J = 11,9$, 4,0 Hz, 2 H); CL-EM calc. para $C_{14}H_{21}N_3O_3$ 279,2, observada 280,0 ($M + H^+$)

Etapa 2: Preparación de 1-(4-amino-3-metoxifenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 1-(4-amino-3-metoxifenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (8,50 mg, 96 %).

30 CL-EM calc. para $C_{14}H_{24}N_3O$ 249,2, observada 250,0 ($M + H^+$)

Etapa 3: Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

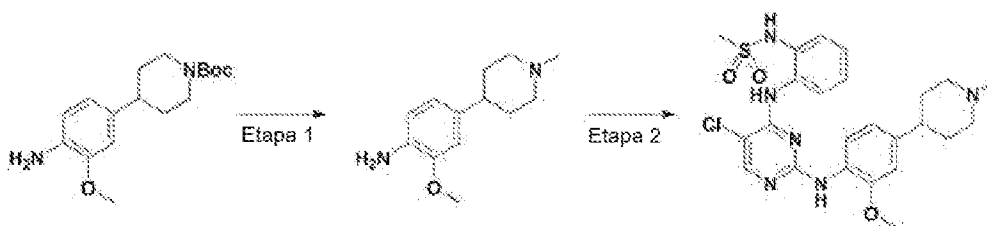
35 Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose *N*-(2-((5-cloro-2-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (46,7 mg, 57 %).

40 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J = 7,5$, 2,0 Hz, 1 H), 7,42-7,32 (m, 2 H), 7,25 (d, $J = 8,7$, 1 H), 6,70 (sd, $J = 2,5$ Hz 1 H), 6,50

(d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 3,90 (d, $J = 12,8$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,44-3,34 (m, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 2,92-2,82 (m, 8 H), 2,25 (d, $J = 12,1$ Hz, 1 H), 1,93-1,79 (m, 2 H); CL-EM calc. para $C_{25}H_{32}ClN_7O_3S$ 545,2, observada 546,0 ($M + H^+$)

45 El compuesto del ejemplo 12 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 11 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 11]



<Ejemplo 12> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de 2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina

A una suspensión en tetrahidrofurano (18 ml) de tetrahidroaluminato de litio (619,3 mg, 16,3 mmol) se le añadió 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,63 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) a 0 °C. El tubo de reacción anterior se selló con un tapón revestido de teflón, y la mezcla de reacción anterior se agitó durante 6 horas a 90 °C. La mezcla de reacción anterior se enfrió, se añadió lentamente Na₂SO₄·10H₂O (3 g) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla anterior se filtró y se lavó con diclorometano. La capa orgánica anterior se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío, obteniéndose 2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina (319,4 mg, sólido de color pardo) con un rendimiento del 89 %.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 6,68-6,64 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 2,98-2,92 (m, 2 H), 2,43-2,34 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,07-1,98 (m, 2 H), 1,82-1,77 (m, 4 H); CL-EM calc. para C₁₃H₂₀N₂O 220,2, observada 221,1 (M + H⁺)

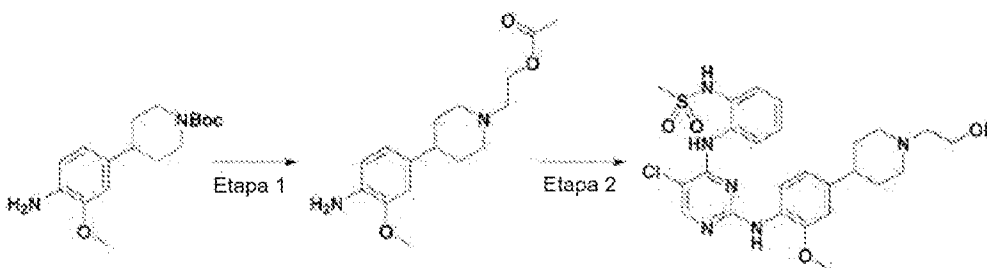
Etapa 2: Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (55,1 mg, 71 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,41-7,31 (m, 2 H), 6,92 (sd, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,63 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 3,15 (td, J = 12,1, 3,1 Hz, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,89-2,82 (m, 1 H), 2,11 (d, J = 14,2 Hz, 2 H), 2,03-1,89 (m, 2 H); CL-EM calc. para C₂₄H₂₉ClN₆O₃S 516,2, observada 516,9 (M + H⁺)

El compuesto del ejemplo 13 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 12 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 12]



<Ejemplo 13> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de acetato de 2-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-1-il)etilo

Se agitó 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo 30 (300 mg, 0,98 mmol) en CH₂Cl₂/ácido trifluoroacético (1:1, 1 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. El reactivo anterior se concentró a presión reducida. A una solución en acetonitrilo (10 ml) del residuo anterior se le añadieron acetato de 2-bromoetilo (140 µl, 1,22 mmol) y carbonato potásico (1,00 g, 7,83 mmol) durante 4 horas a 95 °C. La mezcla anterior se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción anterior se diluyó en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1), obteniéndose acetato de 2-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-1-il)etilo (125,8 mg, aceite de color amarillo pálido) con un rendimiento del 44 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,66 (m, 3 H), 4,23 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,68 (s, 2 H), 3,04 (dt, J = 11,3, 2,8 Hz, 2 H), 2,67 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,40 (tt, J = 10,3, 5,1 Hz, 1 H), 2,20-2,10 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 1,84-1,75 (m, 4 H); CL-EM

calc. para $C_{16}H_{24}N_2O_3$ 292,2, observada 293,0 ($M + H^+$)

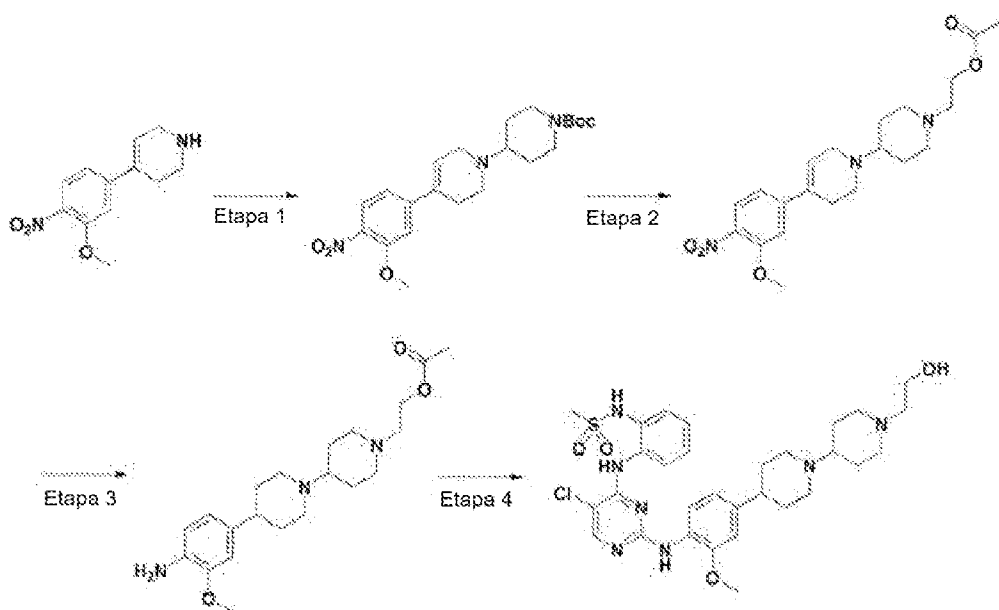
Etapa 2: Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((5-cloro-2-((4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (74 mg, 61 %).

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1 H), 7,74 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1 H), 7,54-7,49 (m, 2 H), 7,42-7,31 (m, 2 H), 6,93 (sd, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 3,94-3,91 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,74 (d, $J = 12,5$ Hz, 2 H), 3,30-3,28 (m, 2 H), 3,16 (td, $J = 12,6, 3,6$ Hz, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,92-2,86 (m, 1 H), 2,14-1,97 (m, 4 H); CL-EM calc. para $C_{25}H_{31}ClN_6O_4S$ 546,2, observada 547,4 ($M + H^+$)

El compuesto del ejemplo 14 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 13 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 13]



<Ejemplo 14> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((4-(1'-(2-hidroxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de 4-(4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitaron 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,29 g, 5,51 mmol), 1-boc-4-piperidona (2,19 g, 11,01 mmol), solución 1 M en diclorometano (170 μ l, 17,62 mmol) de ácido acético, y trietilamina (730 μ l, 5,23 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente, y a continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,75 g, 8,26 mmol). La mezcla de reacción anterior se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla anterior se diluyó con cloruro de metileno (200 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y, a continuación, se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica anterior se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1), obteniéndose 4-(4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,11 g, sólido de color pardo pálido) con un rendimiento del 50 %.

CL-EM calc. para $C_{22}H_{31}N_3O_5$ 417,2, observada 418,0 ($M + H^+$)

Etapa 2: Preparación de acetato de 2-(4-(4-(4-amino-3-metoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il)etilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 13 anterior, obteniéndose 2-(4-(4-(4-amino-3-metoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il)acetato de etilo (536,6 mg, 50 %).

CL-EM calc. para $C_{21}H_{29}N_3O_5$, 403,2, observada 404,1 ($M + H^+$)

Etapa 3: Preparación de acetato de 2-(4-(4-amino-3-metoxifenil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)etilo

Al 2-(4-(4-(4-amino-3-metoxifenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)acetato de etilo (536,6 mg, 1,33 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió un Pd/C (paladio sobre carbón activado al 10 %, 141,5 mg, 1,33 mmol). La mezcla de reacción anterior se agitó durante una noche en atmósfera de hidrógeno. El filtrado se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida, obteniéndose 2-(4-(4-amino-3-metoxifenil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)acetato de etilo (399,9 mg, goma de color pardo) con un rendimiento del 80 % sin un proceso de purificación separado.

CL-EM calc. para $C_{21}H_{33}N_3O_3$ 375,3, observada 376,2 ($M + H^+$)

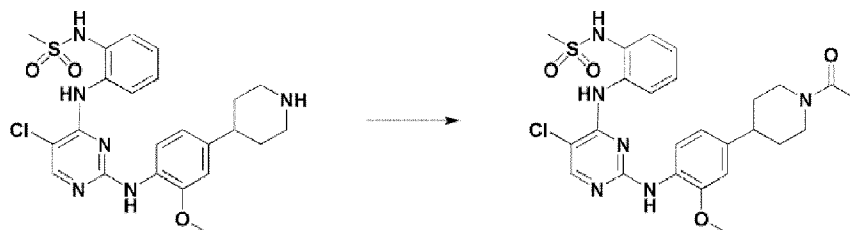
Etapa 4: Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((4-(1'-(2-hidroxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose *N*-(2-((5-cloro-2-((4-(1'-(2-hidroxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (3,4 mg, 4 %).

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,43-7,32 (m, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,93-3,84 (m, 7 H), 3,72 (d, $J = 11,7$ Hz, 2 H), 3,62-3,54 (m, 1 H), 3,24-3,13 (m, 4 H), 2,94-2,86 (m, 4 H), 2,48 (d, $J = 13,0$ Hz, 2 H), 2,22-2,06 (m, 7 H); CL-EM calc. para $C_{30}H_{40}ClN_7O_4S$ 629,3, observada 630,0 ($M + H^+$)

El compuesto del ejemplo 15 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 14 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 14]



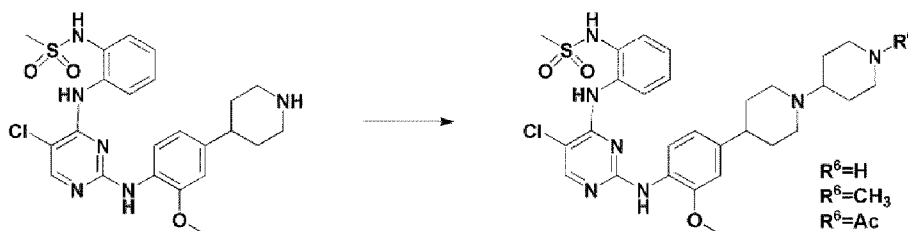
<Ejemplo 15> Preparación de *N*-(2-((2-((4-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

A una solución en diclorometano (2 ml) de *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (40 mg, 0,07 mmol) se le añadieron trietilamina (20 μ l, 0,14 mmol) y anhídrido acético (10 μ l, 0,07 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción anterior se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla anterior se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC prep., obteniéndose *N*-(2-((2-((4-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (12,7 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento del 34 %.

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,51 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1 H), 7,43-7,32 (m, 3 H), 6,94 (s, 1 H), 6,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 4,68 (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 4,05 (d, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,24 (t, $J = 12,1$ Hz, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,87-2,66 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,88 (t, $J = 13,7$ Hz, 2 H), 1,76-1,51 (m, 2 H); CL-EM calc. para $C_{25}H_{29}ClN_6O_4S$ 544,2, observada 545,0 ($M + H^+$)

Los compuestos de los ejemplos 16 a 18 se prepararon de acuerdo con el ejemplo de reacción 15 a continuación.

[Ejemplo de reacción 15]



En el que, $R^6=H$ indica el compuesto del ejemplo 16, $R^6=CH_3$ indica el compuesto del ejemplo 17, y $R^6=Ac$ indica el compuesto del ejemplo 18.

<Ejemplo 16> Preparación de *N*-(2-((2-((4-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se agitaron *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (24,4 mg, 0,04 mmol), 1-boc-4-piperidona (16,9 mg, 0,08 mmol), una solución en diclorometano 1 M (120 μ l, 0,12 mmol) de ácido acético, y trietilamina (10 μ l, 0,04 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (12,7 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción anterior se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla anterior se concentró a presión reducida, se añadió CH_2Cl_2 /ácido trifluoroacético (1:1, 1 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción anterior se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC prep., obteniéndose *N*-(2-((2-((4-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (9,4 mg, sólido de color rojo) con un rendimiento del 51 %.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1 H), 7,78-7,74 (m, 1 H), 7,53-7,47 (m, 1 H), 7,42-7,36 (m, 2 H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,12 (sd, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 4,39 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,89-3,78 (m, 1 H), 3,74-3,58 (m, 1 H), 3,52 (d, J = 13,0 Hz, 2 H), 3,21 (t, J = 13,0 Hz, 2 H), 3,10 (t, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,23 (d, J = 13,5 Hz, 2 H), 2,08-1,97 (m, 4 H), 1,84-1,71 (m, 2 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 585,2, observada 586,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

<Ejemplo 17> Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1'-metil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 16 anterior, obteniéndose *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1'-metil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (73,3 mg, 88 %).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,40 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,34 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1 H), 6,94 (sd, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,72 (d, J = 11,9 Hz, 4 H), 3,66-3,53 (m, 1 H), 3,27-3,09 (m, 4 H), 2,94 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,91-2,84 (m, 1 H), 2,47 (d, J = 13,4 Hz, 2 H), 2,24-2,06 (m, 6 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 599,2, observada 600,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

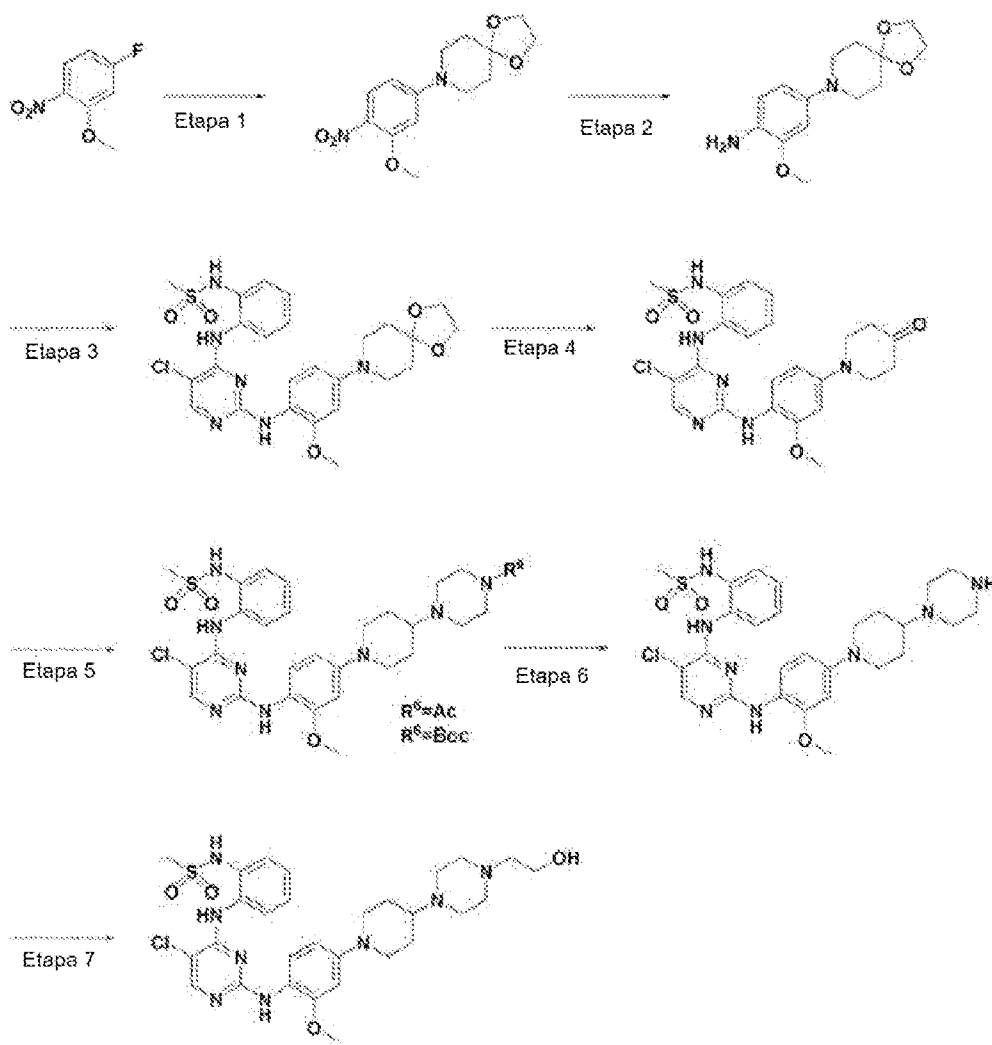
<Ejemplo 18> Preparación de *N*-(2-((2-((4-(1'-acetil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 16 anterior, obteniéndose *N*-(2-((2-((4-(1'-acetil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (40,2 mg, 46 %).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,55-7,50 (m, 2 H), 7,41-7,32 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,68 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 4,74 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,67 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 3,57-3,49 (m, 1 H), 3,21 (t, J = 12,9 Hz, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,92-2,85 (m, 1 H), 2,68 (t, J = 12,7 Hz, 1 H), 2,24-2,17 (m, 7 H), 2,08-1,92 (m, 2 H), 1,85-1,61 (m, 2 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 627,2, observada 628,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Los compuestos de los ejemplos 19 a 22 se prepararon de acuerdo con el ejemplo de reacción 16 a continuación.

[Ejemplo de reacción 16]



En el que, en el compuesto producido tras la realización de la etapa 5, R⁶=Ac indica el compuesto del ejemplo 19, y R⁶=Boc indica el compuesto del ejemplo 20, y el compuesto producido tras la realización de la etapa 6 es el compuesto del ejemplo 21, y el compuesto producido tras la realización de la etapa 7 es el compuesto del ejemplo 22.

<Ejemplo 19> Preparación de *N*-(2-((4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de 8-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

Se agitó 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzene (5 g, 29,21 mmol) en DMF (75 ml) a temperatura ambiente, se añadieron 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (5,0 g, 35,0 mmol) y carbonato de potasio (8,0 g, 58,0 mmol). La mezcla de reacción anterior se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción anterior se inactivó con agua fría y se agitó durante 15 minutos. El sólido precipitado se filtró y se secó, obteniéndose 8-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (8,0 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 6,45 (dd, *J* = 9,4, 2,6 Hz, 1 H), 6,35 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 4,02 (s, 4 H), 3,96 (s, 3 H), 3,72-3,46 (m, 4 H), 2,24-1,72 (m, 4 H).

Etapa 2: Preparación de 2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)anilina

A una solución en agitación de 8-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (1,0 g, 3,39 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (paladio sobre carbón activado, 36 mg, 0,33 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción anterior se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente con una presión de hidrógeno gaseoso de 1 atm. La mezcla de reacción anterior se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida, obteniéndose 2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)anilina (800 mg, 90 %), en forma de un sólido de color pardo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,67-6,50 (m, 3 H), 4,02 (s, 4 H), 3,87 (s a, 3 H), 3,22 (s a, 4 H), 1,95 (s a, 4 H)

Etapla 3: Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

5 A una mezcla de *N*-(2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (200 mg, 0,60 mmol) en *n*-butanol (5 ml) y 2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)anilina (158 mg, 0,60 mmol) se le añadió una solución en *n*-butanol (3,75 ml, 0,30 mmol) de HCl 0,08 N o TFA (ácido trifluoroacético). El tubo de reacción anterior se selló con un tapón revestido de teflón, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95 °C. La mezcla anterior se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC prep., obteniéndose *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (150 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 Etapla 4: Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se agitó *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (150 mg, 0,267 mmol) en metanol (2 ml), se añadió HCl 6 N (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción anterior se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción anterior se enfrió a temperatura ambiente y la sustancia volátil se retiró a presión reducida. El producto resultante sin purificar se diluyó con agua, se basificó (pH ~8) con una solución acuosa de NaOH 5 N, y a continuación, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica anterior se separó, se lavó con agua y salmuera, a continuación, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida, obteniéndose *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (100 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1 H), 7,88-7,65 (m, 3 H), 7,64-7,45 (m, 1 H), 7,43-7,31 (m, 2 H), 6,56 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,39 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,54 (t, *J* = 6,2 Hz, 4 H), 2,96 (s, 3 H), 2,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 4 H)

30 Etapla 5: Preparación de *N*-(2-((2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Posteriormente

35 Se agitaron *N*-(2-((2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (60 mg, 0,11 mmol), 1-acetilpiperazina (28 mg, 0,17 mmol), solución 1 M (220 µl, 0,17 mmol) en diclorometano de ácido acético, y trietilamina (50 µl, 0,34 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (49 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción anterior se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla anterior se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep., obteniéndose *N*-(2-((2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (35 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento del 48 %.

40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1 H), 7,79-7,75 (m, 1 H), 7,72 (dd, *J* = 7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,56-7,52 (m, 2 H), 7,38-7,32 (m, 3 H), 6,51 (s a, 1 H), 6,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,69-3,61 (m, 4 H), 2,93 (s, 3 H), 2,71 (t, *J* = 11,7 Hz, 4 H), 2,13 (s a, 3 H), 2,03 (s, 4 H), 1,80 (s a, 4 H); CL-EM calc. para C₂₉H₃₇ClN₈O₄S 628,23, observada 627,0 (M - H⁺)

45 **<Ejemplo 20> Preparación de 4-(1-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se procedió de la misma manera que en la etapa 5 del ejemplo 19 anterior, obteniéndose 4-(1-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (52 mg, 63 %).

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1 H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,72-7,66 (m, 1 H), 7,57-7,52 (m, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,38-7,31 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 6,50 (s a, 1 H), 6,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,69-3,54 (m, 6 H), 2,92 (s, 3 H), 2,77-2,62 (m, 6 H), 2,07-1,99 (m, 3 H), 1,83-1,74 (m, 2 H), 1,49 (s, 9H); CL-EM calc. para C₃₂H₄₃ClN₈O₅S 686,28, observada 685,0 (M - H⁺)

<Ejemplo 21> Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

60 A una mezcla en diclorometano (1 ml) de 4-(1-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,03 mmol) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,014 ml, 0,06 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción anterior se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción anterior se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4 -il)amino)fenil)metanosulfonamida (20 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento del 88 %.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,60-7,56 (m, 1 H), 7,52-7,44 (m, 2 H), 7,45-7,40 (m, 1 H), 7,16 (s a, 1 H), 6,85 (s a, 1 H), 3,94-3,88 (m, 5 H), 3,70-3,66 (m, 8 H), 3,50-3,38 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,51-2,40 (m, 2 H), 2,34-2,18 (m, 2 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 586,22, observada 585,1 ($\text{M} - \text{H}^+$)

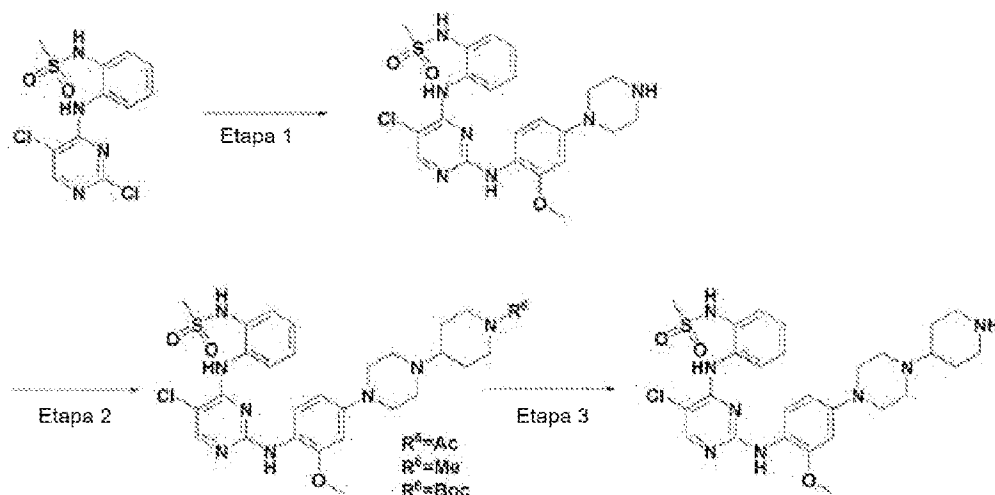
5 **<Ejemplo 22> Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida**

Mientras que se agitó *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (30 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron DIPEA (diisopropiletilamina) (0,017 ml, 0,1 mmol) y 2-yodoetanol (10,9 mg 0,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción anterior se calentó a 80 °C durante 30 minutos con MW (microondas). La mezcla de reacción anterior se concentró y se purificó por HPLC, obteniéndose *N*-(2-((5-cloro-2-((4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (20,1 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1 H), 7,76 (dd, $J = 7,4, 2,1$ Hz, 1 H), 7,58-7,53 (m, 1 H), 7,49-7,37 (m, 3 H), 6,91 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,66 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1 H), 3,92-3,80 (m, 7 H), 3,50 (s a, 4 H), 3,31-3,25 (m, 4 H), 3,12-3,16 (m, 4 H), 2,99 (s, 3 H), 2,23 (d, $J = 12,4$ Hz, 2 H), 1,99-1,87 (m, 2 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}$ 630,25, observada 629,1 ($\text{M} - \text{H}^+$)

20 Los compuestos de los ejemplos 23 y 27 se prepararon de acuerdo con el ejemplo de reacción 17 a continuación.

[Ejemplo de reacción 17]



25 En el que, el compuesto producido tras la realización de la etapa 1 es el compuesto del ejemplo 23, y en el compuesto producido tras la realización de la etapa 2, $\text{R}^6 = \text{Ac}$ indica el compuesto del ejemplo 24, $\text{R}^6 = \text{Me}$ indica el compuesto del ejemplo 25, y $\text{R}^6 = \text{Boc}$ indica el compuesto del ejemplo 26, y el compuesto producido tras la realización de la etapa 3 es el compuesto del ejemplo 27.

30 **<Ejemplo 23> Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida**

35 A una mezcla en *n*-butanol (1 ml) de *N*-(2-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida 2 (100 mg, 0,30 mmol) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (92,2 mg, 0,30 mmol) se le añadió una solución en *n*-butanol (3,75 ml, 0,30 mmol) de HCl 0,08 N o TFA (ácido trifluoroacético). El tubo de reacción anterior se selló con un tapón revestido de teflón, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95 °C. La mezcla anterior se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, obteniéndose *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (150 mg, 82 %), en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1 H), 7,82-7,77 (m, 1 H), 7,54 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1 H), 7,44-7,31 (m, 3 H), 6,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,45 (m, 4 H), 3,41 (m, 4 H), 2,98 (s, 3 H)

45 **<Ejemplo 24> Preparación de *N*-(2-((2-((4-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida**

Se procedió de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 19 anterior, obteniéndose *N*-(2-((2-((4-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (60 mg, 64 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,75-7,68 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,57-7,50 (m, 1 H), 7,37-7,31 (m, 2 H), 6,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,29-3,18 (s a, 4 H), 3,16-3,40 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,90-2,81 (s a, 4 H), 2,66-2,52 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 1,99-1,95 (m, 2 H), 1,59-1,47 (s, 2 H); CL-EM calc. para C₂₉H₃₇ClN₈O₄S 628,23, observada 627,0 (M - H⁺)

<Ejemplo 25> Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 19 anterior, obteniéndose *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (29,6 mg, 33 %).

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (s, 1 H), 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,40-7,33 (m, 3 H), 6,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,75 (d, *J* = 12,8 Hz, 2 H), 3,62-3,45 (m, 8 H), 3,20-3,12 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,56-2,47 (d, *J* = 13,4 Hz, 2 H), 2,20-2,10 (m, 2 H); CL-EM calc. para C₂₈H₃₇ClN₈O₃S 600,24, observada 599,0 (M - H⁺)

<Ejemplo 26> Preparación de 4-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 19 anterior, obteniéndose 4-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,0 mg, 17 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,74-7,68 (m, 1 H), 7,56-7,51 (m, 2 H), 7,38-7,31 (m, 2 H), 6,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,32 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,23 (s a, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,29 (s a, 4 H), 2,94 (s a, 7 H), 2,83-2,67 (m, 4 H), 2,08-2,98 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H); CL-EM calc. para C₃₂H₄₃ClN₈O₅S 686,28, observada 684,9 (M - H⁺)

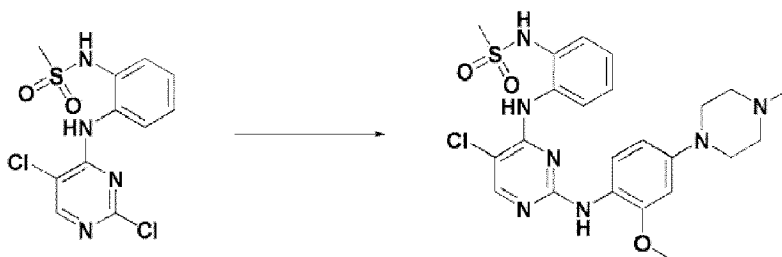
<Ejemplo 27> Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en el ejemplo 21 anterior, obteniéndose *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (16 mg, 95 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1 H), 7,75 (s a, 1 H), 7,55 (s a, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,48-7,35 (m, 2 H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,54 (s a, 1 H), 4,04-3,90 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84-3,69 (m, 4 H), 3,66-3,58 (m, 2 H), 3,44-3,34 (m, 2 H), 3,27-3,11 (m, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 2,55 (d, *J* = 13,3 Hz, 2 H), 2,29-2,00 (m, 2 H); CL-EM calc. para C₂₇H₃₅ClN₈O₃S 586,22, observada 585,0 (M - H⁺)

El compuesto del ejemplo 28 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 18 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 18]



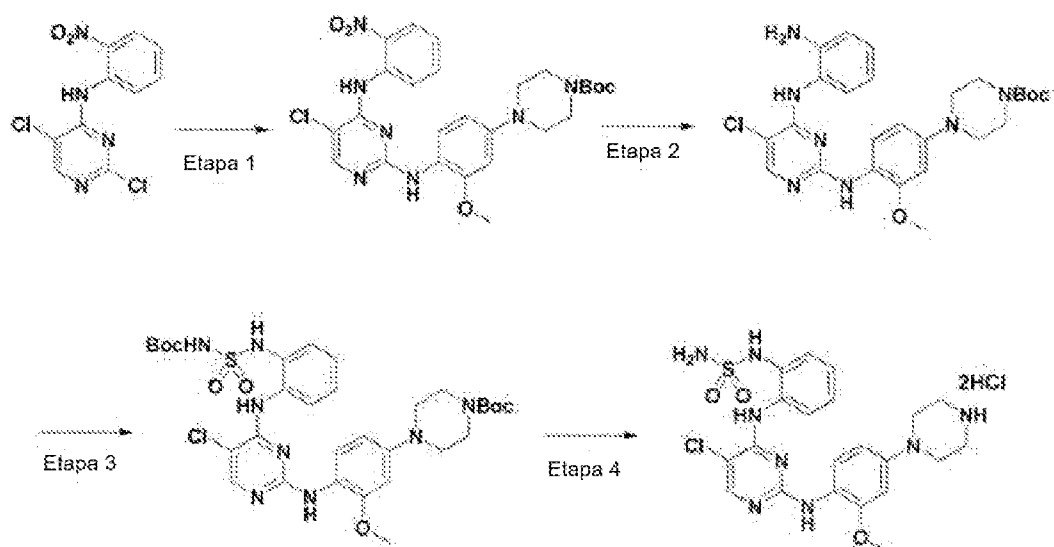
<Ejemplo 28> Preparación de *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose *N*-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (15,0 mg, 19 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,74-7,68 (m, 1 H), 7,59-7,51 (m, 2 H), 7,38-7,32 (m, 2 H), 6,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,35-6,28 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,34-3,26 (m, 4 H), 3,02-2,86 (m, 7 H), 2,59 (s, 3 H); CL-EM calc. para C₂₃H₂₈ClN₇O₃S 517,17, observada 515,9 (M - H⁺)

El compuesto del ejemplo 29 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 19 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 19]



<Ejemplo 29> Preparación de 4-(4-((5-cloro-4-((2-sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina

Etapa 1: Preparación de 4-(4-((5-cloro-4-((2-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((5-cloro-4-((2-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,35 g, 69 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,61 (s, 1 H), 8,95 (dd, $J = 8,7, 1,3$ Hz, 1 H), 8,26 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,60 (td, $J = 8,6, 7,9, 1,6$ Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,16 (ddd, $J = 8,5, 7,2, 1,3$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,50 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,71-3,50 (m, 4 H), 3,12-3,08 (m, 4 H), 1,49 (s, 9H); CL-EM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_5$ 555,2, observada 555,9 (M + H^+)

Etapa 2: Preparación de 4-(4-((4-((2-aminofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((4-((2-aminofenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (900 mg, 70 %).

CL-EM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_3$ 525,2, observada 526,0 (M + H^+)

Etapa 3: Preparación de 4-(4-((4-((2-((*N*-(*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)fenil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((5-cloro-4-((2-((*N*-(*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (13,5 mg, 39 %).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03-7,90 (m, 3H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,46-7,28 (m, 3H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,04 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,48 (s, 18H)

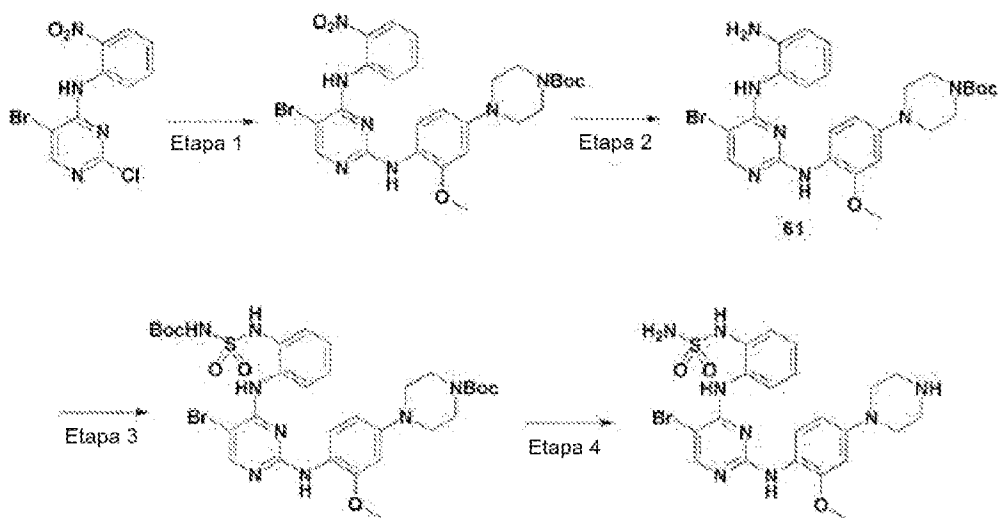
Etapa 4: Preparación de 4-(4-((5-cloro-4-((2-sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina

Se procedió de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((5-cloro-4-((2-sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina (3,6 mg, rendimiento cuantitativo).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1 H), 7,93-7,81 (m, 1 H), 7,50 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1 H), 7,43-7,24 (m, 3 H), 6,73 (s, 1 H), 6,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,43-3,40 (m, 8 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 504,2, observada 504,8 (M + H^+)

El compuesto del ejemplo 30 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 20 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 20]



<Ejemplo 30> Preparación de 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina

Etapa 1: Preparación de 4-(4-((5-bromo-4-((2-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((5-bromo-4-((2-nitrofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, 12 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,58 (s, 1 H), 8,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,30-8,25 (m, 2H), 8,04 (s, 1 H), 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,61 (s, 1H), 3,90 (s, 3 H), 3,69 (s a, 4 H), 3,16 (s a, 4 H), 1,52-1,44 (s, 9 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}_5$ 599,2, observada 600,7 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Etapa 2: Preparación de 4-(4-((4-((2-aminofenil)amino)-5-bromopirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((4-((2-aminofenil)amino)-5-bromopirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 74 %).

CL-EM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BrN}_7\text{O}_3$ 569,2, observada 569,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Etapa 3: Preparación de 4-(4-((5-bromo-4-((2-((*N*-(*terc*-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((5-bromo-4-((2-((*N*-(*terc*-butoxicarbonil)sulfamoil)amino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 33 %).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1 H), 7,31 (td, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1 H), 7,27-7,19 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,62-3,52 (m, 4 H), 3,09 (s a, 4H), 1,49 (s, 9 H), 1,48 (s, 9 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{BrN}_6\text{O}_7\text{S}$ 748,2, observada 748,6 ($\text{M} + \text{H}^+$)

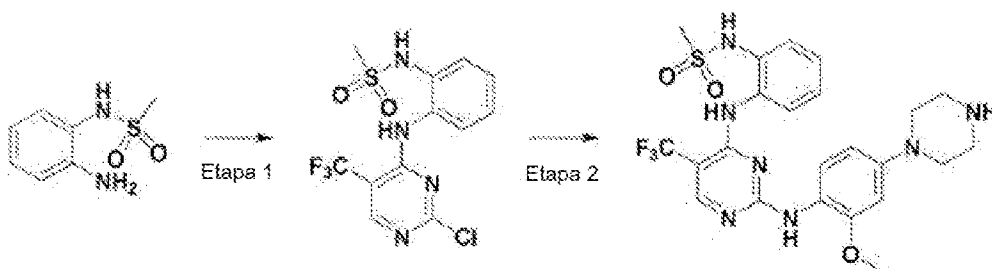
Etapa 4: Preparación de 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina

Se procedió de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina (16,9 mg, rendimiento cuantitativo).

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,50 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1 H), 7,41-7,25 (m, 3 H), 6,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,45 (c, $J = 4,1, 3,6$ Hz, 4H), 3,39 (dd, $J = 6,7, 3,3$ Hz, 4H); CL-EM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_8\text{O}_3\text{S}$ 548,1, observada 548,7 ($\text{M} + \text{H}^+$)

El compuesto del ejemplo 31 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 21 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 21]



<Ejemplo 31> Preparación de N-(2-((2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de N-(2-((2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (199 mg, 18 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (s, 1 H), 8,23 (s a, 1 H), 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,46-7,28 (m, 3 H), 6,27 (s a, 1 H), 3,05 (s, 3 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 366,0, observada 366,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

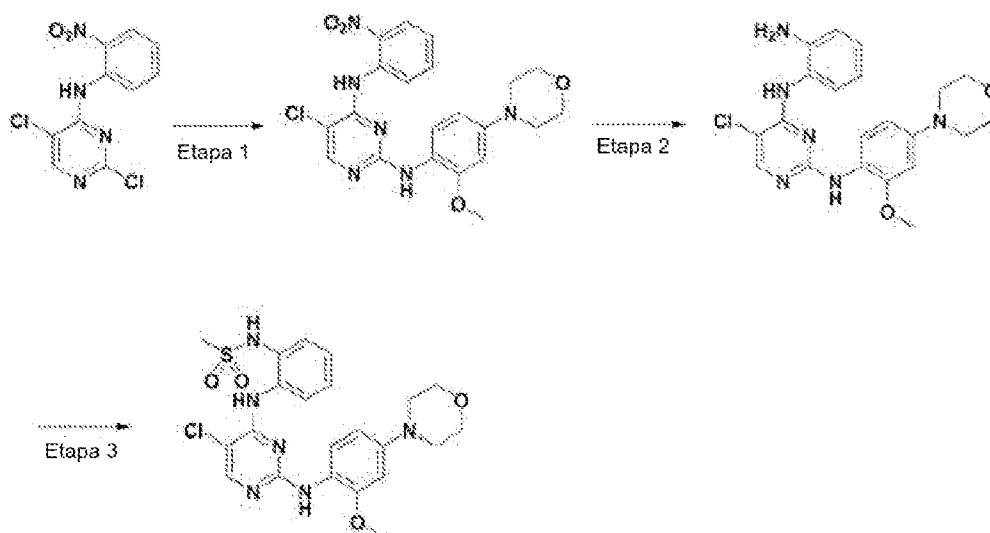
Etapa 2: Preparación de N-(2-((2-(2-metoxi-4-(piperazin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 1 anterior, obteniéndose N-(2-((2-(2-metoxi-4-(piperazin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (54,2 mg, 65 %).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s a, 1 H), 7,68 (s a, 1 H), 7,49 (dd, $J = 7,4, 2,1$ Hz, 1 H), 7,43-7,29 (m, 3 H), 6,69 (s a, 1 H), 6,39 (s a, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,39 (s a, 8 H), 2,93 (s, 3 H); CL-EM calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 537,2, observada 537,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

El compuesto del ejemplo 32 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 22 que se muestra a continuación. El compuesto del ejemplo 32 no se reivindica en el presente documento y se proporciona únicamente con fines ilustrativos.

[Ejemplo de reacción 22]



<Ejemplo 32> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de 5-cloro-N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N⁴-(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 5-cloro-N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N⁴-(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (125,2 mg, 39 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 11,08 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H), 8,52 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,10 (s, 1

H), 7,69 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,57-7,47 (m, 1 H), 7,33-7,30 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,86 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 4,12 (s a, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 3,44 (s a, 4 H).

; CL-EM calc. para $C_{21}H_{22}ClN_6O_4$ 457,1, observada 456,9 (M + H^+)

Etapla 2: Preparación de N^4 -(2-aminofenil)-5-cloro- N^2 -(2-metoxi-4-morfolinofenil)pirimidin-2,4-diamina

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose N^4 -(2-aminofenil)-5-cloro- N^2 -(2-metoxi-4-morfolinofenil)pirimidin-2,4-diamina (43,2 mg, 92 %).

CL-EM calc. para $C_{21}H_{24}ClN_6O_2$ 427,2, observada 426,9 (M + H^+)

Etapla 3: Preparación de N -(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

A N^4 -(2-aminofenil)-5-cloro- N^2 -(2-metoxi-4-morfolinofenil)pirimidin-2,4-diamina (43,2 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió trietilamina (50 μ l, 0,40 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (30 μ l, 0,30 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción anterior se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla anterior se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (CH_2Cl_2 /EtOAc, 5:1), obteniéndose N -(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metilosulfonamida (16,1 mg, sólido de color amarillo pálido) con un rendimiento del 32 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1 H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,70-7,67 (m, 1 H), 7,53-7,50 (m, 1 H), 7,45 (s a, 1 H), 7,34-7,30 (m, 2 H), 7,27 (s a, 1 H), 6,47 (sd, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,30 (dd, $J = 8,9$, 2,5 Hz, 1 H), 3,88-3,85 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 3,10-3,07 (m, 4 H), 2,90 (s, 3 H); CL-EM calc. para $C_{22}H_{26}ClN_6O_4S$ 505,1, observada 504,9 (M + H^+)

<Ejemplo 33> Preparación de N -(2-((5-cloro-2-((4-(4-((3R,SS)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en el ejemplo 19 anterior, obteniéndose N -(2-((5-cloro-2-((4-(4-((3R, 5 S)-3, 5-dimetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (10,7 mg, 18 %).

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 9,65 (s, 1 H), 9,31 (dd, $J = 7,3$, 2,1 Hz, 1 H), 9,14-9,04 (m, 2 H), 9,06-8,95 (m, 1 H), 9,00-8,86 (m, 2 H), 8,44 (sd, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J = 8,9$, 2,5 Hz, 1 H), 5,54 (s, 3 H), 5,41 (d, $J = 14,7$ Hz, 2 H), 5,22-5,02 (m, 3 H), 4,82-4,60 (m, 3 H), 4,52 (s, 3 H), 4,32 (t, $J = 12,3$ Hz, 2 H), 3,76 (d, $J = 12,6$ Hz, 2 H), 3,62-3,40 (m, 2 H), 2,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); CL-EM (M + H^+) calc. para $C_{29}H_{40}ClN_8O_3S$ 615,3, observada 615,1.

<Ejemplo 34> Preparación de N -(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en el ejemplo 19 anterior, obteniéndose N -(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (15,3 mg, 27 %).

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,56-7,48 (m, 1 H), 7,38 (cd, $J = 7,3$, 1,8 Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,70 (sd, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,10 (dd, $J = 19,2$, 8,3 Hz, 2 H), 3,92 (d, $J = 13,2$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81-3,68 (m, 2 H), 3,65-3,48 (m, 2 H), 3,48-3,34 (m, 1 H), 3,29-3,15 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,93-2,79 (m, 2 H), 2,28 (d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 1,87 (cd, $J = 12,3$, 4,2 Hz, 2 H); CL-EM (M + H^+) calc. para $C_{27}H_{35}ClN_7O_4S$ 588,2, observada 588,0

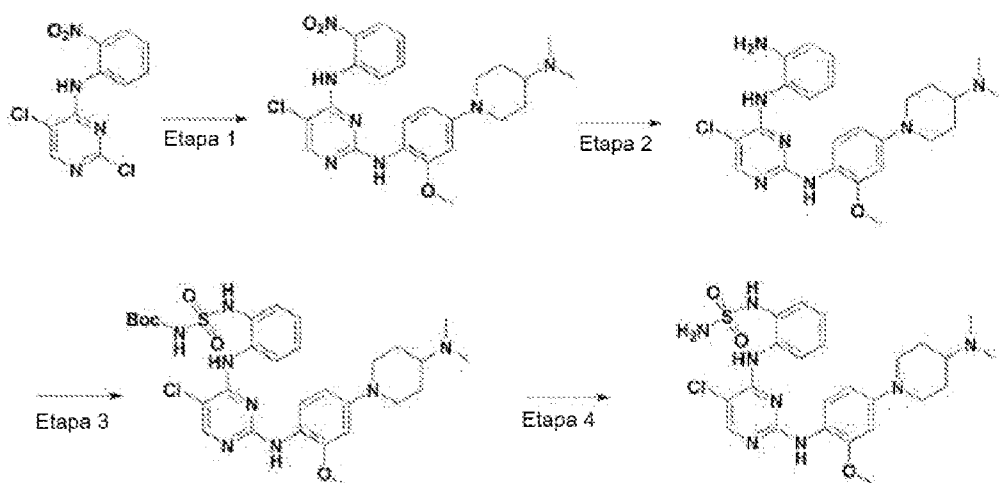
<Ejemplo 35> Preparación de N -(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en el ejemplo 19 anterior, obteniéndose N -(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (7,8 mg, 14 %).

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,56-7,48 (m, 1 H), 7,38 (cd, $J = 7,3$, 1,8 Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,70 (sd, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,10 (dd, $J = 19,2$, 8,3 Hz, 2 H), 3,92 (d, $J = 13,2$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81-3,68 (m, 2 H), 3,65-3,48 (m, 2 H), 3,48-3,34 (m, 1 H), 3,29-3,15 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,93-2,79 (m, 2 H), 2,28 (d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 1,87 (cd, $J = 12,3$, 4,2 Hz, 2 H); CL-EM (M + H^+) calc. para $C_{27}H_{35}ClN_7O_3S$ 572,2, observada 572,0

El compuesto del ejemplo 36 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 23 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 23]



<Ejemplo 36> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamida

Etapa 1: Preparación de 5-cloro-N2-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)-N4-(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 5-cloro-N2-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)-N4-(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (120 mg, 45 %).

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) 10,65 (s, 1 H), 9,00 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,68 - 7,58 (m, 1 H), 7,23-7,26 (m, 2 H), 7,23-7,14 (m, 1 H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,70 (d, J = 11,8 Hz, 2 H), 2,75 (td, J = 12,2, 2,4 Hz, 2 H), 2,41 (s a, 7 H), 2,02 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,80-1,68 (m, 2 H).

Etapa 2: Preparación de N4-(2-aminofenil)-5-cloro-N2-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)pirimidin-2,4-diamina

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose N4-(2-aminofenil)-5-cloro-N2-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)pirimidin-2,4-diamina (90 mg, 85 %).

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) 8,04 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,38 - 7,36 (m, 2 H), 7,19 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1 H), 6,92-6,86 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,52 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,33 - 6,29 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,84-3,77 (m, 2 H), 3,66 - 3,57 (m, 3 H), 2,68 (td, J = 12,2, 2,3 Hz, 3 H), 2,47-2,38 (s a, 8 H), 2,00 (dd, J = 11,9, 3,2 Hz, 2 H), 1,72-1,68 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de (N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamoil)carbamato de terc-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose (N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamoil)carbamato de terc-butilo (62 mg, 48 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,06 (s, 1 H), 7,9 - 7,88 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,27 - 7,21 (m, 1 H), 7,12 - 7,04 (m, 2 H), 6,61 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,38 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,72 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 2,66 - 2,54 (m, 9 H), 1,92 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,65 - 1,54 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H).

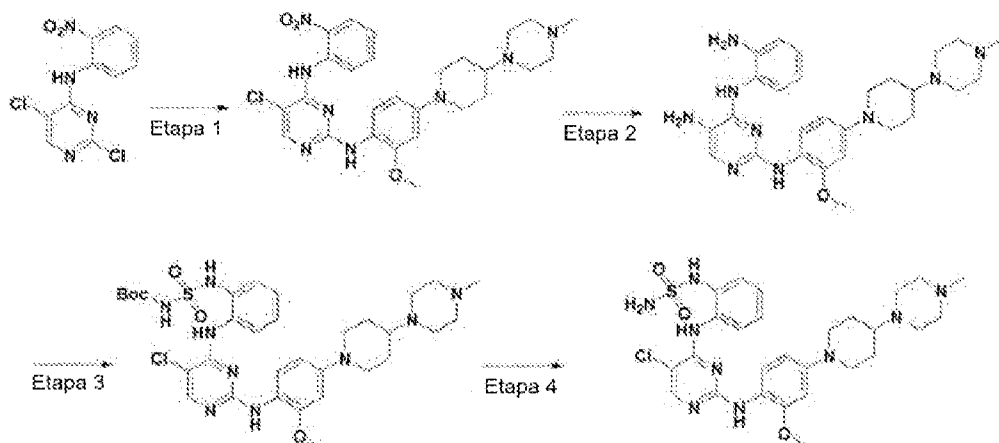
Etapa 4: Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamida (30 mg, 60 %).

RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) 8,04 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,33 - 7,21 (m, 2 H), 6,66 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,44 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,69 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 2,75 - 2,65 (m, 2 H), 2,36 (s a, 7 H), 2,02 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 1,66 (dd, J = 12,1, 3,8 Hz, 2 H).

El compuesto del ejemplo 37 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 24 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 24]



<Ejemplo 37> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamida

Etapas 1: Preparación de 5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-N4-(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose 5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-N4-(2-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (130 mg, 44 %).

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) 10,65 (s, 1 H), 9,00 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,21 - 7,13 (m, 1 H), 6,59 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 11,8 Hz, 2 H), 2,80 - 2,69 (m, 6 H), 2,64 - 2,42 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,00 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,81 - 1,70 (m, 2 H).

Etapas 2: Preparación de N4-(2-aminofenil)-5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose N4-(2-aminofenil)-5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (110 mg, 89 %).

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) 8,04 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,40 - 7,34 (m, 2 H), 7,18 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 6,92 - 6,86 (m, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 6,51 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81 (s, 2 H), 3,62 (d, J = 11,9 Hz, 3 H), 2,72 - 2,36 (m, 12 H), 2,34 (s, 3 H), 1,96 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,77 - 1,67 (m, 3 H).

Etapas 3: Preparación de (N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamoil)carbamato de *tert*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose (N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamoil)carbamato de *tert*-butilo (65 mg, 44 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,83 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,14 - 7,03 (m, 2 H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,39 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (d, J = 12,1 Hz, 3 H), 2,80 - 2,58 (m, 10 H), 2,43 (s, 4 H), 1,85 (d, J = 12,0 Hz, 3 H), 1,56 - 1,47 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H).

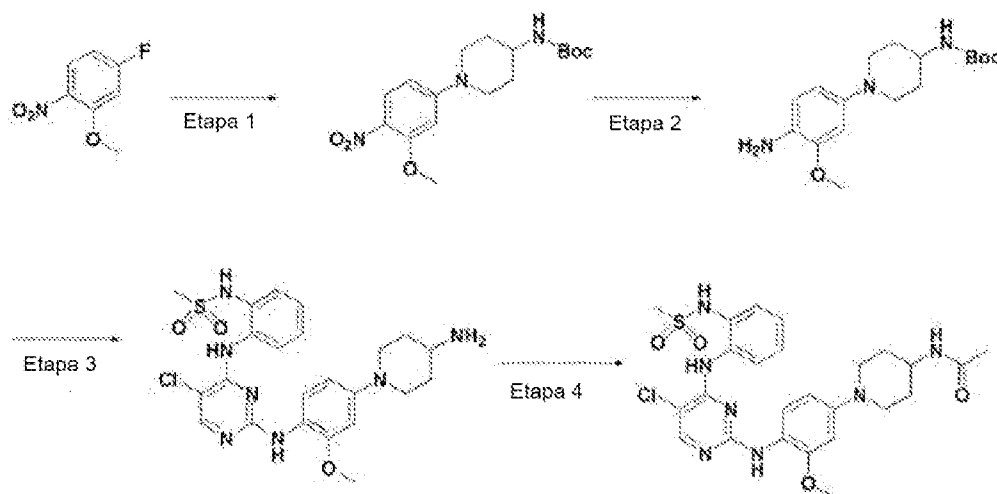
Etapas 4: Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 4 del ejemplo 6 anterior, obteniéndose N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamida (50 mg, 66 %).

RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,23 - 7,17 (m, 2 H), 6,63 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,41 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,66 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 2,79 - 2,38 (m, 11 H), 2,30 (s, 3H), 2,00 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 1,736 - 1,58 (m, 1 H).

Los compuestos de los ejemplos 38 y 39 se prepararon de acuerdo con el ejemplo de reacción 25 a continuación.

[Ejemplo de reacción 25]



En el que, el compuesto producido tras la realización de la etapa 3 es el compuesto del ejemplo 38, y el compuesto producido tras la realización de la etapa 4 es el compuesto del ejemplo 39.

<Ejemplo 38> Preparación de N-(2-((2-((4-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de (1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 19 anterior, obteniéndose (1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 78 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 7,88 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,58 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,01 - 3,95 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,59 - 3,51 (m, 1 H), 3,09 - 3,00 (m, 2 H), 1,86 - 1,77 (m, 2 H), 1,44 - 1,35 (m, 11 H).

Etapa 2: Preparación de (1-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 19 anterior, obteniéndose (1-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (320 mg, 87 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 6,85 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,57 - 6,51 (m, 2 H), 6,33 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,87 (s a, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,41 - 3,34 (m, 2 H), 2,59 (t, J = 11,8 Hz, 2 H), 1,79 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 1,56 - 1,45 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H).

Etapa 3: Preparación de N-(2-((2-((4-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 19 anterior, obteniéndose N-(2-((2-((4-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (80 mg, 49 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,31 (s, 1 H), 8,97 (s a, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,95 - 7,88 (s a, 2 H), 7,83 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,47 - 7,40 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,30 - 7,23 (m, 2 H), 6,66 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,73 (d, J = 12,7 Hz, 2 H), 3,22 (s a, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 2,80 (t, J = 12,6 Hz, 2 H), 1,97 (d, J = 11,9 Hz, 2 H), 1,69 - 1,54 (m, 1 H).

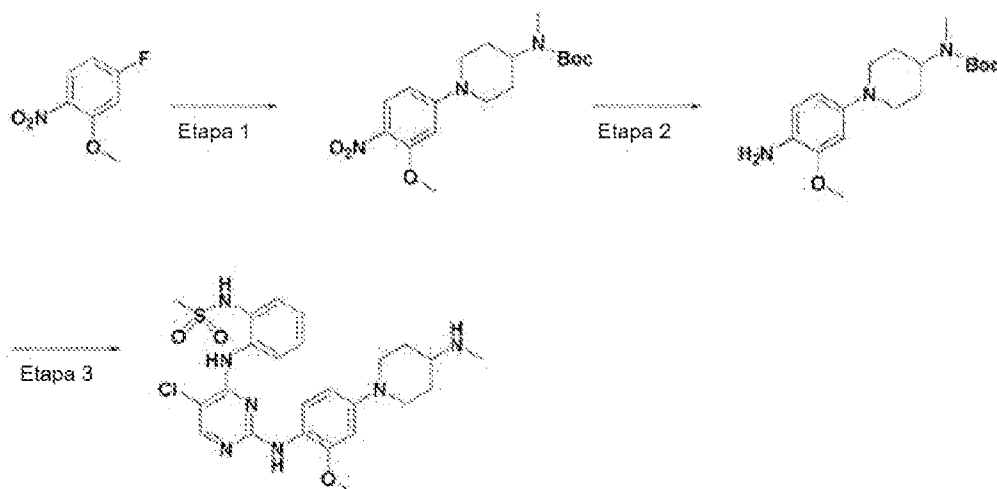
<Ejemplo 39> Preparación de N-(1-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-4-il)acetamida

Se procedió de la misma manera que en el ejemplo 15 anterior, obteniéndose N-(1-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-4-il)acetamida (25 mg, 78 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,28 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,19 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,38 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,70 (s a, 1 H), 3,61 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,75 (t, J = 10,7 Hz, 1 H), 1,86 - 1,79 (m, 5 H), 1,55 - 1,44 (m, 2 H).

El compuesto del ejemplo 40 se preparó de acuerdo con el ejemplo de reacción 26 que se muestra a continuación.

[Ejemplo de reacción 26]



5

<Ejemplo 40> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(metilamino)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Preparación de (1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

10

Se procedió de la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 19 anterior, obteniéndose (1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (450 mg, 84 %).

15

RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) 8,02 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,44 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,07 - 3,98 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,10 - 2,96 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 1,85 - 1,76 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H).

Etapa 2: Preparación de (1-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo

20

Se procedió de la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 19 anterior, obteniéndose (1-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 96 %).

RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,50 - 6,40 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,53 (d, J = 12,2 Hz, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 2,71 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 1,99 - 1,83 (m, 2 H), 1,80 - 1,69 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H).

25

Etapa 3: Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(metilamino)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida

Se procedió de la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 19 anterior, obteniéndose N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(metilamino)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (50 mg, 33 %).

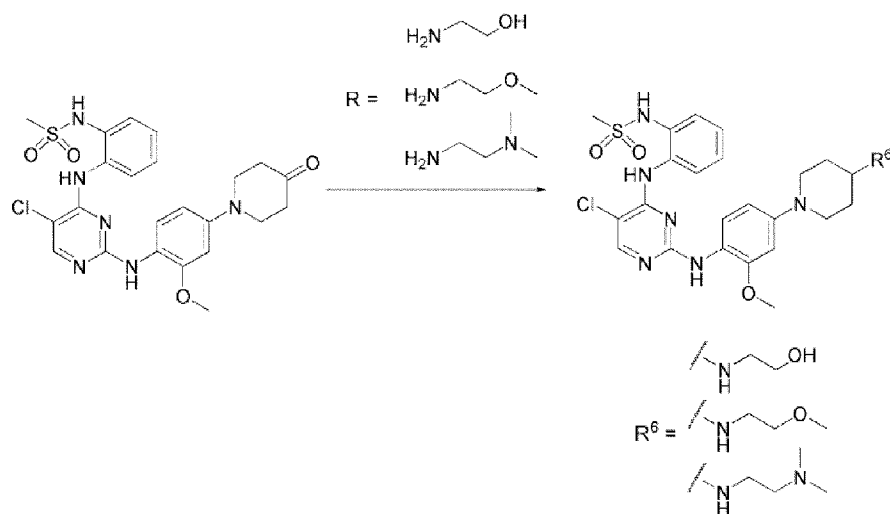
30

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,96 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,29 - 7,19 (m, 1 H), 6,94 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1 H), 6,81 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 2,90 - 2,81 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,71 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,99 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 1,59 - 1,50 (m, 2 H).

35

Los compuestos de los ejemplos 41, 42 y 43 se prepararon de acuerdo con el ejemplo de reacción 27 a continuación.

[Ejemplo de reacción 27]



En el que,

- 5 R representa una sustancia que reacciona con un material de partida, el compuesto en donde R^6 es $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ es el compuesto del ejemplo 41, el compuesto en donde R^6 es $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ es el compuesto del ejemplo 42, y el compuesto en donde R^6 es $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ es el compuesto del ejemplo 43.

10 **<Ejemplo 41> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida**

Se procedió de la misma manera que en el ejemplo 19 anterior, obteniéndose N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (25 mg, 46 %).

- 15 RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) 8,06 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,56 - 7,50 (m, 1 H), 7,44 - 7,35 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 3,93 - 3,81 (m, 7 H), 3,23 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,87 (dd, J = 13,4, 11,2 Hz, 2 H), 2,25 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,90 - 1,73 (m, 2 H).

20 **<Ejemplo 42> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida**

Se procedió de la misma manera que en el ejemplo 19 anterior, obteniéndose N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (22 mg, 40 %).

- 25 RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) 8,06 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,56 - 7,50 (m, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 3,91 - 3,80 (m, 5 H), 3,73 - 3,65 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,32 - 3,27 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,85 (t, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,28 - 2,19 (m, 2 H), 1,87 - 1,72 (m, 2 H).

30 **<Ejemplo 43> Preparación de N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-((2-dimetilamino)etil)amino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida**

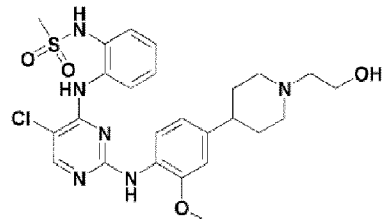
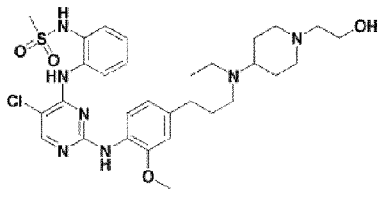
Se procedió de la misma manera que en el ejemplo 19 anterior, obteniéndose N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-((2-dimetilamino)etil)amino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida (10 mg, 18 %).

- 35 RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) 8,07 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,45 - 7,41 (m, 1 H), 7,38 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,61 - 6,50 (m, 1 H), 3,90 (d, J = 11,7 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,64 - 3,54 (m, 4 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,02 (s, 6 H), 3,00 (s, 4 H), 2,93 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 2,28 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,94-1,78 (m, 2 H).

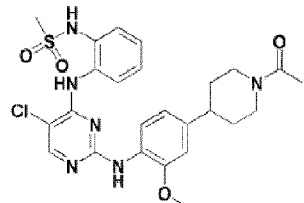
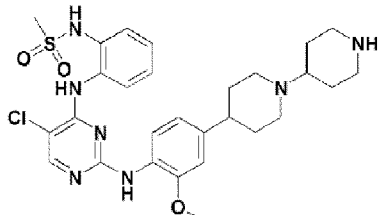
- 40 Las estructuras químicas de los compuestos preparados en los ejemplos 1-43 se disponen e indican en las tablas 1 a 3 a continuación. En la tabla 2, NPC significa "no reivindicado en el presente documento".

[Tabla 1]

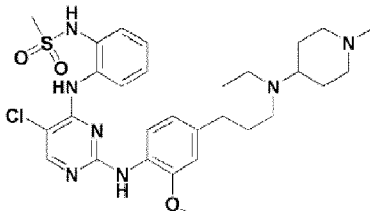
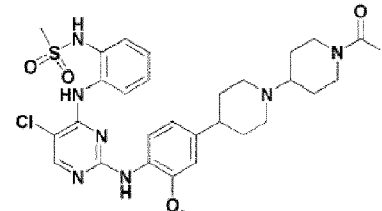
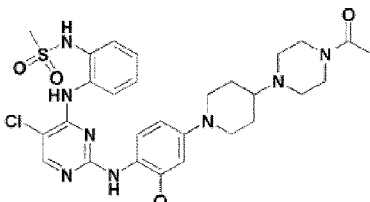
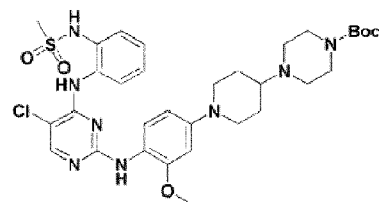
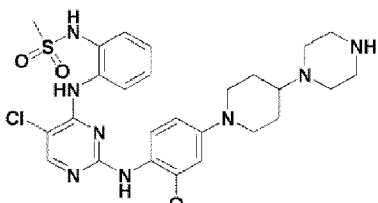
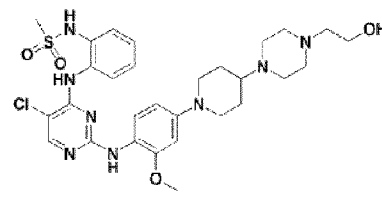
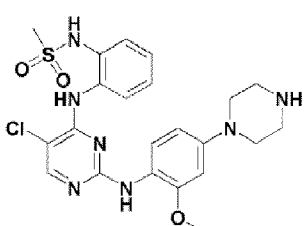
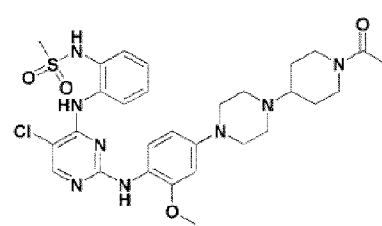
Ejemplo	Estructura química	Ejemplo	Estructura química
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

Ejemplo	Estructura química	Ejemplo	Estructura química
13		14	

(continuación)

Ejemplo	Estructura química	Ejemplo	Estructura química
15		16	

[Tabla 2]

Ejemplo	Estructura química	Ejemplo	Estructura química
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

Ejemplo	Estructura química	Ejemplo	Estructura química
25		26	
27		28	

(continuación)

Ejemplo	Estructura química	Ejemplo	Estructura química
29		30	
31		32 (NPC)	

[Tabla 3]

Ejemplo	Estructura química	Ejemplo	Estructura química
33		34	

Ejemplo	Estructura química	Ejemplo	Estructura química
35		36	
37		38	
39		40	

(continuación)

Ejemplo	Estructura química	Ejemplo	Estructura química
41		42	
43		-	-

<Ejemplo experimental 1> Medición de la capacidad inhibidora del EGFR de tipo silvestre y del mutante de EGFR por el compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención (derivado de N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina)

Para confirmar la capacidad inhibidora sobre el EGFR de tipo silvestre y el EGFR mutante del compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, se llevó a cabo el experimento como se describe a continuación. Los resultados se muestran en la tabla 4 a continuación.

La medición de la actividad del compuesto de la presente invención sobre la enzima EGFR de tipo silvestre y sobre la enzima con mutación se experimentó utilizando el sistema HTRF comercializado por Cisbio, como se indica a continuación. El EGFR y las enzimas mutantes EGFR del19, EGFR del19/T790M se adquirieron en forma de proteínas

recombinantes de Carna Biosciences, y la enzima mutante EGFR del19/T790M/C797S se utilizó como fuente de enzima adquiriendo las proteínas proporcionadas por SignalChem.

5 La composición del tampón de ensayo utilizado en la medición de la actividad fue de Tris-HCl 50 mM a pH 7,5, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 7,5 mM, KCl 3 mM, Tween 20 al 0,01 %, BSA al 0,1 %, DTT 1 mM. La reacción enzimática se llevó a cabo utilizando el sustrato peptídico marcado con ATP a una concentración de 50 mM y biotina a una concentración de 0,5 mM. El análisis del efecto inhibidor del compuesto sobre la actividad del EGFR se llevó a cabo de acuerdo con la receta de análisis de reacción a continuación.

10 Componente 1: 4 ml de enzima EGFR de tipo silvestre o con mutación
 Componente 2: 2 ml de solución de compuesto
 Componente 3: 4 ml de péptido marcado con ATP y biotina

15 La reacción enzimática se inició mezclando primero el componente 1 y el componente 2, y a continuación, añadiendo el componente 3. Después de la reacción durante 2 horas a 37 °C, se añadieron a la solución de reacción enzimática 10 ml de una solución de medición compuesta por estreptavidina-XL665 suministrada por Cisbio y anticuerpo antifosfotirosina marcado con europio, y se hizo reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Por último, la relación de los valores de fluorescencia a 615 nm y 665 nm se obtuvo utilizando el equipo Envision de Perkin-Elmer, y se midió cuantitativamente la actividad enzimática, confirmando la capacidad inhibidora del compuesto. Los valores medidos a las siete concentraciones del compuesto se analizaron utilizando el programa Prism (versión 5.01, Graphpad Software, Inc.), y se calculó el valor de la Cl_{50} del compuesto, que es un indicador de la capacidad inhibidora.

[Tabla 4]

Ejemplo	Cl_{50} de EGFR TS (μM)	Cl_{50} de EGFR del19 (μM)	Cl_{50} de EGFR del19/T790M (μM)	Cl_{50} de EGFR del19/T790M/C797S (μM)
1	2,1	0,020	0,016	0,015
2	0,73	0,012	0,012	0,003
3	0,84	0,018	0,005	0,002
4	s. d.	s. d.	s. d.	0,72
5	4,3	0,033	0,013	0,014
6	0,39	0,026	0,010	0,011
7	>10	0,079	0,038	0,002
8	s. d.	s. d.	s. d.	0,36
9	s. d.	s. d.	s. d.	0,093
10	0,43	0,0007	0,004	0,0002

(continuación)

Ejemplo	Cl_{50} de EGFR TS (μM)	Cl_{50} de EGFR del19 (μM)	Cl_{50} de EGFR del19/T790M (μM)	Cl_{50} de EGFR del19/T790M/C797S (μM)
11	0,28	0,0078	0,0031	0,006
12	1,2	0,022	0,13	0,002
13	1,9	0,013	0,25	0,033
14	1,4	0,006	0,095	0,034
15	s. d.	s. d.	s. d.	0,33
16	5,4	0,044	0,34	0,023
17	0,6	0,004	0,078	0,012
18	0,97	0,013	0,092	0,03
19	0,7	0,0007	0,069	0,042
20	s. d.	s. d.	s. d.	0,3
21	0,16	0,0001	0,014	0,005
22	0,26	0,0004	0,031	0,0008
23	2,7	0,025	0,032	0,029
24	0,82	0,003	0,064	0,012
25	0,3	0,0002	0,018	0,009
26	s. d.	s. d.	s. d.	0,11
27	0,28	0,0003	0,021	0,001
28	0,64	0,0009	0,027	0,009
29	1,2	0,005	0,004	0,007
30	1,8	0,024	0,034	0,003
31	0,58	0,036	0,029	0,007
32 (NPC)	1,3	0,004	0,16	0,014
33	s. d.	s. d.	s. d.	<0,001
34	s. d.	s. d.	s. d.	<0,001
35	0,027	0,0011	0,0083	<0,001
36	s. d.	s. d.	s. d.	0,0003

Ejemplo	Cl ₅₀ de EGFR TS (μM)	Cl ₅₀ de EGFR del19 (μM)	Cl ₅₀ de EGFR del19/T790M (μM)	Cl ₅₀ de EGFR del19/T790M/C797S (μM)
37	0,0028	0,0071	0,0027	0,0002
38	s. d.	s. d.	s. d.	0,0005
39	s. d.	s. d.	s. d.	0,0003
40	s. d.	s. d.	s. d.	0,0004
41	s. d.	s. d.	s. d.	0,0002
42	s. d.	s. d.	s. d.	0,0003
43	s. d.	s. d.	s. d.	0,0006

En la tabla 4 anterior, s. d. significa "sin datos" y NPC significa "no reivindicado en el presente documento".

Como se indica en la tabla 4 anterior, puede observarse que todos los compuestos ilustrativos de la presente invención muestran un efecto inhibitor de la actividad del EGFR relativamente débil sobre el EGFR de tipo silvestre, una capacidad inhibidora selectivamente alta sobre el EGFR mutante, en particular, y una elevada capacidad inhibidora sobre el EGFR del19/T790M/C797S, que es un triple mutante.

<Ejemplo experimental 2> Medición de la capacidad inhibidora sobre el EGFR de tipo silvestre de Ba/F3 y el EGFR mutante de Ba/F3 en la línea celular Ba/F3 del compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención (derivado de N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina)

Con el fin de confirmar la capacidad inhibidora sobre el EGFR de tipo silvestre de Ba/F3 y el EGFR mutante de Ba/F3 en la línea celular Ba/F3 del compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, se llevó a cabo el experimento como se describe a continuación. Los resultados se muestran en la tabla 5 a continuación.

La medición de la actividad del compuesto de la presente invención en la línea celular con EGFR de tipo silvestre y con mutación Ba/F3 se experimentó utilizando el sistema CellTiter-Glo comercializado por Promega, como se indica a continuación. El ensayo CellTiter-Glo es un método para medir el ATP presente en las células en condiciones de cultivo celular para determinar la viabilidad celular. Se utilizaron líneas celulares Ba/F3 EGFR de tipo silvestre y Ba/F3 EGFR del19, Ba/F3 EGFR del19/T790M, Ba/F3 del19/T790M/C797S mutantes, adquiriendo las líneas celulares proporcionadas por Crown Bioscience, Inc. Las líneas celulares Ba/F3 EGFR de tipo silvestre y Ba/F3 EGFR del19, Ba/F3 EGFR del19/T790M, Ba/F3 del19/T790M/C797S mutantes se cultivaron en una incubadora a 37 °C, con un 5 % de CO₂ añadiendo 1 ug de puromicina a RPMI que contenía FBS al 10 %, penicilina-estreptomycin al 1 %.

El análisis de la capacidad inhibidora del compuesto sobre la actividad del EGFR se llevó a cabo de acuerdo con la receta de análisis de reacción a continuación.

Se cultivaron 2500 células/90 ul por pase en una placa de cultivo celular de 96 pocillos y, tras 24 horas, se trataron con el compuesto representado por la fórmula 1 a concentraciones de 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 (μM). Tras la reacción de 72 horas, la placa tratada con el compuesto se dejó reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente y, a continuación, se volvió a tratar con 100 μl del reactivo y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Por último, la relación de los valores de fluorescencia a 570 nm se obtuvo utilizando el equipo y se midió cuantitativamente, y se confirmó la capacidad inhibidora del compuesto. Los valores medidos a las ocho concentraciones del compuesto se analizaron utilizando el programa Prism (versión 5.01, Graphpad Software, Inc.), y se calculó el valor de la Cl₅₀ del compuesto, que es un indicador de la capacidad inhibidora.

[Tabla 5]

Ejemplo	Cl ₅₀ de Ba/F3 EGFR TS (μM)	Cl ₅₀ de Ba/F3 EGFR del 19 (μM)	Cl ₅₀ de Ba/F3 EGFR del19/T790M (μM)	Cl ₅₀ de Ba/F3 EGFR del19/T790M/C797S (μM)
1	>15	6,6	7,1	s. d.
2	2,8	3,8	1,8	2,4
3	4,1	1	1,2	1,6
5	2,4	0,26	0,57	0,79
6	>15	6,4	9	5,8
7	3,4	0,47	1,6	3,3
10	1	0,18	0,099	0,063
11	0,34	0,0047	0,031	0,038
12	0,32	0,33	0,38	0,08
13	4,4	0,98	0,65	1,5
14	0,75	0,5	0,54	0,11
16	>10	>10	2,3	>10
17	2,1	2,2	1,7	0,68
18	4,4	2,7	1,4	2
19	3,1	1,1	0,66	0,97

Ejemplo	Cl ₅₀ de Ba/F3 EGFR TS (μM)	Cl ₅₀ de Ba/F3 EGFR del 19 (μM)	Cl ₅₀ de Ba/F3 EGFR del19/T790M (μM)	Cl ₅₀ de Ba/F3 EGFR del19/T790M/C797S (μM)
21	2,2	3,6	0,55	1,7
22	s. d.	0,9	0,39	1,3
24	>10	0,45	0,32	0,41
25	0,34	0,21	0,78	0,027
27	s. d.	1,1	0,94	>10
28	1,4	1,4	0,69	1,7
29	2,8	1,9	2,1	2,9
30	5,4	0,68	0,85	2,7
32 (NPC)	8	1,9	1,3	3,3
33	s. d.	s. d.	s. d.	0,12
34	s. d.	s. d.	s. d.	0,16
35	s. d.	s. d.	s. d.	0,084
36	s. d.	s. d.	s. d.	0,93
37	s. d.	s. d.	s. d.	0,099
38	s. d.	s. d.	s. d.	0,84
39	s. d.	s. d.	s. d.	0,68
40	s. d.	s. d.	s. d.	0,5

En la tabla 5 anterior, s. d. significa "sin datos" y NPC significa "no reivindicado en el presente documento".

Como se indica en la tabla 5 anterior,

se confirmó que los compuestos ilustrativos de acuerdo con la presente invención mostraban una alta capacidad inhibidora sobre el EGFR mutante, incluido EGFR del19/T790M/C797S, que es un triple mutante.

Además, puede verse que los compuestos ilustrativos de acuerdo con la presente invención muestran una capacidad inhibidora de la actividad relativamente débil sobre el EGFR de tipo silvestre en la línea celular Ba/F3 y una capacidad inhibidora selectivamente alta sobre el EGFR mutante, incluido EGFR del19/T790M/C797S, que es un triple mutante.

<Ejemplo experimental 3> Medición de la capacidad inhibidora de la cinasa FLT por el compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención (derivado de N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina)

Para confirmar la capacidad inhibidora sobre la cinasa FLT, que también es bien conocida como una cinasa asociada a la a las neoplasias malignas hematológicas, del compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, se llevó a cabo el experimento como se describe a continuación. Los resultados se muestran en la tabla 6 a continuación.

Se midió la actividad inhibidora sobre la cinasa FLT, tal como FLT1 de tipo silvestre, FLT3, FLT4 y las formas mutantes de FLT3, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q).

El método experimental específico es como se describe a continuación.

La inhibición de la cinasa FLT3 se llevó a cabo mediante el método KINOMEscan (DiscoverX Inc.). El método KINOMEscan consta de los siguientes procesos. Se cultivó el bacteriófago T7 con la cinasa FLT mediante infección de *E. coli* derivada de BL21. Tras la infección de *E. coli* en condiciones de una MOI (multiplicidad de infección) de 0,4, se cultivó durante 90 a 150 minutos a 32 °C para lisar las *E. coli*. Los restos celulares se eliminaron por centrifugación y filtración, y se aseguró la proteína cinasa presente en el sobrenadante. Adicionalmente, la proteína cinasa se marcó con ADN para la medición por qPCR. Las perlas magnéticas marcadas con estreptavidina se trataron con el compuesto patrón marcado con biotina y se dejaron reaccionar durante 30 minutos. Las perlas resultantes se utilizaron como perlas de afinidad para la medición de una actividad cinasa. La reacción de unión se inició con la mezcla de una proteína cinasa, las perlas de afinidad unidas con un ligando, y el compuesto. En este caso, la solución tampón utilizada fue SeaBlock al 20 %, PBS 0,17x, Tween 20 al 0,05 % y DTT 6 mM. Todas las reacciones se llevaron a cabo en un volumen de 20 μl en una placa de 384 pocillos. Después de reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente, se lavaron las perlas con una solución que consistía en PBS 1x, Tween 20 al 0,05 %. Por último, la cinasa unida a las perlas se eluyó utilizando PBS 1x, Tween 20 al 0,05 %, compuesto patrón no marcado con biotina 0,5 μM. La afinidad del compuesto a ensayar se midió indirectamente cuantificando la cinasa eluida mediante qPCR.

[Tabla 6]

Ejemplo	Símbolo del gen	Modificador	Kd (nM)
10	FLT1	>	10000
10	FLT3	=	3,7
10	FLT3 (D835H)	=	38

Ejemplo	Símbolo del gen	Modificador	Kd (nM)
10	FLT3 (D835V)	=	0,29
10	FLT3 (D835Y)	=	4,2
10	FLT3 (ITD)	=	18
10	FLT3(ITD,D835V)	=	0,32
10	FLT3(ITD,F691L)	=	1,1
10	FLT3 (K663Q)	=	39
10	FLT3 (N841I)	=	6,5
10	FLT3 (R834Q)	=	33
10	FLT4	=	200
11	FLT1	=	910
11	FLT3	=	1,2
11	FLT3 (D835H)	=	1,8
11	FLT3 (D835V)	=	0,082
11	FLT3 (D835Y)	=	1,5
11	FLT3 (ITD)	=	4,2
11	FLT3(ITD,D835V)	=	0,16
11	FLT3(ITD,F691L)	=	0,27
11	FLT3 (K663Q)	=	20
11	FLT3 (N841I)	=	3,8
11	FLT3 (R834Q)	=	19
11	FLT4	=	81

Como se indica en la tabla 6 anterior,

se confirmó que los compuestos de los ejemplos 10 y 11 de la presente invención mostraban una capacidad inhibidora selectivamente superior sobre la cinasa FLT 3 en comparación con FLT 1 y FLT 4, y también mostraban una elevada capacidad inhibidora sobre FLT3 de tipo silvestre, así como, las formas mutadas de FLT3, tales como FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q).

<Ejemplo experimental 4> Evaluación de la actividad celular en la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S de acuerdo con la administración de combinación

Para confirmar la actividad celular en la línea celular Ba/F3 **Del19/T790M/C797S** al administrar el compuesto de acuerdo con la presente invención en combinación con un fármaco convencional, se utilizó cetuximab para su uso en monoterapia o combiterapia con quimioterapia antineoplásica en el cáncer colorrectal metastásico, cáncer epidermoide metastásico de cabeza y cuello y similares, para evaluar la actividad celular de acuerdo con la administración de combinación.

En concreto, brigatinib se utilizó como fármaco de control, y se administró cada uno de brigatinib 30 nM, compuesto del ejemplo 10 según la presente invención 30 nM, y compuesto del ejemplo 11 15 nM a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S en combinación con 10 µg de cetuximab, que es un anticuerpo monoclonal. Se midió la viabilidad celular relativa, que se muestra en las figuras 1 a 4.

Además, al administrar cada uno de brigatinib, los compuestos de los ejemplos 10 y 11 de la presente invención a 30, 100, 300, 1000 nM solos o combinados con 10 µg de cetuximab, se evaluó la actividad de la subseñal en la línea celular a/F3 Del19/T790M/C797S y los resultados se muestran en las figuras 5 a 7.

La figura 1 es una gráfica que muestra la viabilidad celular relativa en el momento de la administración de brigatinib combinado con cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S (calculada mediante la prueba de la t en SigmaPlot (**P < 0,001, *P > 0,01)).

La figura 2 es una gráfica que muestra la viabilidad celular relativa en el momento de la administración del compuesto del ejemplo 10 combinado con cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S (calculada mediante la prueba de la t en SigmaPlot (**P < 0,001, *P > 0,01)).

La figura 3 es una gráfica que muestra la viabilidad celular relativa en el momento de la administración del compuesto del ejemplo 11 combinado con cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S (calculada mediante la prueba de la t en SigmaPlot (**P < 0,001, *P > 0,01)).

La figura 4 es una gráfica que muestra la viabilidad celular relativa en el momento de la administración únicamente de cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S (calculada mediante la prueba de la t en SigmaPlot (**P < 0,001, *P > 0,01)).

La figura 5 muestra la subseñal de actividad en el momento de la administración del brigatinib solo o combinado con

cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

La figura 6 muestra la subseñal de actividad en el momento de la administración del compuesto del ejemplo 10 solo o combinado con cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

La figura 7 muestra la subseñal de actividad en el momento de la administración del compuesto del ejemplo 11 solo o combinado con cetuximab a la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Como se muestra en las figuras 1 a 4,

puede observarse que los compuestos de los ejemplos 10 y 11 de la presente invención muestran una viabilidad celular inferior en al menos un 30 % en la línea celular Ba/F3 Del19/T790M/C797S cuando se administran solos que el cetuximab, y muestran una viabilidad celular disminuida en al menos un 50 % cuando se administran en combinación con cetuximab que cuando se administran solos, y por tanto, muestran una capacidad superior de apoptosis de células cancerosas en una línea celular con triple mutación del EGFR, incluso cuando se administran solos, así como, muestran un efecto anticancerígeno notablemente elevado cuando se administran en combinación con un fármaco convencional.

En particular, puede observarse que los compuestos de los ejemplos 10 y 11 de la presente invención muestran una viabilidad celular disminuida en al menos un 20 % que cuando se administra brigatinib, que es un medicamento convencional en uso, en combinación con cetuximab, y por lo tanto, muestran un efecto anticancerígeno superior al brigatinib.

Como se muestra en las figuras 5 a 6,

puede observarse que los compuestos de los ejemplos 10 y 11 de la presente invención muestran una actividad dependiente de la concentración sobre pERK, pAKT, pS6, que es una subseñal del EGFR, incluso cuando se administran solos, así como, muestran una actividad superior cuando se administran en combinación con cetuximab.

En particular, puede observarse que los compuestos de los ejemplos 10 y 11 de la presente invención muestran una actividad superior que cuando se administra brigatinib, que es un medicamento convencional en uso, en combinación con cetuximab, y por lo tanto, muestran un efecto anticancerígeno superior al brigatinib.

Por lo tanto, el compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención muestra una alta capacidad inhibidora sobre EGFR mutado, y por tanto, puede utilizarse eficazmente para el tratamiento del cáncer con mutación del EGFR, tal como EGFR del19, EGFR del19/T790M, EGFR del19/T790M/C797S, EGFR L858R, EGFR L858R/T790MS, EGFR L858R/T790M/C797S y similares. En particular, el compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención muestra una capacidad inhibidora notablemente superior sobre EGFR del19/T790M/C797S o EGFR L858R/T790M/C797S, que es un triple mutante, y por tanto, puede utilizarse eficazmente para el tratamiento del cáncer con EGFR del19/T790M/C797S o EGFR L858R/T790M/C797S.

Además, el compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención muestra una elevada capacidad inhibidora sobre FLT 3 y el mutante del mismo, tales como FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), o FLT3(R834Q), y por tanto, puede utilizarse eficazmente para el tratamiento del cáncer asociado a una actividad de FLT 3 o a una forma mutante de FLT 3, concretamente una neoplasia maligna hematológica.

Además, el compuesto representado por la fórmula 1 de acuerdo con la presente invención muestra un efecto sinérgico cuando se administra en combinación con un fármaco convencional, y por tanto, pueden utilizarse eficazmente cuando se administran en combinación con un fármaco convencional.

<Ejemplo de formulación 1> Preparación de polvos

Derivado representado por la fórmula 1	2 g
Lactosa	1 g

Los polvos se prepararon mezclando los ingredientes anteriores y envasándolos en una bolsa hermética.

<Ejemplo de preparación 2> Preparación de comprimidos

Derivado representado por la fórmula 1	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg

Derivado representado por la fórmula 1	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

Los comprimidos se prepararon mezclando los ingredientes mencionados y comprimiéndolos a continuación según los métodos convencionales de fabricación de comprimidos.

5 **<Ejemplo de preparación 3> Preparación de cápsulas**

Derivado representado por la fórmula 1	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

Las cápsulas se prepararon mezclando los ingredientes anteriores y rellenándolas después en cápsulas de gelatina según los métodos convencionales de fabricación de cápsulas.

10

<Ejemplo de preparación 4> Preparación de preparados inyectables

Derivado representado por la fórmula 1	100 mg
Manitol	180 mg
Na ₂ HPO ₄ · 2H ₂ O	26 mg
Agua destilada	2974 mg

Los preparados inyectables se prepararon con los ingredientes anteriores en las cantidades indicadas anteriormente de acuerdo con los métodos convencionales para la fabricación de preparados inyectables.

15

<Ejemplo de preparación 5> Preparación de alimentos saludables

Derivado representado por la fórmula 1	500 ng
Mezcla de vitaminas	c.s.p.
Acetato de vitamina A	70 mg
Vitamina E	1,0 mg
Vitamina	0,13 mg
Vitamina B2	0,15 mg
Vitamina B6	0,5 mg
Vitamina B12	0,2 mg
Vitamina C	10 mg
Biotina	10 mg
Nicotinamida	1,7 mg
Ácido fólico	50 mg
Pantotenato de calcio	0,5 mg
Mezcla de minerales	c.s.p.
Sulfato ferroso	1,75 mg
Óxido de cinc	0,82 mg
Carbonato de magnesio	25,3 mg
Dihidrogenofosfato de potasio	15 mg
Hidrogenofosfato de calcio	55 mg
Citrato de potasio	90 mg
Carbonato de calcio	100 mg
Cloruro de magnesio	24,8 mg

En cuanto a la relación de composición de la mezcla de vitaminas y minerales, los ingredientes relativamente adecuados para alimentos saludables se mezclaron de acuerdo con los ejemplos preferidos, pero la relación de mezcla puede modificarse opcionalmente en la práctica. De acuerdo con los métodos convencionales de fabricación de alimentos saludables, los ingredientes anteriores se mezclaron y luego se prepararon en gránulos, y pueden utilizarse en la preparación de composiciones de alimentos saludables de acuerdo con los métodos convencionales.

25

<Ejemplo de preparación 6> Preparación de bebidas saludables

Derivado representado por la fórmula 1	500 ng
Ácido cítrico	1000 mg
Oligosacárido	100 g
Concentrado de albaricoque japonés	2 g
Taurina	1 g
Agua purificada hasta un total de	900 ml

5 De acuerdo con los métodos convencionales para la fabricación de bebidas saludables, se mezclaron los ingredientes anteriores, a continuación se agitó y se calentó a 85 °C durante aproximadamente 1 hora, y después se filtró la solución resultante, se envasó en un recipiente esterilizado, se precintó, se esterilizó, a continuación se almacenó en un refrigerador y se utilizó en la preparación de composiciones de bebidas saludables.

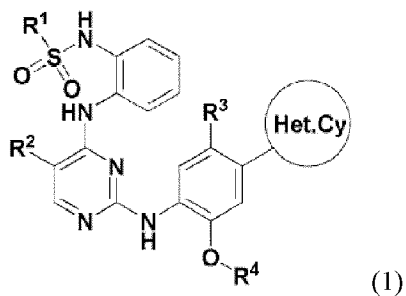
10 En cuanto a la relación de composición, los ingredientes relativamente adecuados para las bebidas favoritas se mezclaron de acuerdo con los ejemplos preferidos, pero la proporción de mezcla puede modificarse opcionalmente en la práctica de acuerdo con las preferencias regionales y étnicas, como una clase de demanda, país de demanda, finalidad de uso y similares.

Aplicabilidad industrial

15 El derivado de N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diamina de acuerdo con la presente invención puede utilizarse eficazmente para el tratamiento del cáncer, en particular cáncer con mutación del EGFR o cáncer con FLT3 o una mutación del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula 1:



en la que,

R¹ es CH₃ o NH₂,

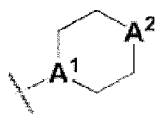
R² es hidrógeno, halógeno, metoxi o metilo sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos;

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

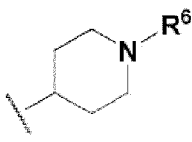
R⁴ es alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; y



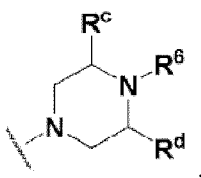
es



en donde A¹ es CH o N, y A² es NH, CH-R⁵ o N-R⁵, a condición de que si A¹ es CH, A² no es CH-R⁵, en donde R⁵ es independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo, -NR^aR^b, morfolinilo, pirrolidinilo,



o



en donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, metilo, acetilo, hidroxietilo, -(CH₂)₂OCH₃ o -(CH₂)₂N(CH₃)₂, y R^c y R^d son independientemente hidrógeno, metilo o etilo, y R^e es independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo o *terc*-butoxicarbonilo, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto, el isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** R¹ es CH₃.

3. El compuesto, el isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** R¹ es NH₂.

4. El compuesto, el isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la

reivindicación 1, **caracterizado por que**

R^2 es hidrógeno, F, Cl, Br, metoxi o metilo sin sustituir o sustituido con uno o más flúor;

R^3 es hidrógeno, F, Cl o alquilo C_{1-3} lineal o ramificado; y

R^4 es alquilo C_{1-3} lineal o ramificado.

5. El compuesto, el isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que**

R^2 es hidrógeno, Cl, Br, metilo, CF_3 , o metoxi;

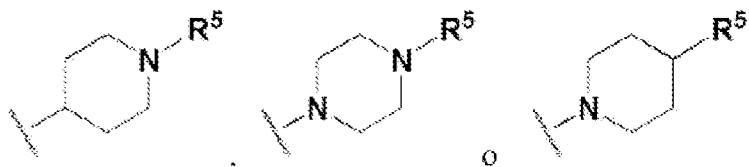
R^3 es hidrógeno o metilo; y

R^4 es metilo.

6. El compuesto, el isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que**

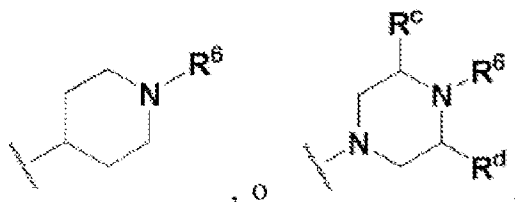


es



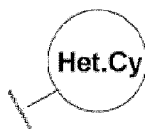
en donde

R^5 es independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(C=O)CH_3$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-NH(CH_2)_2OCH_3$, $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, morfolinilo, pirrolidinilo,

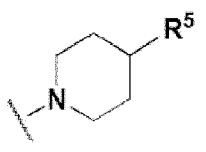


en donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o metilo y R^6 es independientemente hidrógeno, metilo, hidroxietilo, acetilo o *tert*-butoxicarbonilo.

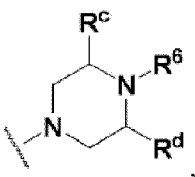
7. El compuesto, el isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que**



es



en donde R^5 es independientemente $-NH(CH_3)$ o



en donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno, y R⁶ es metilo.

8. El compuesto, el isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el compuesto representado por la fórmula 1 es uno cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- <1> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <2> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <3> N-(2-((5-bromo-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <4> N-(2-((5-metoxi-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <5> N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <6> 4-(4-((5-cloro-4-((2-sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina;
 <7> 4-(4-((5-bromo-4-((2-sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina;
 <8> N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino))-5-metilpirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <9> N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <10> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <11> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <12> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <13> N-(2-((5-cloro-2-((4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <14> N-(2-((5-cloro-2-((4-(1'-(2-hidroxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <15> N-(2-((2-((4-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <16> N-(2-((2-((4-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <17> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(1'-metil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <18> N-(2-((2-((4-(1'-acetil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <19> N-(2-((2-((4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <20> 4-(1-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 <21> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <22> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <23> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <24> N-(2-((2-((4-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <25> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <26> 4-(4-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 <27> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <28> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <29> 4-(4-((5-cloro-4-((2-sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina;
 <30> 4-(4-((5-bromo-4-((2-sulfamoilamino)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina;
 <31> N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <33> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <34> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <35> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;
 <36> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)sulfamida;
 <37> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;

il)amino)fenil)sulfamida;

<38> N-(2-((2-((4-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-cloropirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;

<39> N-(1-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonamido)fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidin-4-il)acetamida;

<40> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(metilamino)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-

il)amino)fenil)metanosulfonamida;

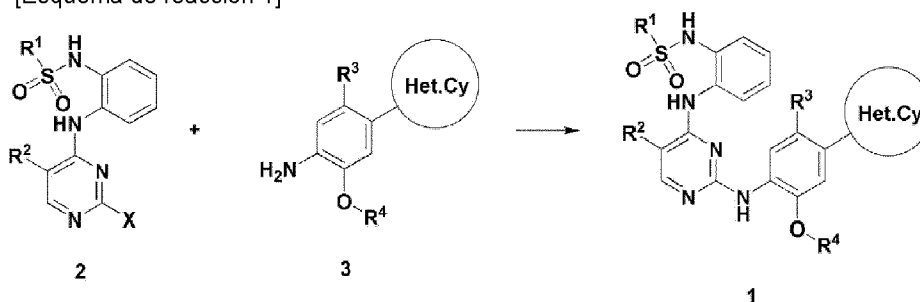
<41> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida;

<42> N-(2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-((2-methoxyethyl)amino)piperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida; y

<43> N-(2-((5-cloro-2-((4-(4-((2-(dimetilamino)etil)amino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)metanosulfonamida.

9. Un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 de la reivindicación 1, que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula 2 y un compuesto representado por la fórmula 3, para preparar el compuesto representado por la fórmula 1, como se indica en el esquema de reacción 1:

[Esquema de reacción 1]



en el que, R¹, R², R³, R⁴ y



son como se definen en la fórmula 1 de la reivindicación 1; y
X es halógeno.

10. Una composición farmacéutica adecuada para la prevención o el tratamiento del cáncer, que contiene un compuesto representado por la fórmula 1 como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o un isómero óptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.

12. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por que el compuesto inhibe uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en un EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) mutante, FLT3 y FLT3 mutante.

13. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que el EGFR mutante es uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en EGFR del19, EGFR del19/T790M, EGFR del19/T790M/C797S, EGFR L858R, EGFR L858R/T790MS y EGFR L858R/T790M/C797S.

14. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, caracterizada por que el FLT3 mutante es uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I) y FLT3(R834Q).

15. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizada por que el cáncer tiene una mutación expresada en uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en EGFR, ALK, FAK, FLT3, JAK3, KIT y PLK4.

16. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizada por que el cáncer es uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en pseudomixoma, colangiocarcinoma intrahepático, hepatoblastoma, cáncer de hígado, cáncer tiroideo, cáncer de colon, cáncer de testículos, síndrome

- mielodisplásico, glioblastoma, cáncer oral, cáncer de labios, micosis fungoide, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, carcinoma basocelular, cáncer de ovarios epitelial, seminoma ovárico, cáncer de mama masculino, cáncer de cerebro, adenoma hipofisario, mieloma múltiple, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, retinoblastoma, melanoma corioideo, cáncer de ampolla de Vater, cáncer de vejiga, cáncer peritoneal, cáncer paratiroideo, cáncer suprarrenal, cáncer de seno nasal y paranasal, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de lengua, astrocitoma, cáncer de pulmón microcítico, cáncer cerebral pediátrico, linfoma pediátrico, leucemia pediátrica, cáncer de intestino delgado, meningioma, cáncer de esófago, glioma, cáncer de pelvis renal, cáncer renal, cáncer cardíaco, cáncer duodenal, cáncer maligno de tejido blando, cáncer óseo maligno, linfoma maligno, mesotelioma maligno, melanoma maligno, cáncer ocular, cáncer vulvar, cáncer del uréter, cáncer de uretra, cáncer de sitio primario desconocido, linfoma gástrico, cáncer gástrico, carcinoide gástrico, tumor estromal gastrointestinal, tumor de Wilms, cáncer de mama, sarcoma, cáncer de pene, cáncer faríngeo, coriocarcinoma gestacional, cáncer cervicouterino, cáncer de endometrio, sarcoma uterino, cáncer de próstata, cáncer metastásico de hueso, cáncer metastásico de cerebro, cáncer de mediastino, cáncer rectal, carcinoide rectal, cáncer de vagina, cáncer de médula espinal, schwannoma vestibular, cáncer pancreático, cáncer de glándulas salivales, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Paget, cáncer de amígdalas, cáncer epidermoide, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón, cáncer epidermoide de pulmón, cáncer de piel, cáncer anal, rabdomiosarcoma, cáncer de laringe, cáncer de pleura, neoplasia hematológica maligna y cáncer tímico.
17. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por que la composición farmacéutica potencia un efecto antineoplásico mediante la administración combinada con un agente antineoplásico.
18. Un alimento funcional saludable para la prevención o la mejora del cáncer, que contiene el compuesto representado por la fórmula 1 como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un isómero óptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo.

Fig. 1

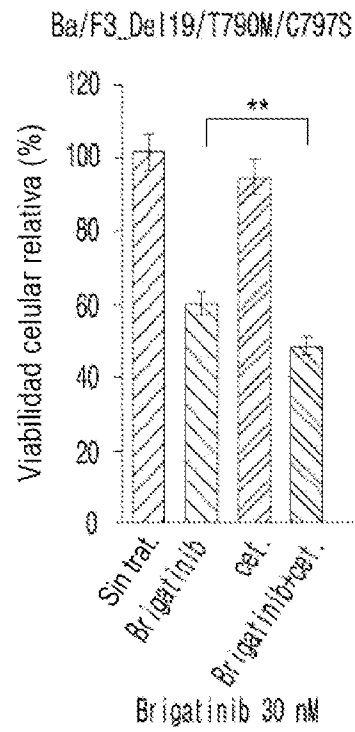


Fig. 2

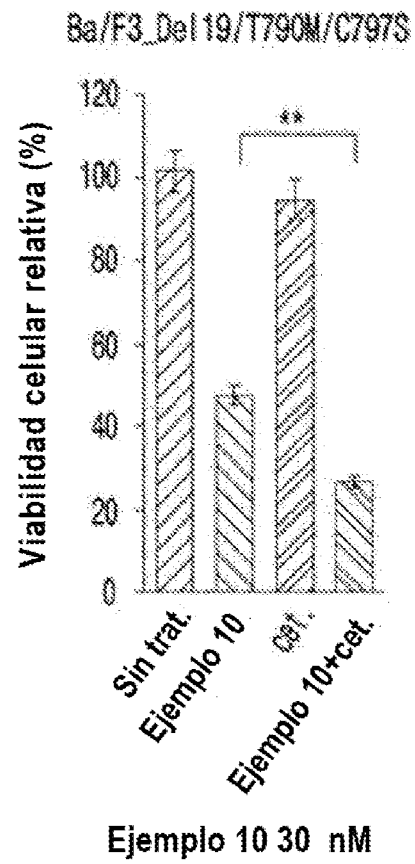


Fig. 3

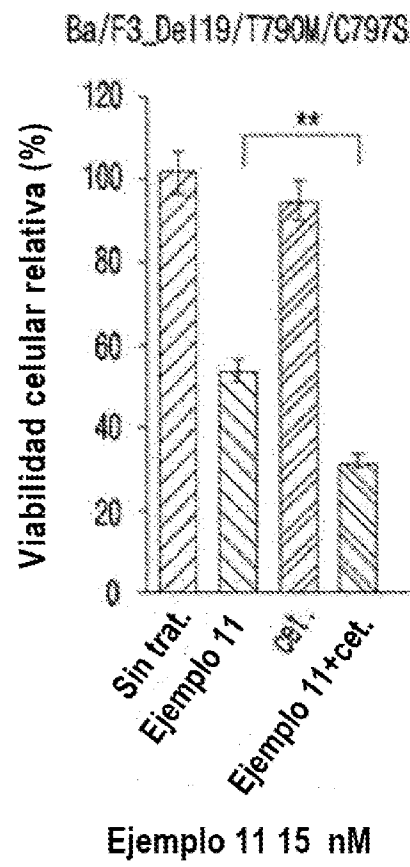


Fig. 4

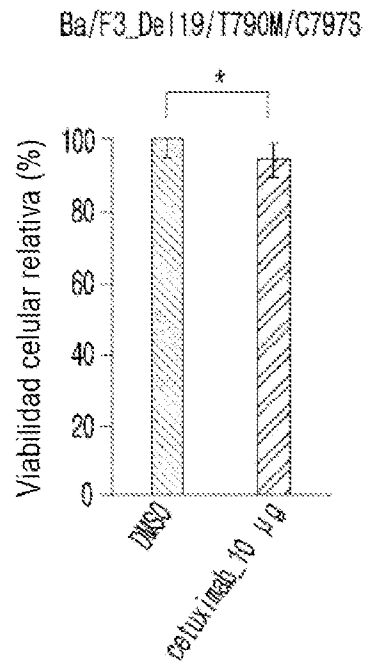


Fig. 5

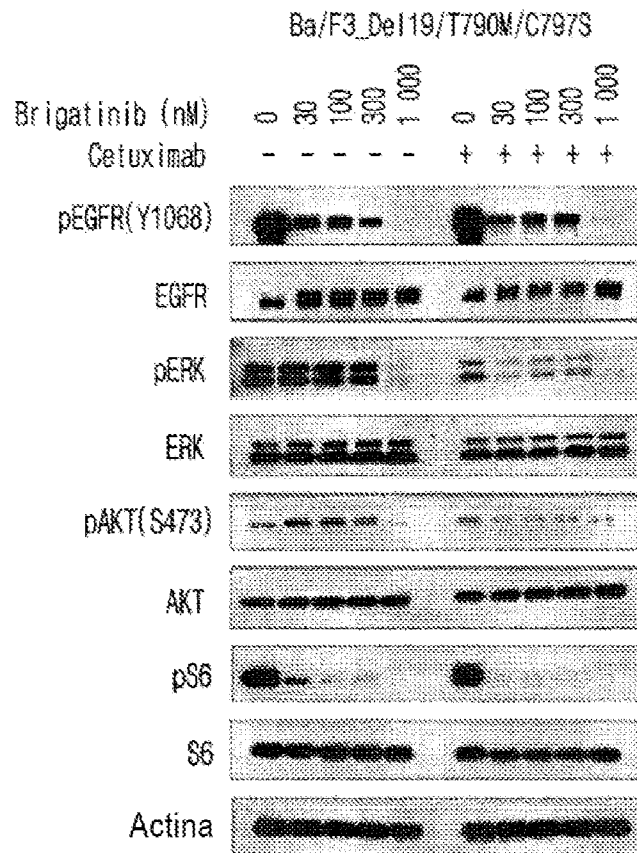


Fig. 6

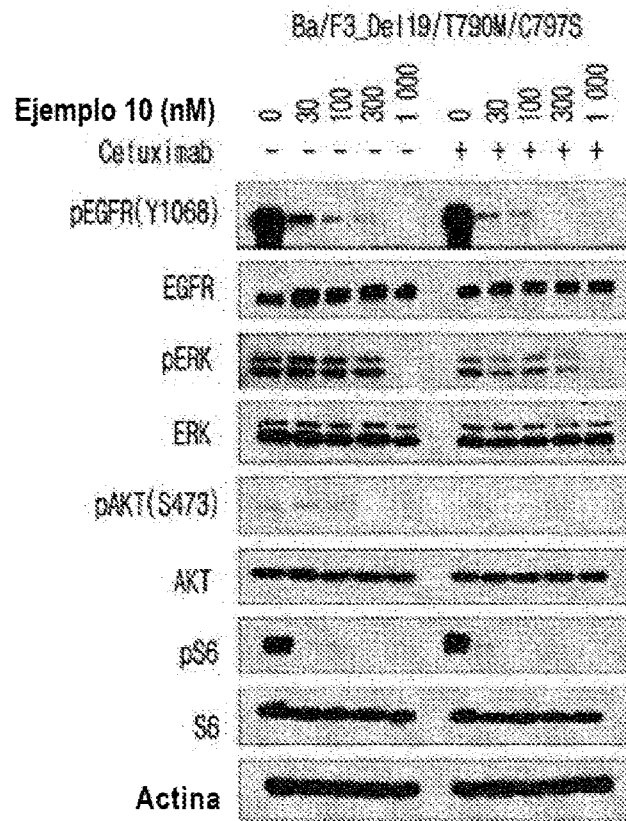


Fig. 7

