



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 666**

51 Int. Cl.:
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07812739 .6**
96 Fecha de presentación : **10.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2044036**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Derivados de [4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina como inhibidores de proteína quinasa.**

30 Prioridad: **12.07.2006 US 830492 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2011

73 Titular/es: **IRM, L.L.C.**
Hurst Holme 12 Trott Road
Hamilton, HM 11, BM

72 Inventor/es: **Albaugh, Pamela A.;**
He, Yun;
Jiang, Songchun;
Ren, Pingda;
Wang, Xia;
Wang, Xing y
Xie, Yongping

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 367 666 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

Derivados de [4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina como inhibidores de proteína quinasa

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La invención prevé una nueva clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que incluyen tales compuestos y métodos de utilización de tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con actividad anormal o no regulada de la quinasa, particularmente enfermedades o trastornos que implican la activación aberrante de la quinasa para el FGFR3.

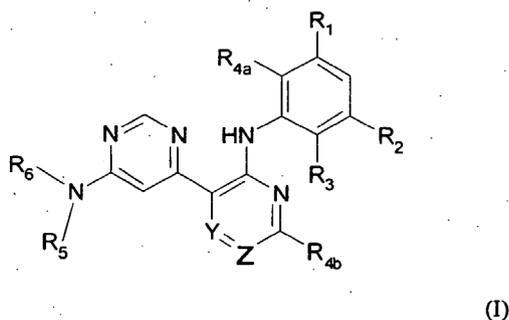
Antecedentes

- 10 Las proteínas quinasas representan una gran familia de proteínas, que juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y el mantenimiento del control sobre la función celular. Una lista parcial, no limitante, de estas quinasas incluye: receptores tirosina quinasas tales como el Receptor quinasa tipo 2 para el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF-R2 = KDR), el receptor quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor para el factor de crecimiento neural, trkB, Met, y el receptor para el
- 15 factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR3; receptores que no son tirosina quinasas tales como Abl y la quinasa de fusión BCR-Abl, Lck, Csk, Fes, Bronx y c-src; y serina/treonina quinasas tales como b-RAF, c-RAF, sgk, MAP quinasas (por ejemplo, MKK4, MKK6, etc.) y SAPK2 α , SAPK2 β y SAPK3. La actividad aberrante de la quinasa ha sido observada en muchas enfermedades, incluidos los trastornos proliferativos benignos y malignos así como enfermedades resultantes de la activación inapropiada de los sistemas inmune y nervioso. WO2005/033086 WO
- 20 2005/113494, WO01/29009 y la presentada anteriormente WO2007/092531 todas mencionan compuestos inhibidores de la actividad de la quinasa con estructuras diferentes de aquellas de la presente invención.

Los nuevos compuestos de esta invención inhiben la actividad de una o más proteína quinasas y se espera, por lo tanto, que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la quinasa.

Resumen de la invención

- 25 En un aspecto, la presente invención suministra compuestos de Fórmula 1:



en la cual:

o bien Y es N y Z es CH o Z es N y Y es CH;

R₁ es alcoxi C₁₋₄;

- 30 R₂ se selecciona de entre ciano, alcoxi C₁₋₄, -C(O)NR₇R₈, -NR₇C(O)R₈, -NR₇S(O)₂F₈, -S(O)₂NR₇R₈, -NR₇R₈, -C(O)OR₈, -OC(O)R₈, -C(O)NR₇OR₈ y un anillo monocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S; en donde R₇ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₈ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₁₂, o es fenilo que está
- 35 sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ y (pirrolidino, piperidino, piperazino o 4-alquilpiperazino C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄;

o R₁ y R₂ son independientemente H cuando Y es N y Z es CH;

R₃ se selecciona de entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R_{4a} se selecciona de entre halo y alquilo C₁₋₄;

R_{4b} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R₅ es hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

- 5 R₆ se selecciona de entre hidrógeno, -X₁R₉, -C(O)NR₁₀X₁R₉ y X₁NR₁₀R₁₁; en donde cada X₁ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquileo C₁₋₄; R₉ se selecciona de entre arilo C₆₋₁₀, un anillo monocíclico que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S, y un sistema de anillo bicíclico fusionado o unido por un puente que contiene de 8 a 14 miembros seleccionados de entre C, O, N y S; en donde dichos anillos monocíclicos y bicíclicos fusionados o unidos por un puente de R₉ pueden ser saturados, insaturados o parcialmente insaturados; R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

- 10 en donde dichos anillos arilo, monocíclicos o bicíclicos de R₉ pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de entre alquilo C₁₋₄, -X₂R₁₂, y -OX₂NR₁₃R₁₄; en donde cada X₂ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquileo C₁₋₄; R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; R₁₂ se selecciona de entre un anillo monocíclico que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, -X₃C(O)NR₁₅R₁₆, -X₃OR₁₆, -X₃C(O)X₃OR₁₅, -X₃C(O)R₁₅ y -X₃NR₁₅R₁₆; en donde dicho anillo monocíclico de R₁₂ puede ser saturado, insaturado o parcialmente insaturado; en donde cada X₃ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquileo C₁₋₄; cada R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

- 20 en donde cualquiera de los sustituyentes alquilo de R₉ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos hidroxilo; los derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protegidos, y/o las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos) de tales compuestos.

En un segundo aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I o un derivado de N-óxido, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados (farmacéuticamente aceptable).

- 25 La presente descripción provee además un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal en el cual la inhibición de la actividad de la quinasa, particularmente la actividad de FCrFR3, puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o la sintomatología de las enfermedades, cuyo método comprende la administración al animal de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o un derivado de N-óxido, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 En un tercer aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de Fórmula I, un derivado de N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en el cual la actividad de la quinasa, particularmente la actividad de FGFR3, contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

- 35 En un cuarto aspecto, la presente invención provee un proceso para preparar compuestos de Fórmula I, los derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protegidos, estereoisómeros individuales, mezclas de estereoisómeros de los mismos, y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 40 En un quinto aspecto, la invención provee un compuesto de la Fórmula I, un derivado de N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cuerpo del animal (incluido un humano), especialmente para el tratamiento de una enfermedad en un animal en el cual la inhibición de la actividad de la quinasa, particularmente la actividad de FGFR3, puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o la sintomatología de la enfermedad, o para uso en la preparación de una composición farmacéutica útil en el tratamiento de dicha enfermedad.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 45 "Alquilo" como grupo y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo sustituido con halógeno y alcoxi, puede ser o bien de cadena recta o ramificada. Alcoxi C₁₋₄ incluye, metoxi, etoxi, y similares. Alquilo sustituido con halógeno incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo, y similares.

"Ariolo" significa un montaje de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, ariolo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. "Arieno" significa un radical divalente derivado de un grupo ariolo.

5 "Un anillo monocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S" incluye, por ejemplo, piridilo, indolilo, imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, etc.

10 El término "un sistema de anillo bicíclico fusionado o que forma puente que contiene de 8 a 14 miembros seleccionados de entre C, O, N y S (pueden ser saturados, insaturados o parcialmente saturados) incluye, por ejemplo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzo[1,3]dioxol, benzoimidazolilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

"Cicloalquilo" significa un montaje de anillo monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico unido a través de puente saturado o parcialmente insaturado que contiene el número indicado de átomos en el anillo. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

15 "Halógeno" (o halo) preferiblemente representa cloro o flúor, pero también es bromo o yodo.

20 "Panel de quinasa" es una lista de quinazas que incluye Abl (humana), Abl (T315I), JAK2, JAK3, ALK, JNK1α1, ALK4, KDR, Aurora-A, Lck, Blk, MAPK1, Bmx, MAPKAP-K2, B-Raf, BRK, MEK1, CaMKII (rata), Met, CDK1/ciclina B, p70S6K, CHK2, PAK2, CK1, PDGFRα, CK2, PDK1, c-kit, Pim-2, c-RAF, PKA (h), CSK, PKBα, cSrc, PKCα, DYRK2, Plk3, EGFR, ROCK1, Fes, Ron, FGFR3, Ros, Flt3, SAPK2α, Fms, SGK, Fyn, SIK, GSK3β, Syk, IGF-1R, Tie-2, IKKβ, TrkB, IR, WNK3, IRAK4, ZAP-70, ITK, AMPK (rata), LIMK1, Rsk2, Ax1, LKB1, SAPK2β, BrSK2, Lyn (h), SAPK3, BTK, MAPKAP-K3, SAPK4, CaMKIV, MARK1, Snk, CDK2/ciclina A, MINK, SRPK1, CDK3/ciclina E, MKK4 (m), TAK1, CDK5/p25, MKK6b(h), TBK1; CDK6/ciclina D3, MLCK, TrkA, CDK7/cyclinH/MAT1, MRCKβ, TSSK1, CHK1, MSK1, Yes, CK1d, MST2, ZIPK, c-Kit (D816V), MuSK, DAPK2, NEK2, DDR₂, NEK6, DMPK, PAK4, DRAK1, PAR-1β, EphA1, PDGFRβ, EphA2, Pim-1, EphA5, PKBβ, EphB2, PKCβ1, EphB4, PKCδ, FGFR₁, PKCη, FGFR₂, PKCθ, FGFR₄, PKD2, Fgr, PKG1β, Flt1, PRK2, Hck, PYK2, HIPK2, Ret, IKKα, RIPK2, IRR, ROCK-II (humana), JNK2α2, Rse, JNK3, Rsk1(h), PI3 Kγ, PI3 Kδ y PI3-Kβ. Los compuestos de la invención se seleccionan contra el panel de quinasa (de tipo silvestre y/o mutación de la misma) e inhiben la actividad de al menos uno de dichos miembros del panel.

30 "Formas mutantes de BCR-Abl" significa cambios individuales o múltiples de aminoácidos de la secuencia de tipo silvestre. Las mutaciones en BCR-ABL actúan rompiendo puntos críticos de contacto entre la proteína y el inhibidor (por ejemplo, Gleevec, y similares), más a menudo, por medio de la inducción de una transición del estado inactivo al activo, es decir a una conformación con la cual BCR-ABL y Gleevec son incapaces de enlazarse. A partir los análisis de muestras clínicas, el repertorio de mutaciones encontrado junto con el fenotipo resistente ha ido aumentando poco a poco pero en forma inexorable con el paso del tiempo. Las mutaciones parecen agruparse en cuatro regiones principales. Un grupo de mutaciones (G250E, Q252R, Y253F/H, E255K/V) incluye aminoácidos que forman el bucle de enlazamiento de fosfato para ATP (también conocido como el bucle P). Un segundo grupo (V289A, F311L, T315I, F317L) puede ser encontrado en el sitio de enlazamiento de Gleevec e interactúa directamente con el inhibidor a través de enlaces de hidrógeno o interacciones de Van der Waals. El tercer grupo de mutaciones (M351T, E355G) se agrupa muy cerca del dominio catalítico. El cuarto grupo de mutaciones (H396R/P) está localizado en el bucle de activación, cuya conformación es el interruptor molecular que controla la activación/inactivación de la quinasa. Las mutaciones puntuales en BCR-ABL asociadas con la resistencia a Gleevec detectada en pacientes con CML y ALL incluyen: M224V, L248V, G250E, G250R, Q252R, Q252H, Y253H, Y253F, E255K, E255V, D276G, T277A, V289A, F311L, T315I, T315N, F317L, M343T, M315T, E355G, F359V, F359A, V379I, F382L, L387M, L387F, H396P, H396R, A397P, S417Y, E459K, y F486S (las posiciones de los aminoácidos, indicadas por medio del código de una sola letra, son aquellas para la secuencia del GenBank, número de acceso AAB60394, y corresponden a ABL tipo Ia; Martinelli et al., Haematologica/The Hematology Journal, 2005, Abril; 90-4). A menos que se indique lo contrario para esta invención, Bcr-Abl se refiere a formas mutantes y de tipo silvestre de la enzima.

50 "Atender", "tratar" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o disminuir una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.

Descripción de las modalidades preferidas

55 La presente invención provee compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de una enfermedad relacionada con quinasa, particularmente enfermedades relacionadas con la quinasa para el FGFR3. Por ejemplo, cáncer de vejiga, mieloma múltiple y otros cánceres asociados con la sobreexpresión o mutación de FRFR3 pueden ser tratados a través de la inhibición de FGFR3.

En una modalidad, con referencia a compuestos de Fórmula I, ya sea que Y sea N y Z sea CH o Z sea N y Y sea CH, cualquiera de estas variantes es independientemente una modalidad preferida de la invención.

5 En otra modalidad, R_1 es alcoxi C_{1-4} ; R_2 se selecciona de entre ciano, alcoxi C_{1-4} , $-C(O)NR_7R_8$, $-NR_7C(O)R_8$, $-NR_7S(O)2R_8$, $-NR_7R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_7OR_8$ y un anillo monocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S, o R_1 y R_2 son independientemente H cuando Y es N y Z es CH; en donde R_7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y R_8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_3-12 .

En otra modalidad, R_3 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} ; R_{4a} se selecciona de entre halógeno y alquilo C_{1-4} ; R_{4b} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y R_5 es hidrógeno.

10 En otra modalidad, R_6 se selecciona de entre hidrógeno, $-X_1R_9$, $-C(O)NR_{10}X_1R_9$ and $X_1NR_{10}R_{11}$; en donde cada X_1 se selecciona independientemente de entre un enlace y alquileo C_{1-4} ; R_9 se selecciona de entre arilo C_{6-10} , un anillo monocíclico que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S, y un sistema de anillo bicíclico fusionado o enlazados a través de un puente que contiene de 8 a 14 miembros seleccionados de entre C, O, N y S; en donde dichos anillos monocíclicos y bicíclicos fusionados o enlazados a través de un puente de R_9 pueden ser saturados, insaturados o parcialmente insaturados; R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; en donde dichos anillos monocíclicos y bicíclicos fusionados o enlazados a través de un puente de R_9 pueden ser opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de entre alquilo C_{1-4} , $-X_2R_{12}$, y $-OX_2NR_{13}R_{14}$; en donde cada X_2 se selecciona independientemente de entre un enlace y alquileo C_{1-4} ; R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; R_{12} se selecciona de entre un anillo monocíclico que contiene de 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de entre alquilo C_{1-4} , $-X_3C(O)NR_{15}R_{16}$, $-X_3OR_{16}$, $-X_3C(O)X_3OR_{15}$, $-X_3C(O)R_{15}$ y $-X_3NR_{15}R_{16}$; en donde dichos anillos monocíclicos y bicíclicos fusionados o enlazados a través de un puente de R_{12} pueden ser saturados, insaturados o parcialmente insaturados; en donde cada X_3 se selecciona independientemente de entre un enlace y alquileo C_{1-4} ; cada R_{15} y R_{16} se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; en donde cualquiera de los sustituyentes alquilo de R_9 pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos hidroxilo.

En otra modalidad, R_1 es metoxi; y R_2 se selecciona de entre ciano, metoxi, etil-amino-carbonilo, ciclopropil-amino-carbonilo, ciclopropil-carbonil-amino, metil-carbonil-amino, metil-sulfonil-amino, amino, metoxi-carbonil, etoxi-amino-carbonil y amino-carbonilo; o R_1 y R_2 son independientemente H cuando Y es N y Z es CH.

30 En otra modalidad, R_3 se selecciona de entre hidrógeno, cloro, flúor, bromo y metilo; R_{4a} se selecciona de entre cloro, flúor, metilo y oxazol; R_{4b} se selecciona de entre hidrógeno y metilo; y R_5 es hidrógeno.

35 En otra modalidad, R_6 se selecciona de entre: hidrógeno; morfolino-etilo; morfolino-etil-aminocarbonilo; dimetil-amino-butilo; metil-piperazinil-etilo; metil-piperazinil-etil-aminocarbonilo; piridinil sustituido con un grupo seleccionado de 1-hidroxietilo o especialmente morfolino-metilo, amino-carbonil-piperazinil-metilo, metil-carbonil-piperazinil-metilo, morfolino-etilo, piperidinil-metilo, pirrolidinil-metilo, dimetilamino-carbonil-piperazinilmetilo, metilamino-carbonil-piperazinil-metilo, metil-piperazinil-metilo, etil-piperazinil-metilo, hidroxietil-piperazinil-metilo, etil-piperazinilo, metil-piperazinil-etilo, hidroxietil-carbonil-piperazinilo, dietil-amino-metilo y dimetil-amino-metilo; y fenil sustituido con un grupo seleccionado de entre etil-piperazinilo, 1-hidroxietilo, morfolino-metilo, dietilamino-etoxi y morfolino, o es fenilo que está sustituido con piperazinil-alquilo C_1-C_4 que está sustituido o no sustituido con alquilo C_1-C_4 .

40 En otra modalidad, R_2 es $-C(O)NR_7OR_8$ en donde R_7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 y R_8 se selecciona de entre (halo-alquilo C_1-C_4)-fenilo, tal como 3-trifluorometilo, o 4-[4-(alquilo C_1-C_4)-piperazin-1-il]-alquil C_1-C_4]-3-(halo-alquil C_1-C_4)-fenilo, tal como 4-(4-etilpiperazin-1-il-metil)-3-trifluorometilo.

45 En otra modalidad, son compuestos de Fórmula I seleccionados de entre $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-dimetilaminometil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, 1-[4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-urea, 1-[4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea, $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(4-morfolin-4-il-fenil)-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(3-morfolin-4-il-propil)-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(4-dimetilamino-butil)-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, $N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[4,5']bipirimidinil-6,4'$ -diamina, amida del ácido 4-{6-[4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazina-1-carboxílico, 1-(4-{6-[4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-

piridin-2-il)-[4,5'] bupirimidinil-6,4'-diamina, N4'- (2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil) -N6- [5-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-2-il]-[4,5']bupirimidinil -6,4'-diamina, N4'- (2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenil) -N6- [5- (2-morfolin-4-il-etil) -piridin-2-il] - [4,5'] bupirimidinil-6,4'-diamina, 1-(4- {6- [4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilamino)-[4,5']bupirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-il) -2-hidroxi-etanona, 1-(4-{6- [4'- (2-cloro-6-flúor-3,5 -dimetoxi -fenilamino) - [4,5'] bupirimidinil -6-ilamino]-piridin-3-ilmetil} -piperazin-1-il) -2-hidroxi-etanona, y N4'- (2-cloro-6-flúor-3,5-dimetoxi-fenil) -2'-metil-N6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bupirimidinil-6,4'-diamina.

Los compuestos adicionales preferidos de acuerdo con la invención se seleccionan de entre el grupo que consiste de 2,4-dicloro-5-metoxi-3-(6-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-4,5'-bupirimidin-4'-ilamino)-N-(3-(trifluorometil) fenil) benzamida, 2,4-dicloro-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-5-metoxi-3-(6-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-4,5'-bupirimidin-4'-ilamino) benzamida, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetilpiridin-2-il)-amina, {6-[3- (2-cloro-3,5-dimetoxi-6-fluorofenilamino) -pirazin-2-il] -pirimidin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-flúor fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-6-flúor fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-(5-[1-(2-hidroxi-etil)-piperazin-4-il]-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-(5-[1-(2-hidroxi-1-oxoetil)-piperazin-4-il]-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-(5-[1-hidroxi-etil]-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-difluoro-3-metoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-amina, {6-[3-(2,6-difluoro-3-metoxifenil-amino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-N-(5-(morfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-difluoro-3-metoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-(4-(morfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il)-amina, 6-(3-(2,6-diclorofenilamino)pirazin-2-il)pirimidin-4-amina, 6-(3-(2,6-diclorofenilamino)pirazin-2-il)-N-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)pirimidin-4-amina, 6-(3-(2,6-diclorofenil-amino)pirazin-2-il)-N-(5-(2-morfolinoetil)piridin-2-il)pirimidin-4-amina, 6-(3-(2,6-diclorofenilamino) pirazin-2-il)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il) fenil) pirimidin-4-amina, y 6-(3- (2,6-diclorofenilamino) pirazin-2-il) -N- (4- (2-(dietilamino) etoxi) fenil) pirimidin-4-amina.

Los compuestos adicionales preferidos de la invención están detallados en los Ejemplos y en la Tabla I y Tabla II, más adelante.

Donde se menciona un compuesto de la Fórmula I o un compuesto de la invención (y también un precursor del mismo) en forma general o específica, se pretende que incluya también un derivado de N-óxido, un isómero individual, una mezcla de isómeros; y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluido un solvato, por ejemplo hidrato, respectivamente. Cuando se utiliza el plural (por ejemplo compuestos, sales, isómeros o similares), se pretenda que incluya también el correspondiente singular (por ejemplo un compuesto, un sal, un isómero o similares). Un compuesto puro de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son especialmente preferidos de acuerdo a todas las modalidades de la invención.

Farmacología y utilidad

Los compuestos de la invención modulan la actividad de quinasas y, como tales, son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos en los cuales las quinasas, contribuyen a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Los ejemplos de quinasas que son inhibidas por los compuestos y composiciones descritos aquí y contra los cuales son útiles los métodos descritos aquí incluyen, pero no se limita a, FGFR3, Fms, c-RAF, KDR y Tie2, y además B-Raf, LCK y (especialmente Bcr-Abl).

La ruta de señalización Ras-Raf-MEK-ERK media la respuesta celular para las señales de crecimiento. Ras es mutado a una forma oncogénica en aproximadamente 15% del cáncer humano. La familia de Raf pertenece a la serina/treonina proteína quinasa e incluye tres miembros, A-Raf, B-Raf y C-Raf (o Raf-1). El foco sobre Raf como objetivo para un fármaco se ha centrado sobre la relación de Raf como un efector secuencia debajo de Ras. Sin embargo, B-Raf puede tener un papel preponderante en la formación de ciertos tumores sin el requerimiento de un alelo de Ras activado (Nature 417:949-954 (2002)). En particular, se han detectado mutaciones de B-Raf en un gran porcentaje de melanomas malignos. Los tratamientos médicos existentes para melanoma están limitados en su efectividad, especialmente para melanomas en etapa avanzada. Los compuestos de la presente invención también inhiben procesos celulares que involucran a la quinasa B-Raf, proporcionando una nueva oportunidad terapéutica para el tratamiento de cánceres humanos, tales como melanoma.

Se cree que ciertas condiciones proliferativas anormales están asociadas con la expresión de Raf y son, por lo tanto, que son responsables por la inhibición de la expresión de Raf. Niveles anormalmente altos de expresión de la proteína Raf están también implicados en la transformación y proliferación anormal de las células. Se cree también que estas condiciones proliferativas anormales son responsables por la inhibición de la expresión de Raf. Por ejemplo, se cree que la expresión de la proteína c-Raf juega un papel en la proliferación celular anormal ya que se ha reportado que 60% de todas las líneas de células de carcinoma de pulmón expresan niveles inusualmente altos de proteína c-Raf y de ARNm para c-Raf. Ejemplos adicionales de condiciones proliferativas anormales son

trastornos híper-proliferativos tales como cánceres, tumores, hiperplasia, fibrosis pulmonar, angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación de células de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o restenosis después de angioplastia. La ruta de señalización celular de la cual Raf hace parte ha sido también implicada en trastornos inflamatorios caracterizados por proliferación de células T (activación y crecimiento de células T), tales como recha de injerto de tejido, choque endotóxico, y nefritis glomerular, por ejemplo.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir también procesos celulares que involucran a la quinasa c-Raf. c-Raf es activada por el oncogén Ras, que es mutado en un gran número de cánceres humanos. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la quinasa de c-Raf puede suministrar una ruta para prevenir el crecimiento de un tumor mediado por Ras [Campbell, S. L., *Oncogene*, 17, 1395 (1998)].

El receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) es un miembro de la familia del receptor tirosina quinasa para el FGF. La activación de mutaciones de FGFR3 se encuentra en 74% de los cánceres superficiales de vejiga (38 - 46% del cáncer total de vejiga), 5% del cáncer cervical y aproximadamente 10% de los pacientes de mieloma múltiple con translocación cromosómica t(4;14)(p16.3;q32:3). La translocación cromosómica t(4;14), que se encuentra aproximadamente en 15% de los pacientes de mieloma múltiple, resulta en expresión elevada de FGFR3 en células de plasma. Cuando se expresa en células hematopoyéticas, el mutante activo y FGFR3 de tipo silvestre son tumorigénicos. Por lo tanto, los inhibidores de FGFR3, tales como los compuestos de la invención, pueden proporcionar un nuevo y efectivo tratamiento terapéutico para cáncer de vejiga y otros tales como mieloma múltiple t(4;14).

FGFR3 ha demostrado también que ejerce un efecto regulador negativo sobre el crecimiento óseo y una inhibición de la proliferación de condrocitos. La displasia tanatófórica es causada por diferentes mutaciones en el receptor tipo 3 para el factor de crecimiento de fibroblastos, y una mutación, TDII FGFR3, tiene una actividad constitutiva de tirosina quinasa que activa al factor de transcripción Stat1, que conduce a la expresión de un inhibidor del ciclo celular, detención del crecimiento y desarrollo anormal de los huesos (Su et al., *Nature*, 1997, 386, 288 - 292). FGFR3 es también expresado a menudo en múltiples cánceres de tipo mieloma. Los inhibidores de la actividad del FGFR3 son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por células T incluyendo pero sin limitarse a artritis reumatoide (RA), artritis de colágeno tipo II, esclerosis múltiple (MS), lupus eritematoso sistémico (SLE), psoriasis, diabetes juvenil, enfermedad de Sjögren; enfermedad de la toroides, sarcoidosis, uveítis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa y de Crohn), enfermedad celíaca y miastenia grave.

La tirosina quinasa Abelson (es decir Abl, c-Abl) está involucrada en la regulación del ciclo celular, en la respuesta celular al estrés genotóxico, y en la transmisión de información acerca del ambiente celular a través de señalización de integrina. La proteína Abl parece desempeñar una función compleja como un modulo celular que integra señales de diferentes fuentes intracelulares y extracelulares y que influye en las decisiones con relación al ciclo celular y a la apoptosis. La tirosina quinasa Abelson incluye derivados de subtipos tales como la fusión quimérica (oncoproteína) Bcr-Abl con actividad desregulada de tirosina quinasa o el v-Abl. Bcr-Abl es importante en la patogénesis del 95% de la leucemia mielógena crónica (CML) y 10% de la leucemia linfocítica aguda.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la quinasa Abl, por ejemplo, la quinasa v-Abl. Los compuestos de la presente invención pueden inhibir también la quinasa Bcr-Abl de tipo silvestre y las mutaciones de la quinasa Bcr-Abl, y por lo tanto puede ser adecuado para el tratamiento del cáncer positivo para Bcr-Abl y enfermedades tumorales, tales como leucemias (por ejemplo, leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda) y otros trastornos de proliferación relacionados con Bcr-Abl. Los compuestos de la presente invención pueden ser efectivos también contra células madre leucémicas, y pueden ser potencialmente útiles para la purificación de estas células *in vitro* después de la remoción de dichas células (por ejemplo, remoción de médula ósea), y la reimplantación de las células una vez que ellas han sido limpiadas de células cancerosas (por ejemplo, reimplantación de células de médula ósea purificadas).

La familia Src de quinasas está implicada en el cáncer, en la disfunción del sistema inmune y en enfermedades de remodelación ósea. Los miembros de la familia Src incluyen los siguientes ocho quinasas en mamíferos: Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, Lck, y Blk. Para una revisión general, ver Thomas y Brugge, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* (1997) 13, 513; Lawrence y Niu, *Pharmacol. Ther.* (1998) 77, 81; Tatosyan y Mizenina, *Biochemistry (Moscow)* (2000) 65, 49; Boschelli et al., *Drugs of the Future* 2000, 25(7), 717.

Lck juega un papel en la señalización de las células T. Los ratones que carecen del gen para Lck tienen una pobre capacidad para desarrollar timocitos. La función de Lck como activador positivo de la señalización de células T sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmune tal como la artritis reumatoide. Molina et al., *Nature*, 357, 161 (1992). Hck, Fgr y Lyn han sido identificados como mediadores importantes de la señalización de la integrina en leucocitos mieloides. Lowell et al., *J. Leukoc. Diol.*, 65, 313 (1999). La inhibición de estos mediadores de la quinasa puede por lo tanto ser útil para el tratamiento de la inflamación. Boschelli et al., *Drugs of the Future* 2000, 25(7), 717.

Lyn, un miembro de la familia Src, juega un papel en la regulación de las respuestas inmunes de las células B. Los ratones deficientes en Lyn exhiben una función interrumpida de las células B, conduciendo a autoinmunidad y desgranulación de los mastocitos defectuosos. Estudios han sugerido también que Lyn es un regulador negativo de apoptosis en diferentes sistemas de células. En células leucémicas, Lyn es activada en forma constitutiva, y la inhibición de la expresión de Lyn reversó la proliferación. Además, se ha demostrado que Lyn es expresada en células PC y de colon, y que la sobreexpresión de una Lyn activa dominante en líneas de células cancerosas de colon indujo quimiorresistencia. (Goldenberg-Furmanov et al., Cancer Res. 64: 1058 - 1066 (2004)).

La quinasa c-Src transmite señales oncogénicas de muchos receptores. Por ejemplo, la sobreexpresión de EGFR o HER₂/neu en tumores conduce a la activación constitutiva de c-Src, que es característica para las células malignas pero está ausente de las células normales. Por otro lado, los ratones deficientes en la expresión de c-Src exhiben un fenotipo osteoporótico, indicando una participación clave de c-Src en la función de los osteoclastos y una posible participación en trastornos relacionados. La tirosina quinasa c-Src (CSK) influencia el potencial metastático de células cancerosas, particularmente cáncer de colon.

c-Kit tiene una homología sustancial con el receptor para PDGF y con el receptor para CSF-1 (c-Fms). Las investigaciones sobre diferentes líneas de células mieloides y eritroides indican una expresión del gen para c-Kit en etapas tempranas de la diferenciación (Andre et al., Oncogene 4 (1989), 1047 - 1049). Ciertos tumores tales como las células de glioblastoma exhiben igualmente una expresión pronunciada del gen para c-Kit gene.

El receptor que contiene el dominio del inserto de quinasa (denominado de ahora en adelante "KDR") [WO 92/14748; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 9026 (1991)]; Biochem. Biophys. Res. Comm., 187: 1579 (1992); WO 94/11499) y tirosina quinasa tipo Fms (denominada de ahora en adelante "Ftl") [Oncogene, 5: 519 (1990); Science, 255: 989 (1992)] pertenece a la familia de la tirosina quinasa tipo receptor. Se ha reportado que VEGF se enlaza específicamente con Flt-1 y con KDR con valores de Kd de 20 pM y 75 pM y que Flt1 y KDR son expresados en células endoteliales vasculares en una forma específica [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7533 (1993); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 8915 (1993)]. Con relación a Flt-1 en diferentes enfermedades, se ha reportado que, en comparación con células endoteliales vasculares en tejidos normales, que la expresión del ARNm para Flt-1 se incrementa en células endoteliales vasculares tumorales de tejidos de glioblastoma humano [Nature, 359: 845 (1992)] y en células endoteliales vasculares tumorales de tejidos cancerosos de los órganos digestivos humanos [Cancer Research, 53: 4727 (1993)]. Adicionalmente, se ha reportado que la expresión del ARNm para Flt-1 se observa por medio de hibridación *in situ* en células endoteliales vasculares de las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide [J. Experimental Medicine, 180: 341 (1994)]. Estudios también sugieren que Flt-1 juega un papel importante en angiogénesis tumoral.

Flt3 es un miembro de la familia del receptor tirosina quinasa tipo III (RTK). Flt3 (tirosina quinasa tipo Fms) es también conocida como Flk-2 (quinasa 2 de hígado fetal). La expresión aberrante del gen para Flt3 ha sido documentada tanto en leucemias de adultos como de niños incluida la leucemia mieloide aguda (AML), AML con mielodisplasia de trilineaje (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), y el síndrome mielodisplásico (MDS). En aproximadamente 25% de AML, las células de leucemia expresan una forma constitutivamente activa de la tirosina quinasa para FLT3 auto-fosforilada (p) sobre la superficie de la célula. La actividad de p-FLT3 confiere la ventaja de crecimiento y supervivencia sobre las células leucémicas. La inhibición de la actividad de la quinasa para p-FLT3 induce apoptosis (muerte celular programada) de las células leucémicas.

La quinasa del tumor de mama (Brk) es una proteína tirosina quinasa soluble sobreexpresada en la mayoría de los cánceres de mama y también en piel normal y en epitelio de intestino, pero no en células epiteliales normales de mama. (Zhang et al., J Biol. Chem. 280: 1982 - 1991 (2005)).

Las Quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina quinasas que consiste de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK juegan un papel importante en la señalización de citoquina. Los sustratos secuencia debajo de la familia de quinasas JAK incluyen al transductor de la señal y al activador de las proteínas de transcripción (STAT). La señalización JAK/STAT ha sido implicada en la mediación de muchas respuestas inmunes anormales tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en neoplasias malignas y hematológicas tales como leucemias y linfomas.

Un factor importante en la angiogénesis tumoral es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). VEGF puede promover y mantener el establecimiento del sistema vascular tumoral, y puede promover también el crecimiento tumoral directamente. VEGF puede inducir la mitogénesis y quimiotaxis de células endoteliales vasculares (VEC) y células tumorales (TC). Casi todos los tipos de TC y VEC tumorales pueden secretar VEGF, pero la expresión de VEGF en el tejido normal es muy baja. En los cuatro receptores para VEGF, KDR es el receptor principal que permite la participación de las funciones del VEGF. KDR es altamente expresado sobre las TC y las VEC tumorales aunque es pobremente expresado sobre los tejidos normales. (Ren et al., World J. Gastroentrol. 8: 596 - 601 (2002)).

Las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK) son miembros de las rutas conservadas de transducción de la señal que activa factores de transcripción, factores de traducción y otras moléculas objetivo en respuesta a una variedad de señales extracelulares. Las MAPK son activadas por fosforilación en un motivo de fosforilación dual que tiene la secuencia Thr-X-Tyr por medio de quinasas proteína quinasa activadas por mitógeno (MKK). En eucariotas superiores, el papel fisiológico de señalización de MAPK ha sido correlacionado con eventos celulares tales como proliferación, oncogénesis, desarrollo y diferenciación. Por lo tanto, la habilidad para regular la traducción de la señal a través de estas rutas (particularmente a través de MKK4 y deMKK6) podría conducir al desarrollo de tratamientos y terapias preventivas para enfermedades humanas asociadas con señalización de MAPK, tal como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y cáncer.

Múltiples formas de MAPK p38 (α , β , γ , δ), cada una codificada por un gen separado, forman parte de una cascada de quinasa involucrada en la respuesta de células a una variedad de estímulos, incluido el estrés osmótico, luz UV y eventos mediados por citoquina. Estas cuatro isoformas de p38 se piensa que regulan diferentes aspectos de señalización intracelular. Su activación hace parte de una cascada de eventos de señalización que conduce a la síntesis y la producción de citoquinas pro-inflamatorias tipo TNF α . P38 actúa por medio de la fosforilación corriente abajo de sustratos que incluyen otras quinasas y factores de transcripción. Se ha demostrado que los agentes que inhiben a la quinasa p38 bloquean la producción de citoquinas, incluyendo pero sin limitarse a TNF α , IL-6, IL-8 e IL-1 β . Se ha demostrado que los monocitos de sangre periférica (PBMC) expresan y secretan citoquinas pro-inflamatorias cuando son estimulados con lipopolisacáridos (LPS) *in vitro*. Los inhibidores de p38 bloquean en forma eficiente este efecto cuando los PBMC son pretratados con tales compuestos antes de la estimulación con LPS. Los inhibidores de p38 son eficaces en modelos animales de enfermedades inflamatorias. Los efectos destructivos de muchas enfermedades son provocados por la sobreproducción de citoquinas pro-inflamatorias. La habilidad de los inhibidores de p38 para regular esta sobreproducción los hace útiles como agentes modificadores de la enfermedad.

Las moléculas que bloquean la función de p38 han demostrado ser efectivas en la inhibición de la reabsorción ósea, inflamación, y otras patologías basadas en inmunidad y en inflamación. De este modo, un inhibidor seguro y efectivo de p38 proveería un medio para tratar enfermedades debilitantes que pueden ser reguladas por medio de una modulación de la señalización como la de p38. Por lo tanto, los compuestos de la invención que inhiben la actividad de p38 son útiles para el tratamiento de inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer, enfermedades autoinmunes, y para el tratamiento de otras enfermedades mediadas por citoquina.

PDGF (Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas) es un factor de crecimiento de ocurrencia común, que juega un papel importante tanto en el crecimiento normal como también en proliferación celular patológica, tal como se observa en carcinogénesis y en enfermedades de las células de músculo liso de vasos sanguíneos, por ejemplo en aterosclerosis y trombosis. Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad del receptor para PDGF (PDGFR), y pueden por lo tanto ser adecuados para el tratamiento de enfermedades tumorales, tales como gliomas, sarcomas, tumores de próstata, y tumores de colon, mama, y ovario.

Los compuestos de la presente invención, pueden ser utilizados no solamente como una sustancia que inhibe tumores, por ejemplo en cáncer de pulmón de células pequeñas, sino también como un agente para tratar trastornos proliferativos no malignos, tales como aterosclerosis, trombosis, psoriasis, escleroderma y fibrosis. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también para la protección de células madre, por ejemplo para combatir el efecto hemotóxico de agentes quimioterapéuticos, tales como 5-fluoruracilo, y en asma. Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados especialmente para el tratamiento de enfermedades, que corresponde a una inhibición del receptor quinasa para PDGF.

Los compuestos de la presente invención pueden exhibir efectos útiles en el tratamiento de trastornos que surgen como resultado de trasplantes, por ejemplo, trasplantes alogénicos, especialmente rechazo de tejidos, tal como bronquiolitis obliterante (OB), es decir un rechazo crónico de trasplantes alogénicos de pulmón. En contraste con los pacientes sin OB, aquellos con OB a menudo muestran una elevada concentración del PDGF en fluidos de lavado broncoalveolar.

Los compuestos de la presente invención pueden también ser efectivos contra enfermedades asociadas con migración de células del músculo liso vascular y proliferación (donde PDGF y PDGFR a menudo también juegan un papel), tal como restenosis y aterosclerosis. Estos efectos y las consecuencias de los mismos para la proliferación o migración de células del músculo liso vascular *in vitro* e *in vivo* pueden ser demostrados por medio de la administración de los compuestos de la presente invención, y también investigando su efecto sobre el engrosamiento de la íntima vascular después de una lesión mecánica *in vivo*.

Las funciones de la proteína quinasa C (PKC) en procesos relevantes para carcinogénesis, metástasis de células tumorales, y apoptosis. PKC α está asociada con diversos tipos de cánceres, y se demostró anteriormente que es sobreexpresada en tres de cuatro líneas de células cancerosas de mama resistentes a anti-estrógenos. (Frankel et al., Breast Cancer Res Treat. 2006 Oct. 24 (ePub)).

Las proteínas quinasas activadas por estrés (SAPK) son una familia de proteína quinasas que representan la penúltima etapa en las rutas de transducción de la señal que resultan en la activación del factor de transcripción de c-Jun y la expresión de genes regulados por c-Jun. En particular, c-Jun está involucrado en la transcripción de genes que codifican proteínas involucradas en la reparación del ADN que se daña debido a insultos genotóxicos. Por lo tanto, los agentes que inhiben la actividad de SAPK en la célula evitan la reparación del ADN y sensibilizan a la célula a los agentes que inducen daño al ADN o inhiben la síntesis de ADN e inducen apoptosis de una célula o que inhiben la proliferación celular.

La región que abarca al locus SNFILK (también conocido como SIK) ha sido vinculada con defectos congénitos del corazón a menudo observado en pacientes con síndrome de Down. Snfl 1k es también expresado en células progenitoras de músculo esquelético del somito que se inicia en 9 - 5 dpc, sugiriendo un papel más general para snf11k en las primeras etapas de crecimiento del músculo y/o de diferenciación. (Genomics 83: 1105 - 15 (2004)).

Syk es una tirosina quinasa que juega un importante papel en la desgranulación de los mastocitos y activación de los eosinófilos. Por lo tanto, la quinasa Syk está implicada en diferentes trastornos alérgicos, en particular asma. Se ha demostrado que Syk se enlaza con la cadena gamma fosforilada del receptor FcεRI a través de los dominios SH2 del terminal N, y es importante para la señalización secuencia abajo.

Se ha demostrado una inhibición del crecimiento y vascularización del tumor, y una disminución en metástasis del pulmón durante infecciones adenovirales o durante inyecciones del dominio extracelular de tie-2 (Tek) en modelos de xenoinjerto de melanoma y de tumor de mama. Lin et al., J. Clin. Invest. 100, 8: 2072 - 2078 (1997) y P. Lin, PNAS 95, 8829 - 8834, (1998). Los inhibidores de Tie2 pueden ser utilizados en situaciones donde tiene lugar neovascularización en forma inapropiada (es decir en retinopatía diabética, inflamación crónica, psoriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debida a degeneración macular, artritis reumatoide, hemangioma del lactante y cánceres).

Se ha reportado que el receptor tirosina quinasas clase III (RTK), que incluye c-FMS, c-KIT, FLT3, el receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRα) y el receptor β (PDGFRβ), están asociados con la patogénesis de un número creciente de tumores malignos. (Blume-Jensen et al., Nature 411: 355 - 565 (2001); Scheijin et al., Oncogene 21: 3314 - 3333 (2002)).

De acuerdo con lo anterior, la presente descripción provee además un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un individuo que requiera de tal tratamiento, el cual comprende la administración a dicho individuo de una cantidad terapéuticamente efectiva (Ver, "Administración y composiciones farmacéuticas", más abajo) de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. For any of the above uses, the required dosage will vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired.

Administración y composiciones farmacéuticas

En general, se administrarán los compuestos de la invención en cantidades terapéuticamente efectivas a través de cualquiera de las formas usuales y aceptables conocidas en el arte, ya sea solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y el estado de salud general del individuo, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente con dosis diarias aproximadamente desde 0,03 hasta 2,5 mg/kg por peso corporal. Una dosis diaria apropiada en mamíferos superiores, por ejemplo humanos, está en el rango aproximadamente de 0,5 mg hasta aproximadamente 100 mg, convenientemente administrada, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas adecuadas de dosificación unitaria para administración oral van aproximadamente desde 1 hasta 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados como composiciones farmacéuticas a través de cualquier ruta convencional, en particular en forma enteral, por ejemplo, en forma oral, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas, o en forma parenteral, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, en forma tópica, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en forma nasal o de supositorios. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable junto con al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable pueden ser fabricadas en una forma convencional por medio de métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de gelatina que contienen al ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de calcio o de magnesio y/o polietilén glicol; para tabletas también c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes. Las

composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios pueden ser preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como preservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Además, pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir solventes farmacológicamente aceptables que pueden ser absorbidos para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que contiene un elemento de soporte, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla el suministro del compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones de matriz transdérmica. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, son preferiblemente soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos en el arte. Ellas pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes reforzadores de la tonicidad, amortiguadores y preservantes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, pueden ocurrir efectos sinérgicos con otras sustancias inmunomoduladoras o antiinflamatorias, por ejemplo cuando se utilizan en combinación con ciclosporina, rapamicina, o ascomicina, o análogos inmunosupresores de los mismos, por ejemplo ciclosporina A (CsA), ciclosporina G, FK-506, rapamicina, o compuestos comparables, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, mofetil micofenolato, 15-desoxiespergualina, anticuerpos inmunosupresores, especialmente anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, tales como CTLA41g. Cuando los compuestos de la invención se administran junto con otras terapias, las dosis de los compuestos co-administrados variarán desde luego dependiendo del tipo de co-droga empleada, de la especificidad del fármaco empleado, de la condición que está siendo tratada y así sucesivamente.

La invención también provee combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit, que contiene a) un primer agente que es un compuesto de la invención como el divulgado aquí, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un co-agente. El kit puede contener las instrucciones para su administración.

Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares como se utilizan aquí pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente en particular, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

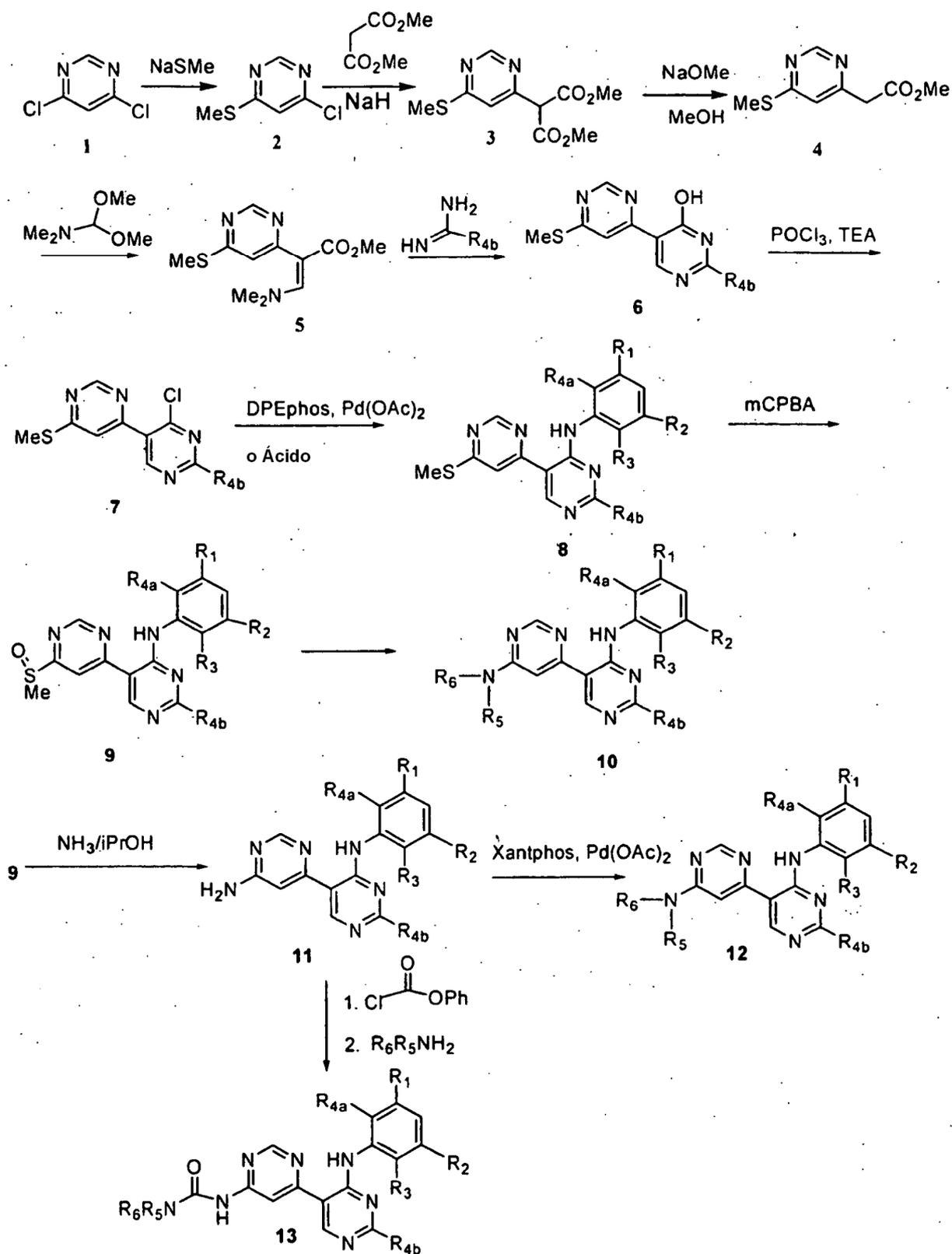
El término "combinación farmacéutica" como se lo utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de Fórmula I y un co-agente, son ambos administrados a un paciente de manera simultánea en la forma de una entidad o dosis única. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de Fórmula I y un co-agente, son ambos administrados a un paciente como entidades separadas ya sea en forma simultánea, al mismo tiempo o secuencialmente con límites de tiempo no específicos, en donde tal administración provee niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en el organismo del paciente. Esto último aplica también para una terapia tipo coctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

Procesos para elaboración de compuestos de la invención

La presente invención también incluye procesos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos son deseados en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar los grupos de protección convencionales, y su introducción y su remoción pueden ser realizados, de acuerdo con prácticas estándar, por ejemplo, ver T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Los compuestos de Fórmula I en donde Y es CH y Z es N pueden ser preparados procediendo como en el siguiente Esquema de Reacción 1:

Esquema de Reacción I



en el cual R_1 , R_2 , R_3 , R_{4a} , R_{4b} , R_5 y R_6 son como se define en el Resumen de la invención o en las modalidades preferidas.

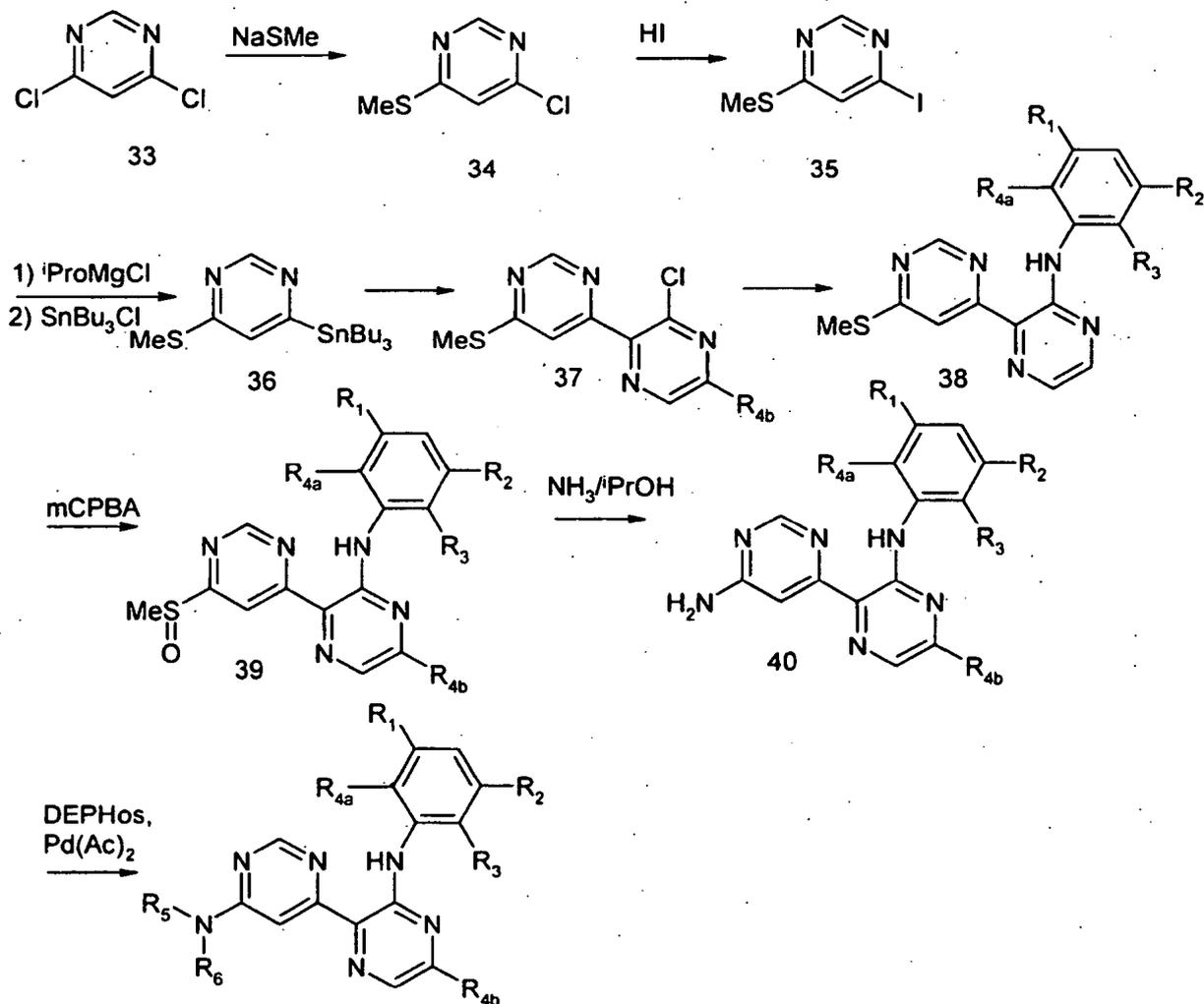
5 Un compuesto de Fórmula 2 puede ser preparado por medio de la reacción de un compuesto de fórmula I con NaSMe en presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, THF). Un compuesto de fórmula 3 puede ser preparado por reacción de un compuesto de fórmula 2 y dimetil malonato en presencia de un solvente (por ejemplo, DMSO, DMF y similares) utilizando una base apropiada (por ejemplo, hidruro de sodio (NaH)).

10 Un compuesto de fórmula 4 puede ser preparado por descarboxilación de un compuesto de fórmula 3 con una cantidad catalítica de base (por ejemplo, NaOMe) en un solvente adecuado (por ejemplo, MeOH) y puede tomar hasta 4 horas para completarse. Los compuestos de fórmula 4 pueden ser convertidos para producir compuestos de fórmula 5 con un reactivo adecuado de formación de enamina (por ejemplo, N,N-dimetilformamida dimetil acetal) y puede tomar hasta 24 horas para completarse. La reacción de la enamina resultante 5 con una amidina apropiada produce un compuesto de fórmula 6. Los compuestos de fórmula 7 pueden ser preparados por medio de la reacción de compuestos de fórmula 6 con un reactivo de cloración adecuado (por ejemplo, POCl_3 o similar) en presencia de base (por ejemplo, trietil amina). La reacción puede efectuarse en un solvente apropiado (por ejemplo, CH_3CN) y requiere hasta 24 horas para completarse. Los compuestos de fórmula 8 pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula 7 con una anilina apropiada (por ejemplo, 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina) por dos métodos. Para la anilina estérica y menos reactiva, la reacción procede en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, una sal de Pd (II), o similar), un ligando adecuado (por ejemplo, DPEphos, o similar) y un solvente adecuado (por ejemplo, 1,4-dioxano, o similar), en un rango de temperatura de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 150°C y puede tomar aproximadamente hasta 20 horas para completarse. Para condensaciones de fórmula 7 con más reactivo o menos anilinas impedidas, estas se llevan a cabo con o sin ácido (por ejemplo, TsOH, HOAc, HCl, o similar) en un solvente adecuado (por ejemplo, alcohol, DMSO, DMF, o similar). Los compuestos de fórmula 8 pueden ser oxidados adicionalmente para producir compuestos de fórmula 9 con un agente oxidante adecuado (por ejemplo, ácido *m*-cloroperoxibenzóico (mCPBA), o similar) y puede tomar hasta 6 horas para completarse. Los compuestos de fórmula 10 pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula 9 con una amina o anilina apropiada. La reacción se lleva a cabo en un rango de temperatura de 100 - 150°C y puede tomar hasta 10 horas para completarse. Las condiciones de la reacción para el desplazamiento de la alquil amina involucra el calentamiento de un compuesto de fórmula 9 con 5 - 10 equivalentes de amina en un solvente adecuado (por ejemplo DMSO, DMF, o similar). Los compuestos de fórmula 11 pueden ser preparados por medio de aminación de compuestos de fórmula 9 con NH_3 en un solvente apropiado (por ejemplo, isopropanol o similar) en un rango de temperatura de 100 - 150°C y puede tomar hasta 20 horas para completarse. Los compuestos de fórmula 12 pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula 11 con un bromuro apropiado (por ejemplo, 4-(6-bromopiridi-3-ilmetil)-morfolina). La reacción procede en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, una sal de Pd (II), o similar), un ligando adecuado (por ejemplo, DPEphos, Xantphos o similar) y un solvente adecuado (por ejemplo, 1,4-dioxano, o similar), en un rango de temperatura de aproximadamente 80 hasta aproximadamente 150°C y puede tomar aproximadamente hasta 20 horas para completarse.

40 Un compuesto de Fórmula 13 puede ser sintetizado por reacción de un compuesto de fórmula 11 en presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, THF, y similares), un intermediario químico reactivo adecuado (por ejemplo, fenil cloroformato, y similares) y una base adecuada (por ejemplo, piridina, y similares). La reacción procede en un rango de temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 40°C y puede tomar hasta aproximadamente 2 horas para completarse. El carbamato resultante reacciona adicionalmente con una amina apropiada (por ejemplo, 4-(2-aminoetil)morfolina), que procede en un rango de temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 40°C y toma aproximadamente hasta 24 horas para completarse.

45 Los compuestos de Fórmula I en donde Z es CH y Y es N pueden ser preparados procediendo de acuerdo al siguiente Esquema de reacción II:

Esquema II:



5 en el cual $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_{4a}, \text{R}_{4b}$ y R_6 son como se define en el Resumen de la invención o para las modalidades preferidas de compuestos de la fórmula I.

10 La reacción del compuesto 33 al compuesto 34 puede ser preparada como se describió para los compuestos 1 y 2 en el Esquema I. Un compuesto de la fórmula 35 puede ser preparado en presencia de ácido yodhídrico (o un precursor apropiado) en un solvente apropiado, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, a temperaturas apropiadas, por ejemplo de 0 a 40 °C. El compuesto de la fórmula 35 puede ser convertido luego en el

15 compuesto 36 en presencia de un reactivo de Grignard, por ejemplo un complejo isopropilo - MgCl , seguido por un reactivo apropiado para la introducción de un sustituyente de Sn trialquilado, por ejemplo un halogenuro de estaño trialquilado, por ejemplo SnBu_3Cl , por ejemplo en un solvente apropiado, tal como THF, con las reacciones preferiblemente teniendo lugar a bajas temperaturas, por ejemplo desde -90 hasta 0 °C. El compuesto de la fórmula 36 puede ser luego convertido a un compuesto de la fórmula 37 bajo las condiciones del acoplamiento de Stille con un catalizador apropiado, por ejemplo con trifenilfosfina en presencia de acetato de paladio(II), en un solvente apropiado, por ejemplo un éter, tal como dioxano, por ejemplo a temperaturas elevadas en el rango de 50 a 140 °C. El compuesto de la fórmula 38 puede ser obtenido por medio del acoplamiento de un compuesto de la fórmula 37 con una anilina que porta los sustituyentes $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ y R_{4b} en las posiciones derivables de la fórmula I bajo condiciones análogas a aquellas mencionadas más arriba para la conversión del compuesto 7 en el compuesto 8.

20 Un compuesto de la fórmula 39 puede ser obtenido a partir de un compuesto de la fórmula 38 por medio de oxidación análoga a aquella descrita más arriba para la oxidación del compuesto 8. Un compuesto de la fórmula 39 puede ser convertido por medio de la reacción con una amina complementaria o anilina $\text{R}_5\text{R}_6\text{NH}$ directamente en un compuesto de la fórmula 41, por ejemplo como se describe más arriba para la conversión del compuesto 9 a 10, o

primero con amoniaco en un solvente apropiado, por ejemplo un alcohol, tal como propanol, en un compuesto amino de la fórmula 40, por ejemplo bajo condiciones como las descritas más arriba para la conversión del compuesto 11 a 12, o por medio de acilación como se describió más arriba para la conversión del compuesto 11 en el compuesto 13.

- 5 Los compuestos de la fórmula I pueden, si no se describe otra cosa, ser obtenidos también en analogía con los métodos descritos en los Ejemplos, así como los materiales de partida. Los materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles, pueden ser obtenidos de acuerdo con los métodos conocidos en el arte y/o pueden ser obtenidos por, o en analogía con los métodos descritos en los ejemplos.

Ejemplos detallados de la síntesis de un compuesto de Fórmula I pueden ser encontrados en los Ejemplos, más abajo.

- 10 Procesos adicionales para la elaboración de los compuestos de la invención

- 15 Un compuesto de la invención puede ser preparado como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable por medio de la reacción de la forma de la base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención puede ser preparada por medio de la reacción de la forma del ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable.

Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de la invención pueden ser preparadas utilizando sales de los materiales o intermediarios de partida.

- 20 Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención pueden ser preparadas a partir de la correspondiente forma de la sal de adición ácida o de la sal de adición básica, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en la forma de una sal de adición ácida puede ser convertido a la correspondiente base libre por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en la forma de una sal de adición básica puede ser convertido al correspondiente ácido libre por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

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

- 30 Los derivados de profármacos de los compuestos de la invención pueden ser preparados por medio de métodos conocidos por aquellos ordinariamente capacitados en el arte (por ejemplo, para detalles adicionales ver Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados pueden ser preparados por medio de la reacción de un compuesto de la invención que no ha sido sometido a un proceso de derivación con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, clorhidrato de 1,1-aciloxialquilcarbano, para-nitrofenil carbonato, o similares).

- 35 Los derivados protegidos de los compuestos de la invención pueden ser elaborados por medios conocidos por aquellos ordinariamente capacitados en el arte. Una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos de protección y su remoción puede ser encontrada en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

- 40 Los compuestos de la presente invención pueden ser convenientemente preparados, o formados durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Hidratos de compuestos de la presente invención pueden ser preparados convenientemente por medio de recristalización a partir de una mezcla de solvente acuoso/orgánico, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

- 45 Los compuestos de la invención pueden ser preparados como sus estereoisómeros individuales por reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activa para formar un par de compuestos diastereoisómeros, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de enantiómeros puede ser llevada a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden ser fácilmente separados aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros pueden ser separados por cromatografía, o preferiblemente, por medio de técnicas de separación/resolución con base en las diferencias en solubilidad. El enantiómero ópticamente puro es luego recuperado, junto con el agente de resolución, por cualquier medio que no conduzca a racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de los estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica

puede ser encontrada en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de Fórmula I pueden ser elaborados por medio de un proceso, que involucra:

- (a) a aquel del esquema de reacción I; y
- 5 (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) opcionalmente convertir una sal de un compuesto de la invención en una forma no salina;
- (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) opcionalmente convertir un N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;
- 10 (f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (g) opcionalmente convertir un compuesto de la invención no sometido a derivación en un derivado de un profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- 15 (h) opcionalmente convertir un derivado de un profármaco de un compuesto de la invención en su forma no sometida a derivación.

En la medida en que la producción de los materiales de partida no sea particularmente descrita, los compuestos son conocidos o pueden ser preparados en forma análoga a los métodos o como se describe en los Ejemplos que se presentan a continuación.

- 20 Alguien capacitado en el arte se dará cuenta que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que pueden utilizarse en forma similar otros métodos bien conocidos.

Ejemplos

La presente invención es ejemplificada, pero no se limita a, los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención.

- 25 En los ejemplos, así como en el resto de la descripción, se utilizan las siguientes abreviaturas:

Bu	butilo
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
30 DPEphos	
Et	etilo
mCPBA	ácido meta-cloroperbenzóico
Me	metilo
Ph	fenilo
35 Pr	propilo
ipr	isopropilo

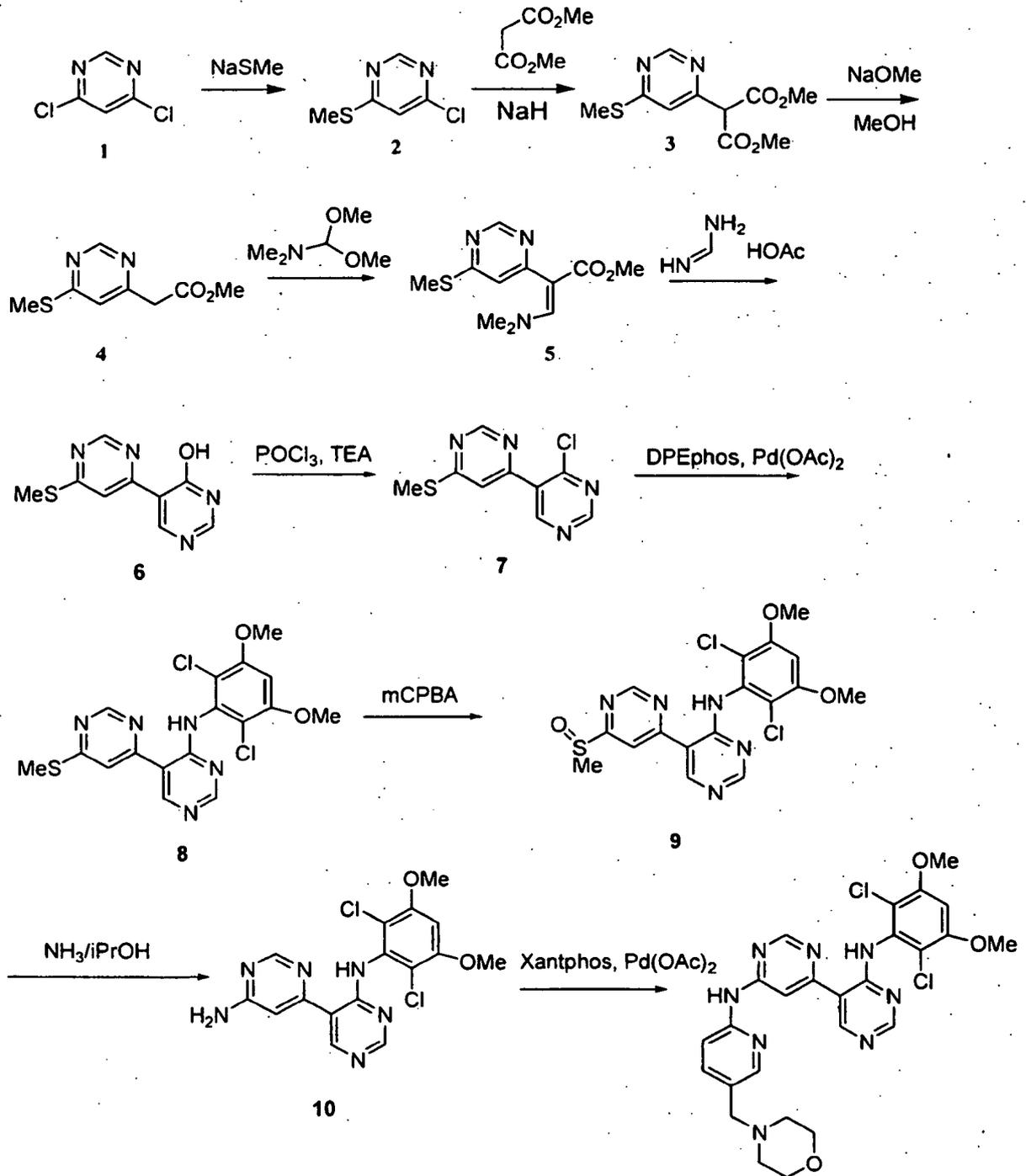
iPrOH isopropanol
TEA trietilamina
THF tetrahidrofurano

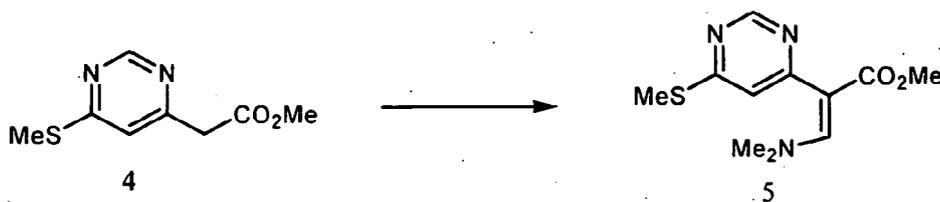
Xantphos

5 **Ejemplo 1**

Síntesis de N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-morfolin-4-ilmetilpiridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina

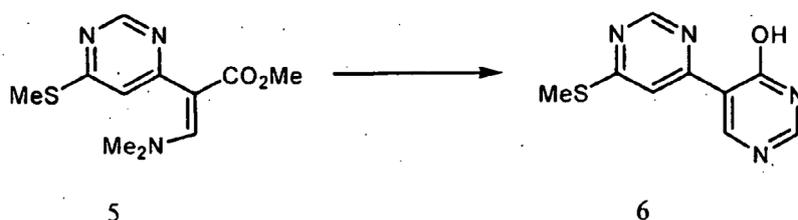
Esquema 1





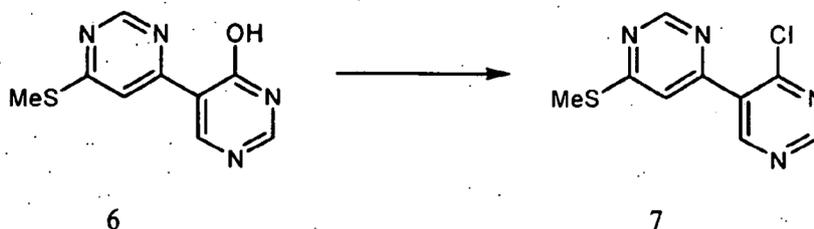
Se calienta una mezcla de éster metílico del ácido (6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-acético **4** (4.83 g, 24 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (35 mL, 263 mmol.) a 110°C, durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentra y utiliza para la siguiente reacción sin purificación adicional.

5



Se calienta una mezcla del compuesto crudo **5** (1.36 g) y acetato de formamida (2.79 g, 26.8 mmol, 5.0 eq.) en 2-metoxietanol (20 ml) a 110°C en un tubo sellado durante 24 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentra y se filtra y lava el sólido con agua, y se lo seca para producir 6-metilsulfanil-[4,5']bipirimidinil-4'-ol como un sólido de color marrón. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).

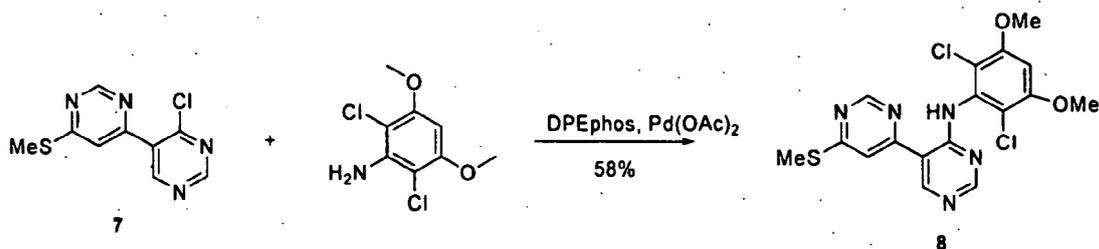
10



Se añade POCl₃ (1.51 mL, 16.2 mmol, 3.0 eq.) lentamente a una suspensión de 6-metilsulfanil-[4,5']bipirimidinil-4'-ol **6** (1.20 g, 5.44 mmol) y trietil amina (0.76 mL, 5.44 mmol, 1.0 eq.) en acetonitrilo (30 ml). Después de calentar a 85°C durante 2 horas, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vierte en hielo - agua, se neutraliza por medio de una solución saturada de NaHCO₃, y luego se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto crudo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice con acetato de etilo en hexanos desde 0% hasta 40% para producir 4'-cloro-6-metilsulfanil-[4,5']bipirimidinilo como un sólido de color blanco. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 1H), 9.12 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 9.07 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 2.62 (s, 3H).

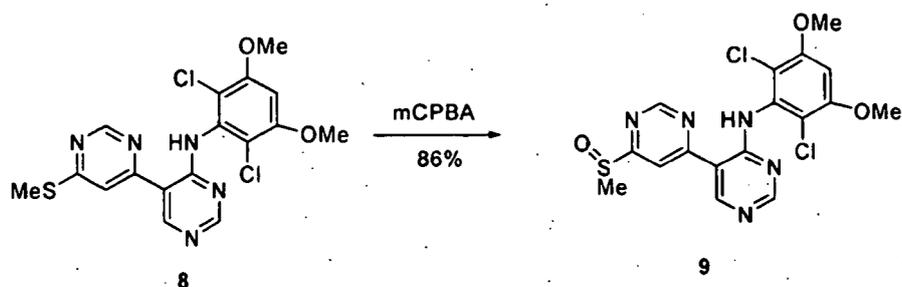
15

20

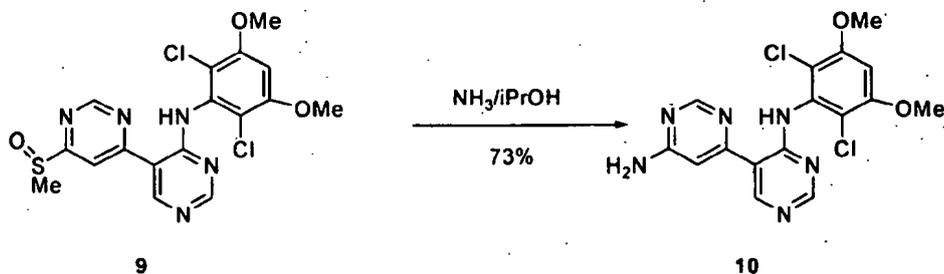


Se desgasifica una suspensión de cloropirimidopirimidina **7** (10.00g, 41.9 mmol), 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina (10.70 g, 48.2 mmol), DPEphos (4.52g, 8.39 mmol), acetato de paladio (II) (940 mg, 4.19 mmol) y carbonato de cesio

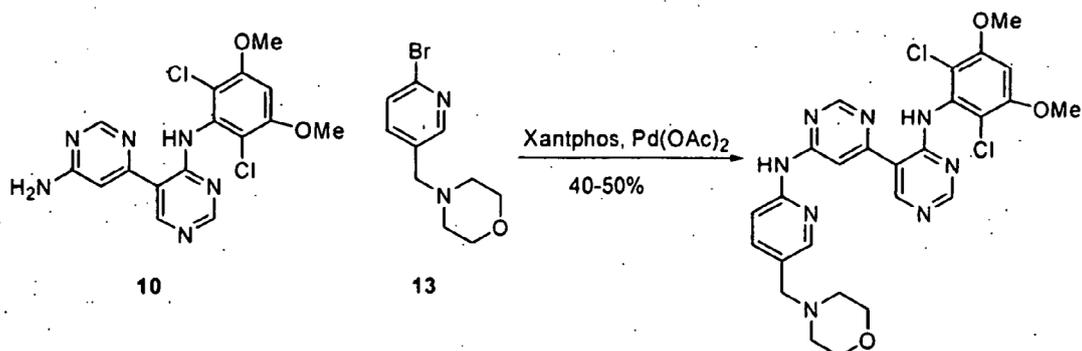
- (27.36, 84.0 mmol) en dioxano (150 mL), se sella en un tubo a presión. Después de agitar a 150°C durante 1.5 horas, se enfría y detiene la mezcla de reacción con solución de la sal sódica del ácido dietilditiocarbámico al 5% (200 mL) y agua (100 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos se recolecta por filtración un sólido de color marrón y se lava con agua. Se tritura el producto crudo agitando/filtrando sucesivamente en metanol caliente o frío (3 x 100 mL) para remover el exceso de anilina, y en CH₂Cl₂ (100 mL) para remover el ligando. Se obtiene el producto como un sólido de color marrón. Se puede obtener más producto por medio de purificación cromatográfica adicional de filtrados de la trituración. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 11.22 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 2.64 (s, 3H); MS m/z 424.0 (M+1).



- 10 A una suspensión del sulfuro **8** (3.346 g, 7.88 mmol) en CH₂Cl₂ (250 mL) se le añade mCPBA (1.766g, 7.88 mmol) en porciones durante 3 minutos a 0 °C. Después de la agitación a 0°C durante 1.5 horas, se añade mCPBA adicional (0.34g, 1.5 mmol) y se agita durante 3.5 horas adicionales. Se añade más mCPBA (0.17g, 0.76 mmol) y se agita durante otra hora. Se detiene luego la reacción con Na₂S₂O₃ al 5% (60 mL) y NaHCO₃ saturado (40 mL). Se separa y extrae la fase acuosa con EtOAc (2 x 100 mL). Se lavan los compuestos orgánicos con salmuera (40 mL), se seca sobre MgSO₄, y evapora para producir un sólido de color amarillo. Se agita el sólido en EtOAc (aproximadamente 30 mL) durante 30 minutos y se lo recoge por filtración: MS m/z 440.0 (M+1).

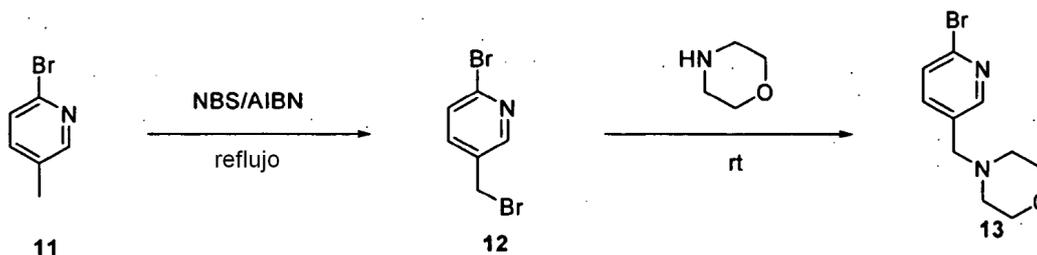


- 20 Se suspende el sulfóxido **9** (3.01g, 7.27 mmol) en solución de amoníaco/2-propanol (2 M, 30 mL) en un tubo sellado. Después de agitar a 100°C durante la noche, se enfría la reacción a temperatura ambiente. Se recoge el sólido de color marrón claro por medio de filtración, se lava con éter, y se seca. Se agita el crudo en EtOAc (30 mL) durante 30 minutos y se filtra para producir un sólido de color marrón claro: RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.96 (s, 6H); MS m/z 393.1 (M+1).



Se desgasifica una suspensión de aminopirimidopirimidina **10** (2.50 g, 6.36 mmol), 4-(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-morfolina **13** (2.45g, 9.54 mmol), Xantphos (736 mg, 1.27 mmol), acetato de paladio (II) (142 mg, 0.64 mmol) y carbonato de cesio (4.14, 12.72 mmol) en dioxano (30 mL), sellada en un tubo a presión. Después de agitar a 150°C durante 1.5 horas, se enfría la reacción y se detiene con una solución de sal sódica del ácido dietilditiocarbámico (30 mL) y agua (30 mL). Se recoge un sólido de color marrón por filtración, se lava con agua y se seca. Se tritura el producto crudo por medio de agitación/filtración sucesivamente en éter (300 mL) y CH₂Cl₂. Se recoge un sólido de color marrón claro y se remueve el color marrón por medio de purificación con cromatografía instantánea (SiO₂, NH₃ al 1% en CH₃OH/EtOAc desde 0 hasta 10%) para producir un polvo de color blanco: RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 11.30 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.59 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.37 (s, 4H); MS m/z 569.1 (M+1).

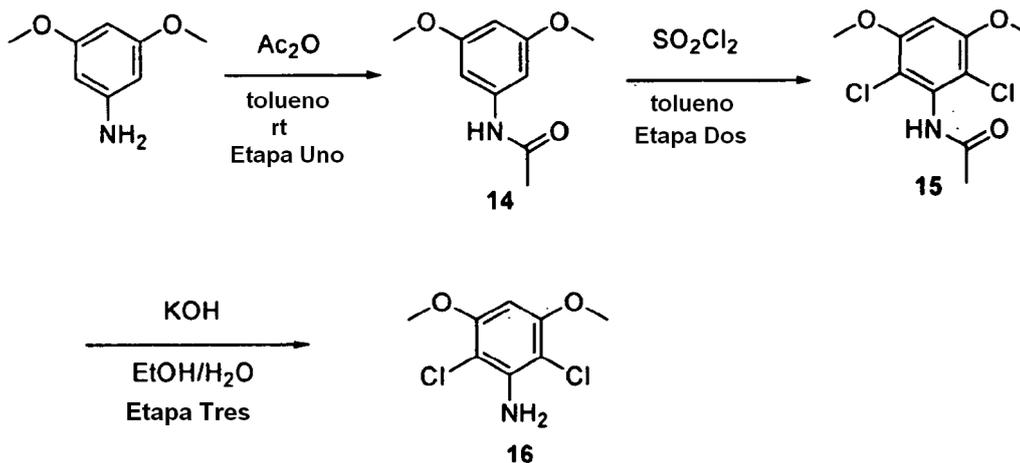
Esquema 2



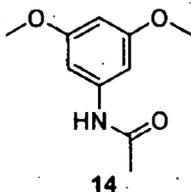
A una suspensión de 2-bromo-5-metil-piridina **11** (5.00 g, 29 mmol) y NBS (5.162 g, 29 mmol) en CCl₄ (40 mL) se le añade AIBN (0.477 g, 2.9 mmol). Se agita la reacción a 75°C durante 5 horas y se filtra. Se lava la torta del filtrado con CCl₄, y se evapora el filtrado para producir un residuo de color amarillo claro.

Se disuelve el crudo en THF anhidro (40 mL). Se añade DIEA (5.03 mL, 29 mmol), seguido por la adición de morfolina (3.0 mL, 34.3 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se reparte la reacción entre NaHCO₃ saturado (30 mL) y EtOAc (100 mL) y se separa. Se lava EtOAc con salmuera (30 mL), se seca y evapora. Se purifica el crudo por medio de cromatografía instantánea en columna (SiO₂, NH₃ al 1% en CH₃OH/CH₂Cl₂ desde 0 hasta 10%) para producir un sólido de color tostado claro: RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.35 (t, J = 4.4 Hz, 4H); MS m/z 257.1 (M+1).

Esquema 3

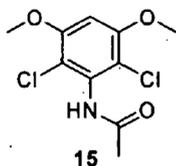


25 N-(3,5-Dimetoxi-fenil)-acetamida (1)



5 A una solución de 3,5-dimetoxi-fenilamina (22.0 g, 143.6 mmol) en tolueno (100 mL), se le añade lentamente Ac₂O (14 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar 30 minutos, se añade hexano (50 mL) con agitación a temperatura ambiente. Se filtra y se lava el sólido resultante con hexano (50 mL) para ofrecer el producto diseñado como un sólido de color blanco **14**.

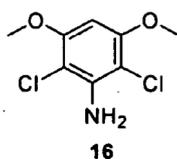
N-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida



10 A una suspensión de N-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida **14** (10.0 g, 51.22 mmol) en MeCN (150 mL), enfriada a 0 °C, se le añade lentamente cloruro de sulfurilo (8.23 mL, 101.53 mmol). Después de agitación durante 30 minutos, se calienta la solución a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Después de remover el solvente (MeCN) al vacío, se añaden NaHCO₃ (Sat., 200 mL) y acetato de etilo (250 mL) y se agita durante 30 minutos. Se obtiene un sólido blanco por medio de filtración de la mezcla anterior, se lava con agua y se seca para producir el producto **15**: (R_f = 0.3: hexano/acetato de etilo, 1:1): MS *m/z* 264.00 (M + 1). Los tres subproductos restantes permanecen en la fase de solución.

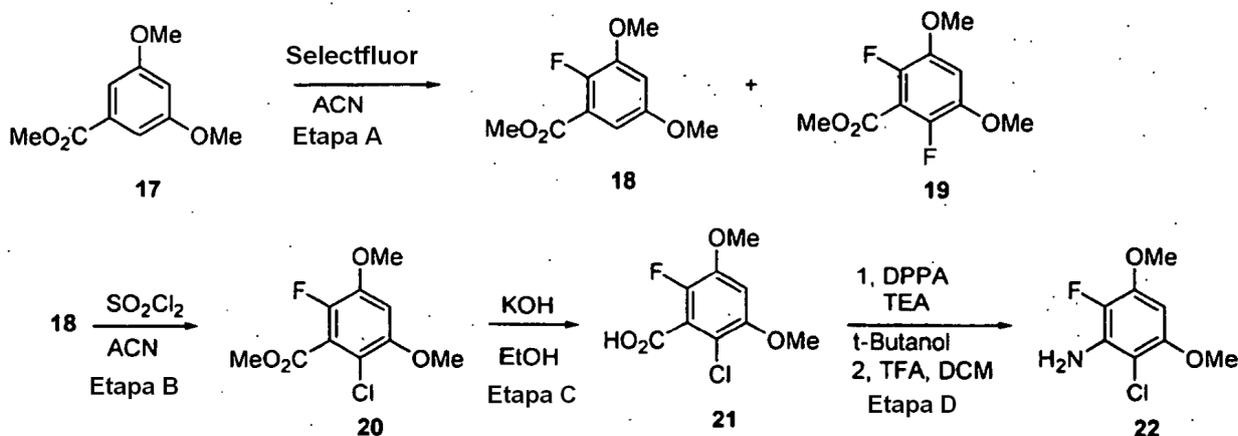
15

2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamina (16)



20 A una suspensión de N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida **15** (6.50 g, 24.61 mmol) en mezcla de EtOH (80 mL) y agua (30 mL), se le añade KOH (20 g) y se agita 2 días a 80 °C. Después de remover el solvente (EtOH) al vacío, se añaden ~15 mL de agua, se recoge un sólido de color blanco por filtración y se lava con agua, se seca para producir el producto final **16**: RMN ¹H 600 MHz (CDCl₃) δ 6.03 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.88 (s, 6H); MS *m/z* 222.00 (M+1).

Esquema 4



Preparación de cloro-6-flúor-3,5-dimetoxi-fenilamina **22**:

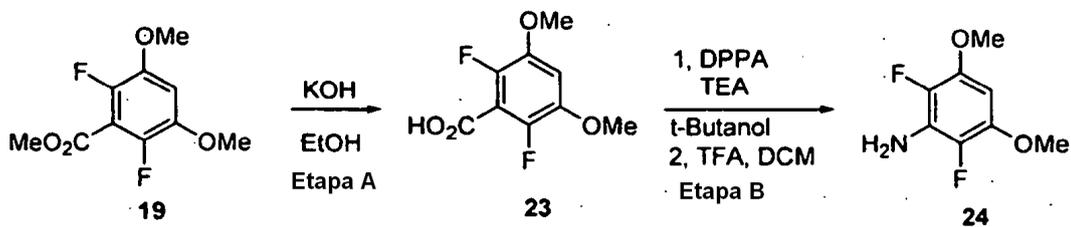
Etapa A: Se enfría una solución de metil-3,5-dimetoxi benzoato **17** (27.6 g, 0.14 mol) en 70 mL de acetonitrilo a 0°C. Bajo atmósfera de nitrógeno se añade una suspensión de Selectfluor (75.0 g, 0.21 mol) en 1.3 L de acetonitrilo manteniendo la temperatura cerca de los 0°C. Se calienta la reacción a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se evapora el solvente y se añaden 200 mL de solución saturada de carbonato de sodio. Se extrae con EtOAc tres veces. Se lava la capa orgánica con salmuera, se seca con MgSO_4 y se concentra. Se separa la mezcla cruda por medio de cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano hasta hexano/éter (30/1; 10/1; 7/1; 4/1) para obtener éster metílico del ácido 2-flúor-3,5-dimetoxi-benzóico (**18**); RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 6.91 - 6.89 (m, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); MS m/z 215.0 (M + 1) y éster metílico del ácido 2,6-difluoro-3,5-dimetoxibenzóico (**19**); RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 6.73 (t, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 6H); MS m/z 233.0 (M + 1).

Etapa B: Se enfría una solución del éster metílico del ácido 2-fluor-3,5-dimetoxi-benzóico (8.3 g, 38.7 mmol) en 330 mL de acetonitrilo a 0°C. Bajo atmósfera de nitrógeno se añade gota a gota SO_2Cl_2 (5.2 g, 38.7 mmol). Se calienta lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se completa la reacción. Se detiene la reacción con bicarbonato de sodio saturado, y se extrae con EtOAc tres veces. Se lava la capa orgánica con salmuera, se seca con MgSO_4 y se concentra. Se separa la mezcla cruda por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano/éter (20:1 a 10:1 y 5: 1) para obtener éster metílico del ácido 2-cloro-6-fluor-3,5-dimetoxi-benzóico (**20**); RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 6.64 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); MS m/z 249.0 (M + 1).

Etapa C: Se somete a reflujo una suspensión del éster metílico del ácido 2-cloro-6-fluor-3,5-dimetoxi-benzóico (7.9 g, 31.9 mmol) e hidróxido de sodio (3.2 g, 79.6 mmol) en 96 mL de etanol anhidro durante 24 horas. Se concentra el etanol al vacío y se disuelve el residuo sólido en agua y se extrae dos veces con éter. Se acidifica la capa acuosa con HCl concentrado y se filtra un precipitado de color blanco, se lava con agua fría y se seca al vacío para producir ácido 2-cloro-6-fluor-3,5-dimetoxibenzóico (**21**); RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 6.61 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); MS m/z 235.0 (M + 1).

Etapa D: Se agita durante 5 minutos una suspensión del ácido 2-cloro-6-fluor-3,5-dimetoxi-benzóico (2.5 g, 10.7 mmol) y trietil amina (1.29 g, 12.8 mmol) en 60 mL de tert-butanol. Se le añade a la mezcla de reacción difenil fosforil azida (3.52 g, 12.8 mmol). Se calienta la reacción hasta 82°C y se la mantiene a esta temperatura durante la noche. Se concentra la solución de la reacción al vacío y se disuelve el residuo en CH_2Cl_2 (25 mL). Se añade TFA (5 mL) a la solución anterior a 0°C y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se remueve el solvente al vacío. Luego, se añade acetato de etilo (40 mL) y se lava la solución resultante dos veces con solución saturada de carbonato de potasio, se seca, se filtra y se evapora. Se purifica el producto crudo por medio de cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de hexano hasta hexano/éter (100 hasta 65/35) para ofrecer el producto como un sólido **22**. RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 6.03 (d, 1H), 4.15 (bs, 2H); 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); MS m/z 206.0 (M + 1).

Esquema 5



Preparación de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilamina **24**:

- 5 **Etapa A:** Se obtiene el compuesto **19** (1.35 g, 5.82 mmol) como un material de partida, utilizando el mismo procedimiento de la **Etapa C (Esquema 4)**, ácido 2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-benzóico (**23**) (1.21g, 95.3%) como un sólido.

Etapa B: Se obtiene el compuesto **23** (0.6 g, 2.75 mmol) como material de partida, utilizando el mismo procedimiento de la **Etapa D (Esquema 4)**, 2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilamina (**24**) como un sólido.

neutraliza con NaHCO_3 saturado para producir (2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenil)-(6-metilsulfanil-[4,5']bipirimidinil-4'-yl)-amina **30** como un producto puro.

Etapa F: Se somete al compuesto **30** (0.8 g, 1.98 mmol) a la misma reacción que en el **Esquema 1** para el compuesto **8** para producir (2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenil)-(6-metanosulfanil-[4,5']bipirimidinil-4'-il)-amina **31**.

5 **Etapa G:** Se somete al compuesto **31** (0.6g, 1.43 mmol) a la misma reacción que en el **Esquema 1** para el compuesto **9** para producir $\text{N}4'$ -(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenil)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina **32**.

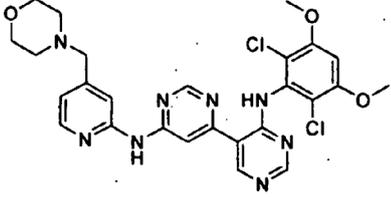
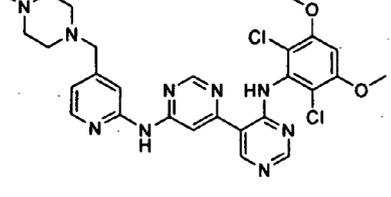
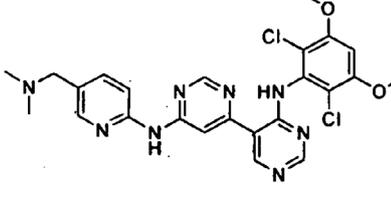
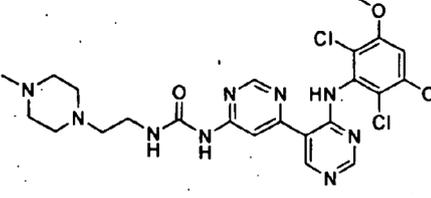
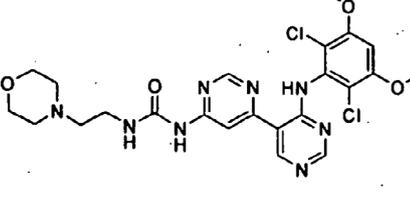
Etapa H: Se somete al compuesto **32** a la misma reacción que en el **Esquema 1** para el compuesto **10** para producir $\text{N}4'$ -(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenil) - $\text{N}6$ - (5- morfolin-4- ilmetil- piridin-2-il) - [4,5'] bipirimidinil - 6,4'- diamina como producto final.

10 Por medio de la repetición de los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, utilizando los materiales de partida adecuados, se obtienen los siguientes compuestos of Fórmula I, como se define en la Tabla 1.

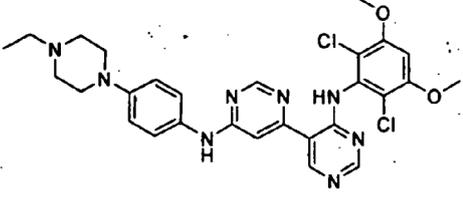
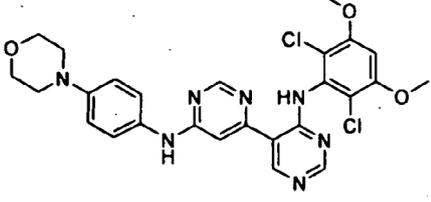
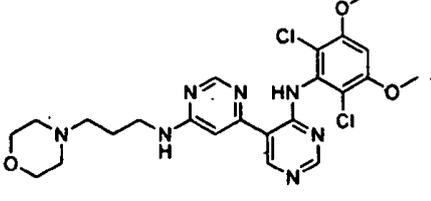
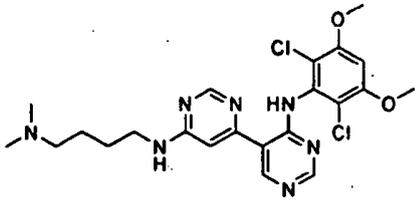
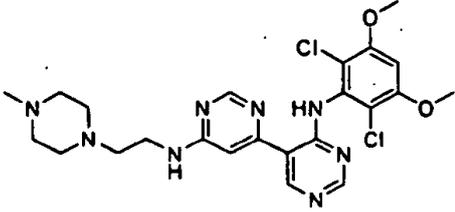
Tabla 1

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ^1H 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) y/o MS (m/z)
1		MS m/z 393.1 (M+1)
2		MS m/z 553.2 (M+1)
3		MS m/z 582.2 (M+1)
4		MS m/z 569.2 (M+1)

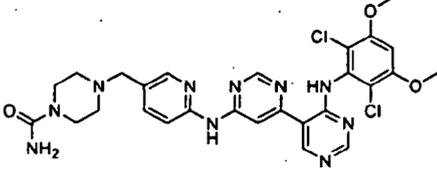
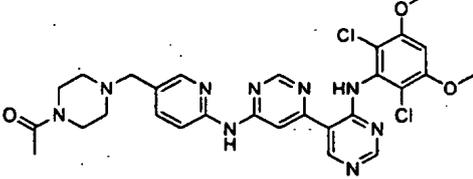
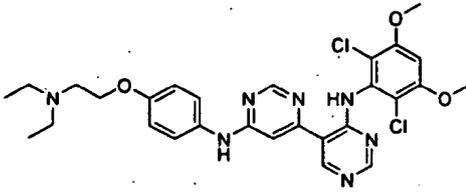
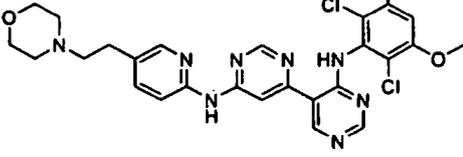
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
5		MS m/z 569.0 (M+1)
6		MS m/z 582.2 (M+1)
7		MS m/z 527.2 (M+1)
8		MS m/z 562.0 (M+1)
9		MS m/z 548.9 (M+1)

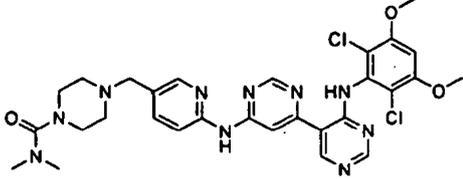
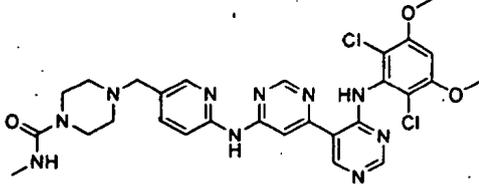
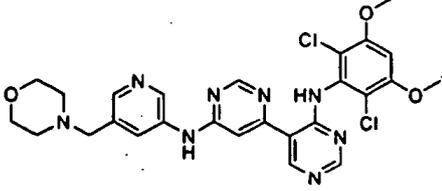
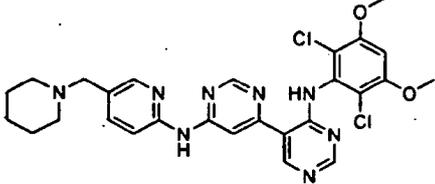
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
10		MS m/z 581.0 (M+1)
11		MS m/z 554.1 (M+1)
12		MS m/z 520.2(M + 1)
13		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ8.88 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.89(s, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.56 (bs, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.85 - 1.72 (m, 4H); MS m/z 492.1(M+1)
14		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ8.90 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.72 (bs, 2H), 2.88 (s,3H), 3.55-2.64 (m, 10H); MS m/z 519.2 (M + 1)

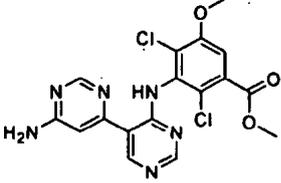
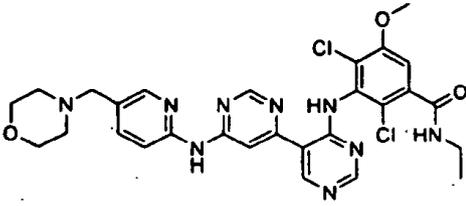
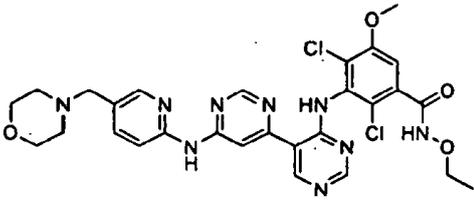
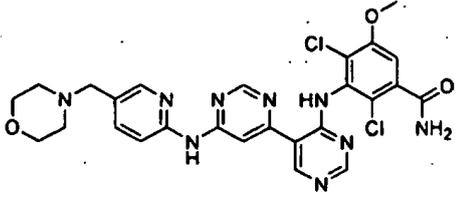
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o MS (<i>m/z</i>)
15		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.98 (s, 6H), 4.29 - 2.96 (m, 8H); MS <i>m/z</i> 611.2 (M+1)
16		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (s, 6H), 4.08 - 3.61 (m, H), 3.45 - 3.19 (m, 4H), 2.15 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 610.2 (M + 1)
17		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.37 (t, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.63 (t, 2H), 3.38 (q, 4H), 1.38 (t, 6H); MS <i>m/z</i> 584.1(M+1)
18		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.09 (bs, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.80 (bs, 2H), 3.58 (bs, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.24 (bs, 2H), 3.14 (t, 2H); MS <i>m/z</i> 583.1(M + 1)

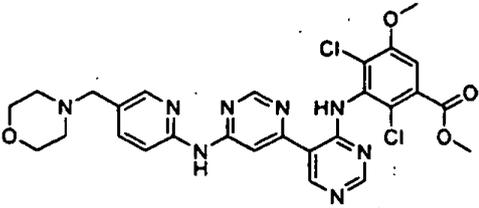
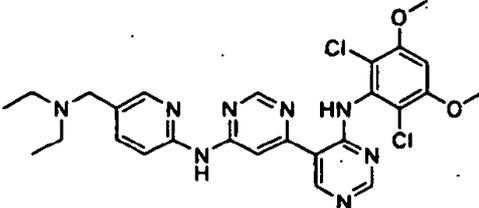
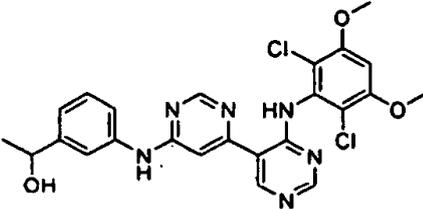
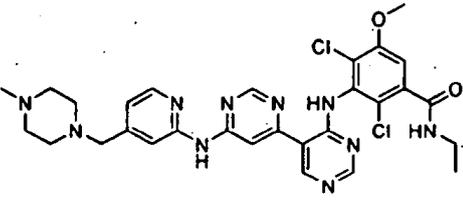
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
19		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 6.90 (s, es), 4.40 (s, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.92 - 3.33 (m, 8H), 2.89 (s, 6H); MS <i>m/z</i> 639.1 (M+1).
20		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.93-3.09 (m, 8H), 2.73 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 625.1 (M+1).
21		RMN ¹ H 400 MHz δ (CD ₃ OD) 9.81 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.00 (s, 6H), 4.14 - 3.87 (m, 4H), 3.52 - 3.16 (m, 4H); MS <i>m/z</i> 569.1 (M + 1).
22		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 9.04 (bs, 1H), 8.92(s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.03 -1.42 (m, 6H); MS <i>m/z</i> 567.2 (M+1)

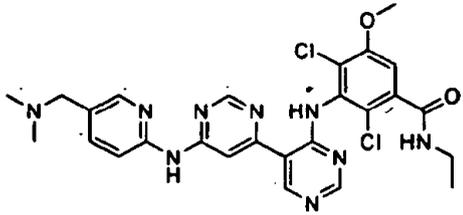
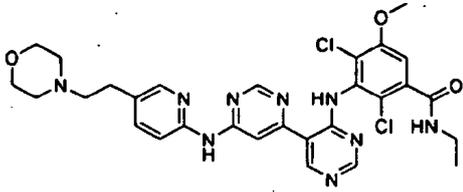
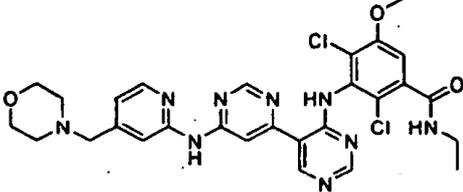
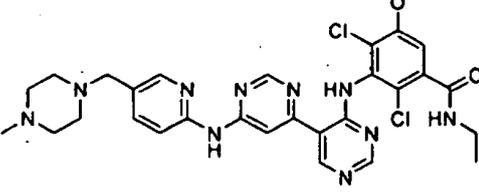
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
23		MS <i>m/z</i> 421.0 (M + 1).
24		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 9.03(s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.26 - 3.60 (m, 4H), 3.53-3.16 (m, 6H), 1.25 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 610.2 (M+1).
25		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.18 - 3.49 (m, 4H), 3.48 - 2.99 (m, 4H), 1.23 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 626.2 (M + 1),
26		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.7.6 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.18 - 3.50 (m, 4H), 3.50 - 3.00 (m, 4H); MS <i>m/z</i> 582.2 (M + 1).

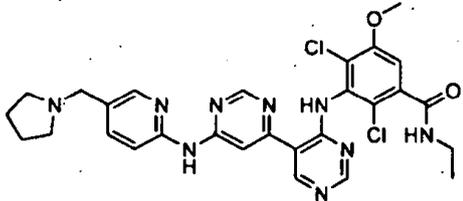
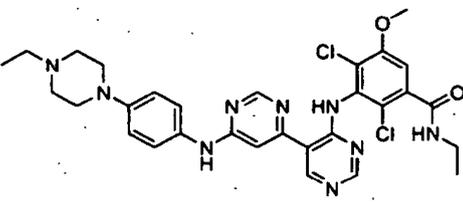
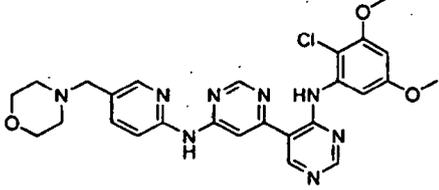
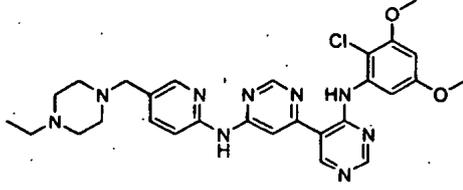
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
27		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.19 - 3.51 (m, 4H), 3.51 - 3.00 (m, 4H); MS <i>m/z</i> 597.1 (M + 1).
28		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.22 - 3.09 (m, 4H), 1.29 (t, 6H); MS <i>m/z</i> 555.2 (M + 1).
29		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 1.38 (d, 3H); MS <i>m/z</i> 513.1 (M + 1).
30		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 9.06 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.49 - 3.01 (m, 6H), 2.93 (s, 3H), 2.72 - 2.44 (m, 2H), 1.24 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 623.2 (M + 1).

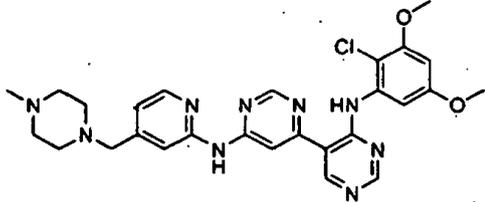
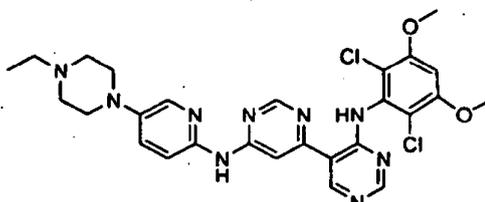
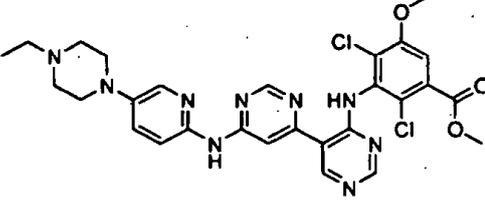
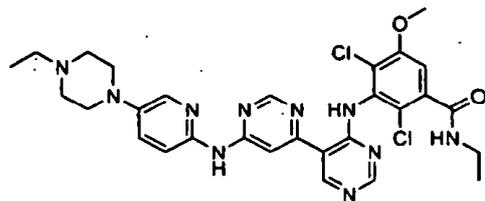
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
31		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.32 (q, 2H), 2.85 (s, 6H), 1.15 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 568.1 (M + 1).
32		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.01 (bs, 2H), 3.70 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 3.39 (q, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 4H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 1.14 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 624.1 (M + 1).
33		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 - 3.72 (m, 4H), 3.33 (q, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 4H), 1.15 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 610.2 (M + 1).
34		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 9.04 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.73 (s, 2H); 3.43 (q, 2H), 3.67 - 2.18 (m, 8H), 1.25 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 623.2 (M + 1).

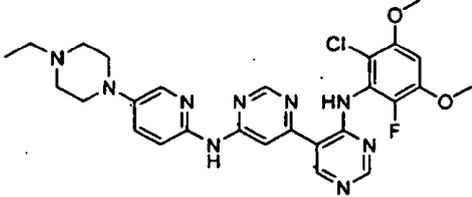
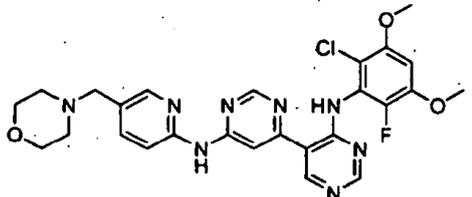
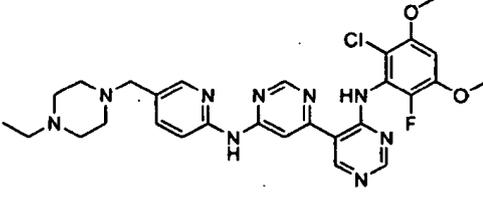
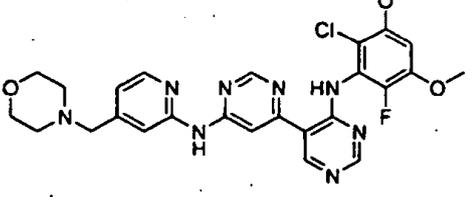
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
35		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.33 (q, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.75 (m, 2H), 1.15 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 594.1 (M + 1).
36		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 4H), 3.06 - 2.90 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.14 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 622.2 (M + 1).
37		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.17 - 3.49 (m, 4H), 3.48 - 2.92 (m, 4H), 3.40 - 2.87 (m, 6H), 1.31 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 535.2 (M + 1).
38		MS <i>m/z</i> 562.2 (M + 1).

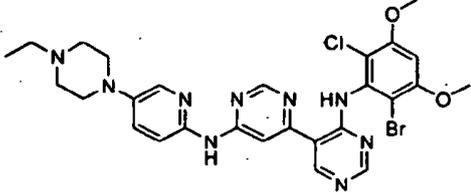
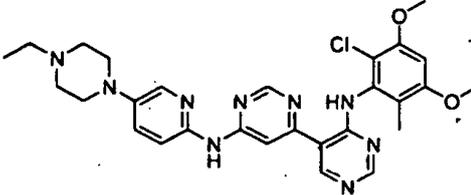
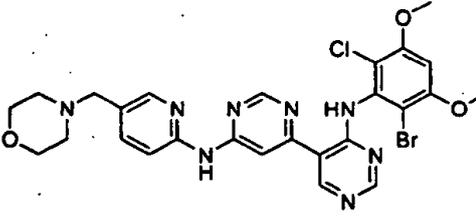
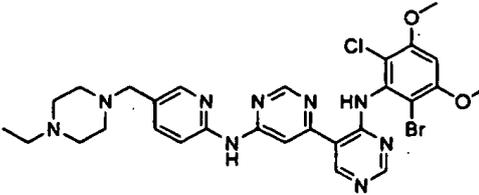
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o MS (<i>m/z</i>)
39		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.97(s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.53 - 2.91 (m, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.62 - 2.34 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 548.2 (M + 1).
40		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.90 - 3.68 (m, 2H), 3.67 - 3.42 (m, 2H), 3.40 - 2.87 (m, 6H), 1.31 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 582.1 (M + 1).
41		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.89(s, 1H); 8.81 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.96-3.72 (m, 2H), 3.71 - 3.48 (m, 2H), 3.32 - 2.94 (m, 6H), 1.32 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 610.1 (M + 1).
42		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.90(s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.51 (m, 2H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 3.28 - 2.95 (m, 6H), 1.32 (t, 3H), 1.15 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 623.1 (M + 1).

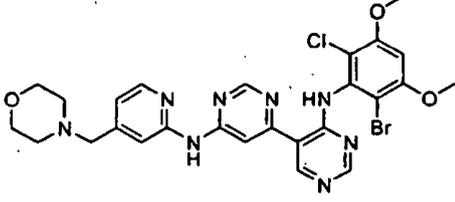
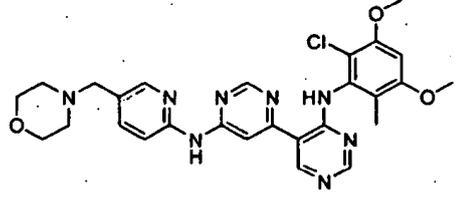
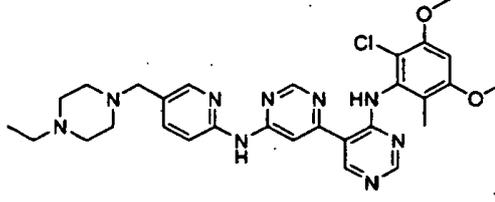
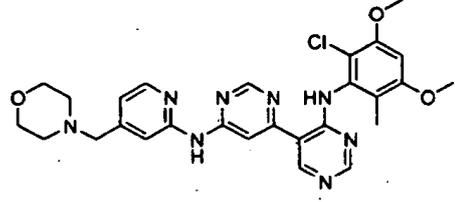
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
43		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.07 - 3.610 (m, 4H), 3.43 - 3.01 (m, 4H), 1.42 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 566.1 (M + 1).
44		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 6:84 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.11 - 3.50 (m, 4H), 3.49 - 2.94 (m, 4H); MS <i>m/z</i> 553.0 (M + 1).
45		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.49 (bs, 2H), 3.18 (q, 2H), 3.21 - 2.89 (m, 4H), 2.52 (bs, 2H), 1.27 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 580.1 (M + 1).
46		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (bs, 4H), 3.21 (bs, 4H); MS <i>m/z</i> 553.0 (M + 1).

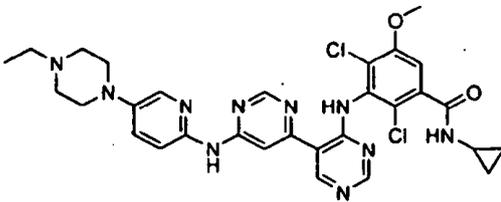
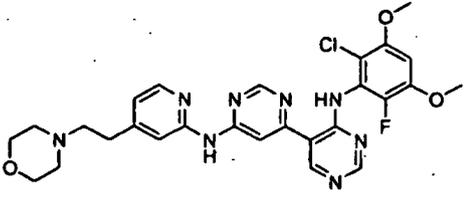
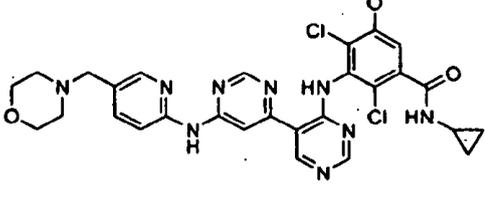
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
47		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.88(s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.86 - 3.50 (m, 4H), 3.48 - 2.90 (m, 4H), 1.31 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 626.0 (M + 1).
48		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.94 - 3.47 (m, 4H), 3.41 - 2.95 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.31 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 562.1 (M + 1).
49		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.10 - 3.51 (m, 4H), 3.48 - 2.92 (m, 4H); MS <i>m/z</i> 613.0 (M + 1).
50		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.52 (s, 1H); 8.29 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.50 (bs, 2H), 3.16 (q, 2H), 3.12 - 2.94 (m, 4H), 2.50 (bs, 2H), 1.27 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 640.0 (M + 1).

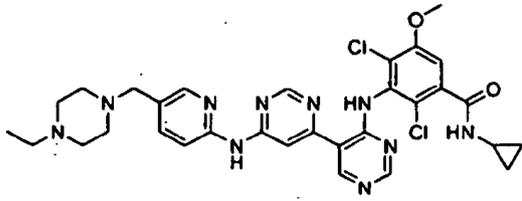
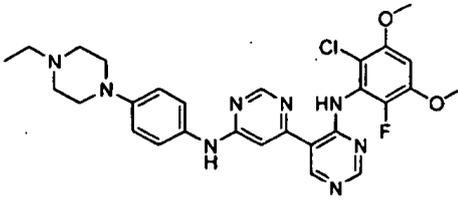
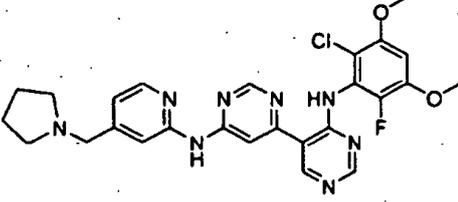
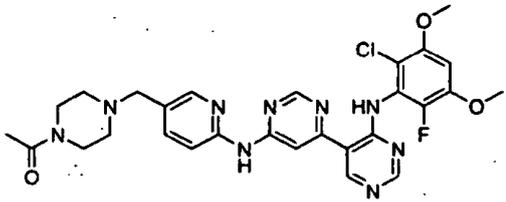
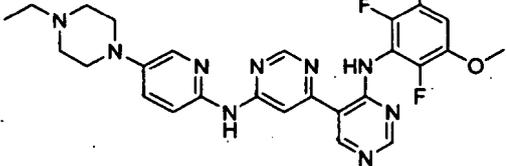
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
51		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (bs, 4H), 3.21 (bs, 4H); MS <i>m/z</i> 613.0 (M + 1).
52		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (bs, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (bs, 2H), 3.47 - 2.95 (m, 4H), 1.95 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 549.1 (M + 1).
53		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.48 (bs, 2H), 3.16 (q, 2H), 3.14 - 2.92 (m, 4H), 2.49 (bs, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.27 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 576.2 (M + 1).
54		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (bs, 4H), 3.22 (bs, 4H), 1.96 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 549.1 (M + 1).

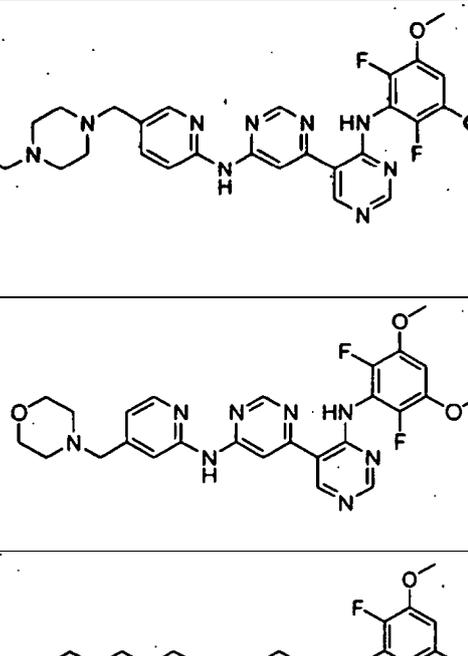
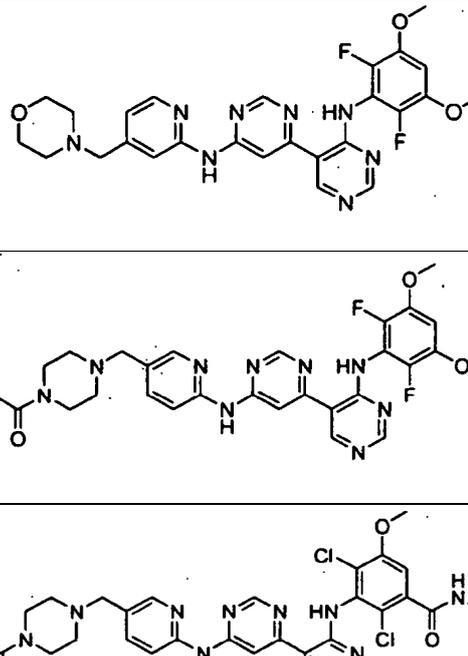
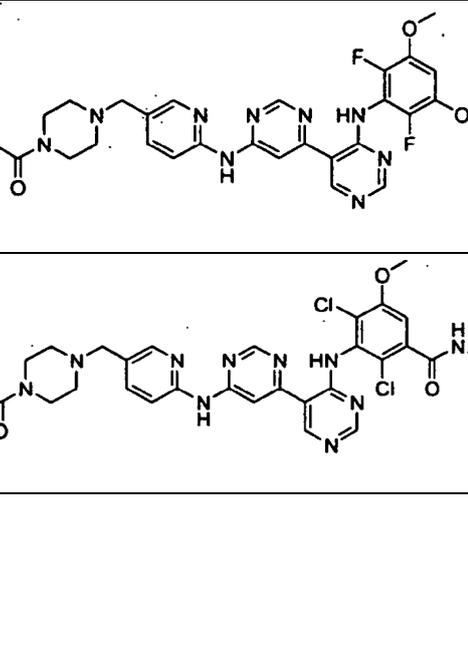
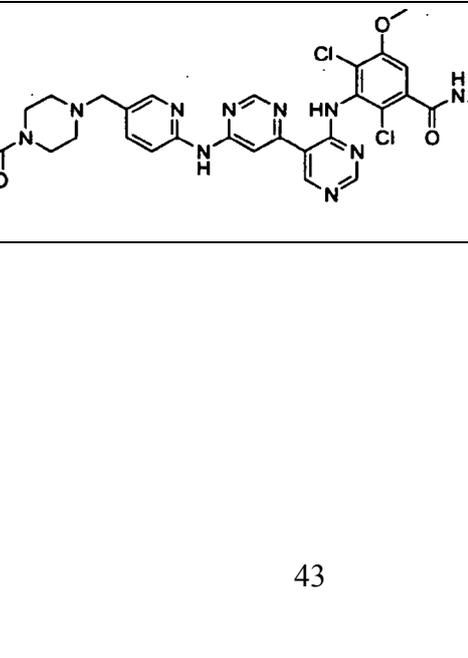
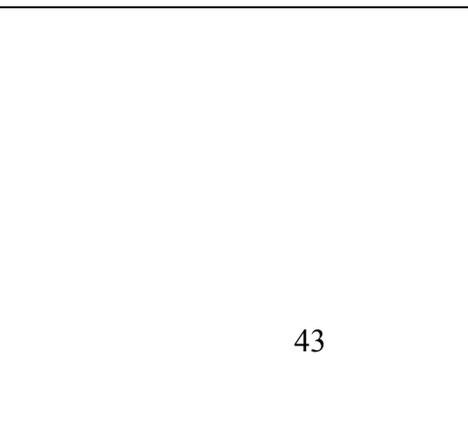
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
55		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 9.01 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.12 - 3.60 (m, 4H), 3.55 - 3.02 (m, 4H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 1.42 (t, 3H), 0.91 - 0.76 (m, 2H), 0.72 - 0.60 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 635.1 (M + 1).
56		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.00 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (bs, 4H), 3.50 (bs, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.16 (bs, 2H), 3.05 (t, 2H); MS <i>m/z</i> 567.1 (M + 1).
57		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.18 - 3.49 (m, 4H), 3.43 - 3.00 (m, 4H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 0.78 - 0.69 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 622.1 (M + 1).

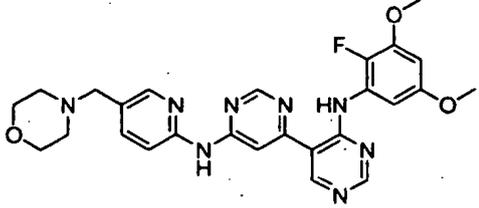
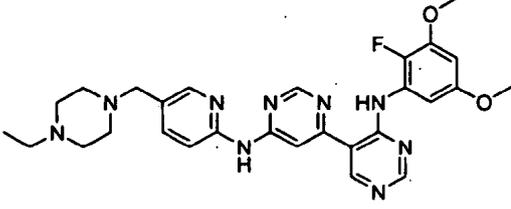
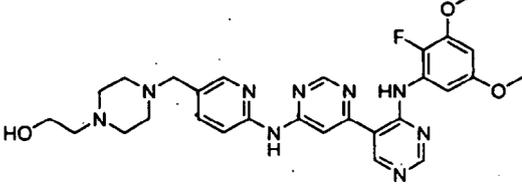
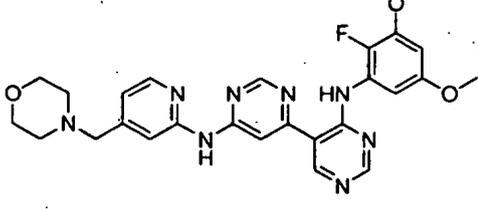
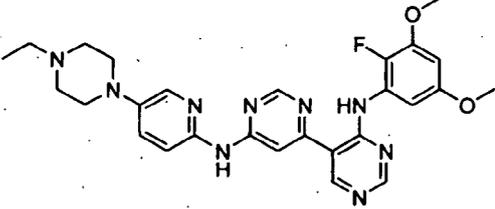
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
58		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.95 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.50 (bs, 2H), 3.16 (q, 2H), 3.04 (bs, 4H), 2.80 - 2.77 (m, 1H), 2.49 (bs, 2H), 1.27 (t, 3H), 0.78 - 0.70 (m, 2H), 0.60 - 0.49 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 649.1 (M + 1).
59		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.37 - 3.08 (m, 4H), 3.07 - 2.89 (m, 2H), 1.31 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 565.2 (M + 1).
60		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (bs, 2H), 3.14 (bs, 2H), 2.12 (bs, 2H), 1.94 (bs, 2H); MS <i>m/z</i> 537.1 (M + 1).
61		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (bs, 4H), 3.07 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2H), 2.05 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 594.2 (M + 1).
62		MS <i>m/z</i> 550.2 (M + 1).

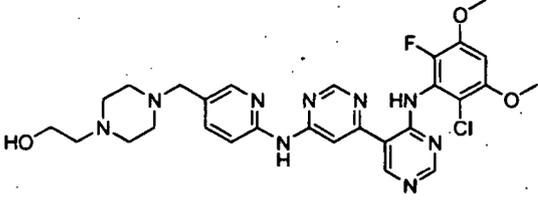
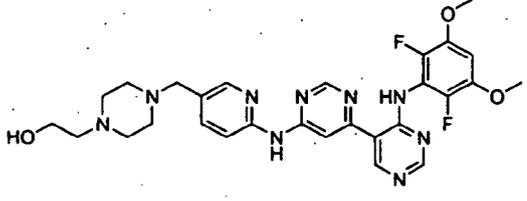
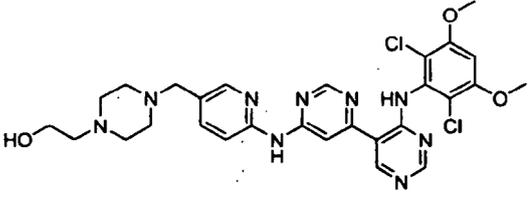
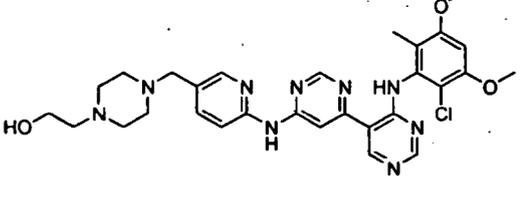
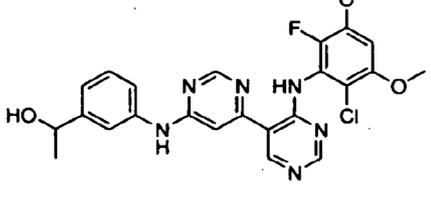
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o MS (m/z)
63		MS <i>m/z</i> 537.2 (M + 1).
64		MS <i>m/z</i> 564.2 (M + 1).
65		MS <i>m/z</i> 537.2 (M + 1).
66		MS <i>m/z</i> 578.2 (M + 1).
67		MS <i>m/z</i> 663.2 (M + 1).

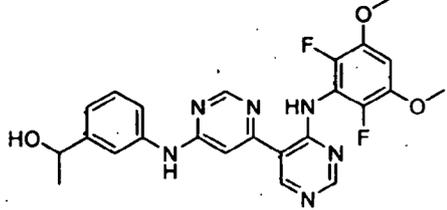
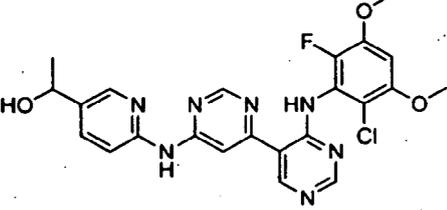
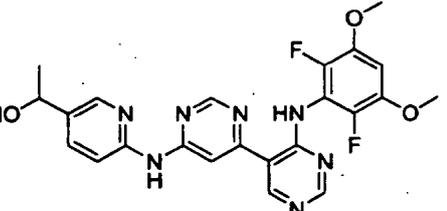
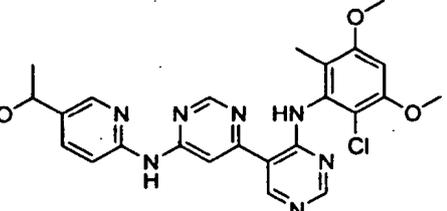
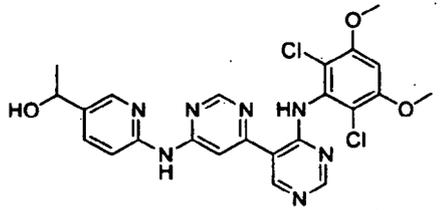
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
68		MS <i>m/z</i> 519.2 (M + 1).
69		MS <i>m/z</i> 546.2 (M + 1).
70		MS <i>m/z</i> 562.2 (M + 1).
71		MS <i>m/z</i> 519.2 (M + 1).
72		MS <i>m/z</i> 532.2 (M + 1).

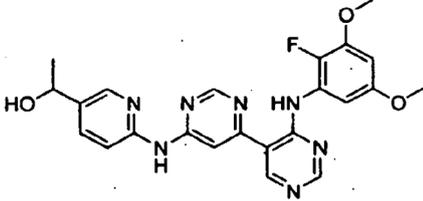
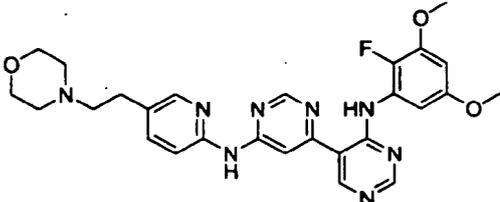
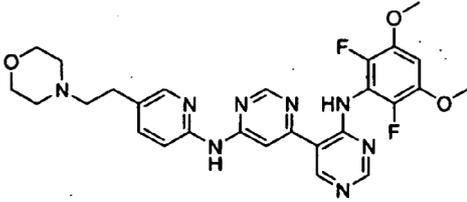
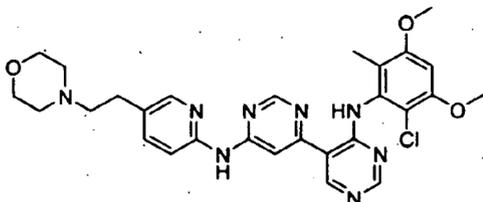
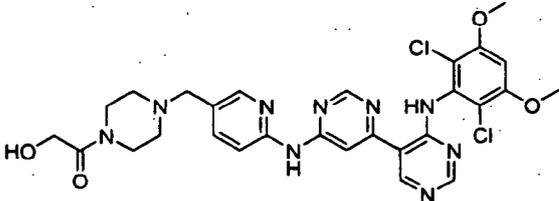
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
73		MS <i>m/z</i> 596.2 (M + 1).
74		MS <i>m/z</i> 580.2 (M + 1).
75		MS <i>m/z</i> 612.2 (M + 1).
76		MS <i>m/z</i> 592.2 (M + 1).
77		MS <i>m/z</i> 496.1 (M + 1).

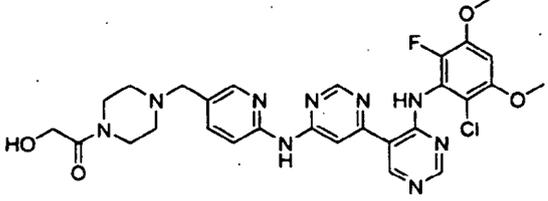
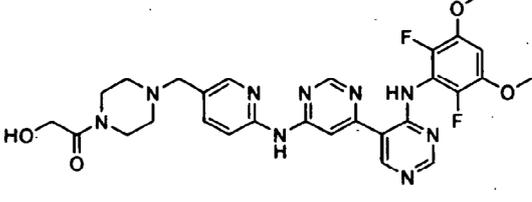
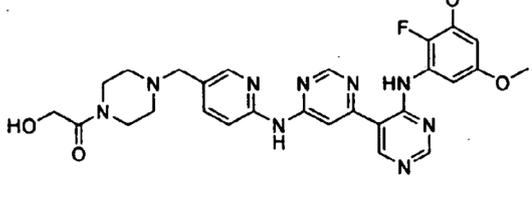
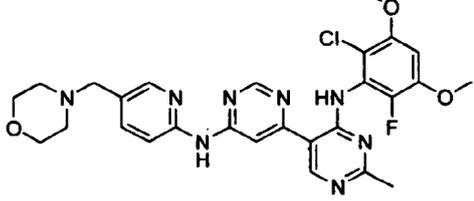
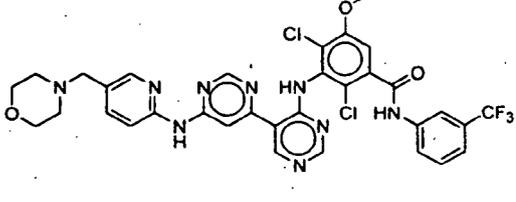
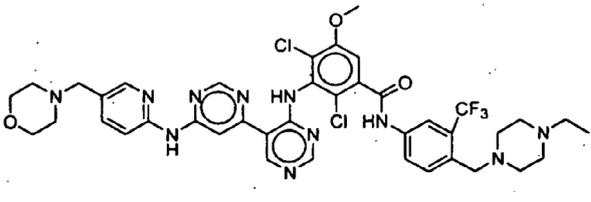
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o MS (m/z)
78		MS <i>m/z</i> 481.1 (M + 1).
79		MS <i>m/z</i> 498.1 (M + 1).
80		MS <i>m/z</i> 482.1 (M + 1).
81		MS <i>m/z</i> 494.1 (M + 1).
82		MS <i>m/z</i> 514.1 (M + 1).

(continuación)

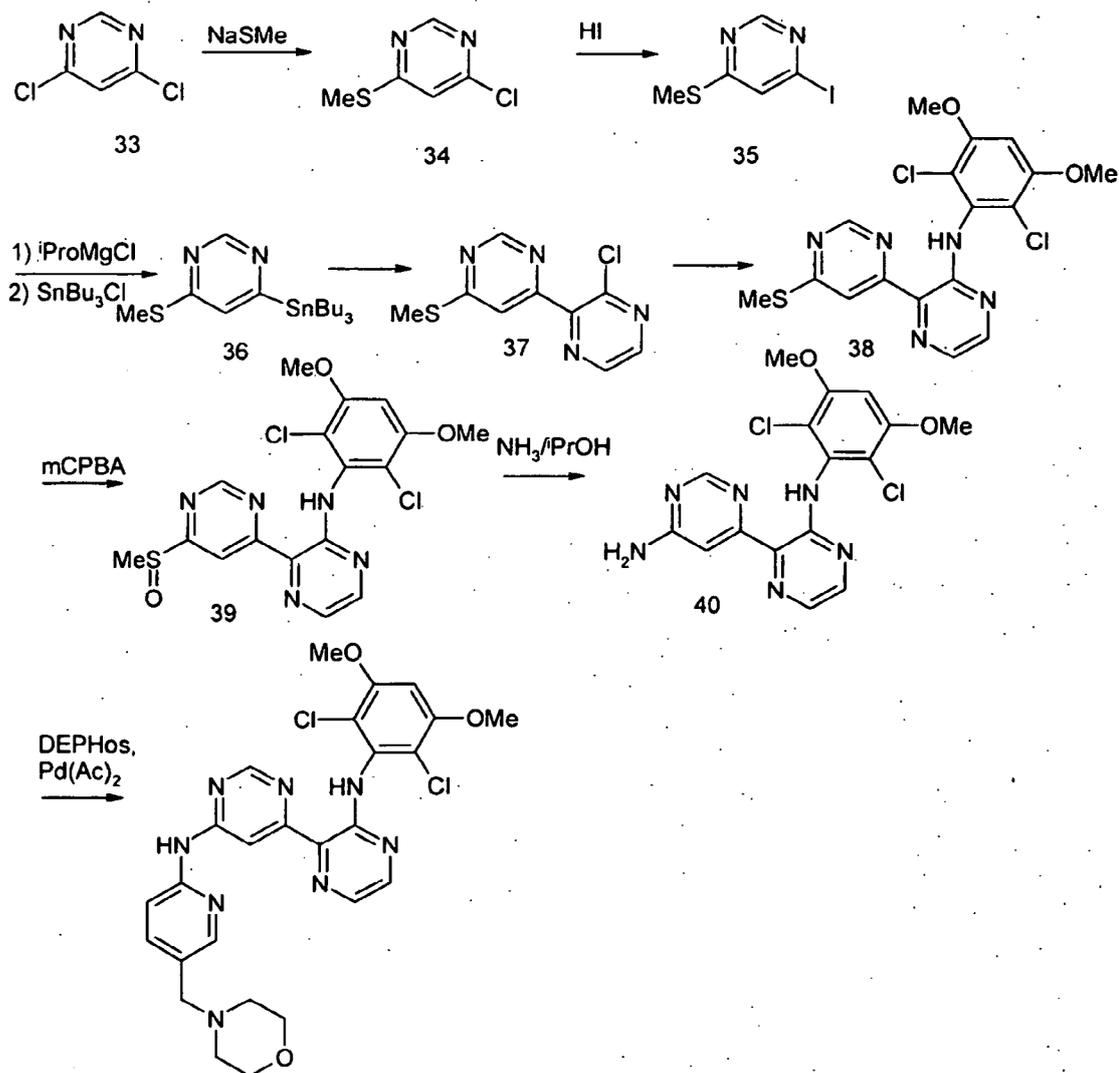
Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
83		MS <i>m/z</i> 464.1 (M + 1).
84		MS <i>m/z</i> 533.2 (M + 1).
85		MS <i>m/z</i> 551.2 (M + 1).
86		MS <i>m/z</i> 563.2 (M + 1).
87		MS <i>m/z</i> 626.2 (M + 1).

(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
88		MS <i>m/z</i> 610.2 (M + 1).
89		MS <i>m/z</i> 594.2 (M + 1).
90		MS <i>m/z</i> 576.2 (M + 1).
91		MS <i>m/z</i> 567.2 (M + 1)
92		MS <i>m/z</i> 726.1 (M + 1)
93		MS <i>m/z</i> 852.3(M + 1)

Ejemplo 94: Síntesis de {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amina

La síntesis se hace como se describe en el Esquema 7 y la descripción posterior:

Esquema 7

5

En la siguiente descripción detallada, los números de los compuestos corresponden a aquellos dados en el Esquema 7:

4-Cloro-6-metilsulfanil-pirimidina (34 en el Esquema 7))

Se agita una mezcla de 4,6-dicloro-pirimidina 1 (20.93 g, 140 mmol) y tiometóxido (10.34 g, 147 mmol) en THF (100 mL) a temperatura ambiente. Después de reaccionar durante la noche, se concentra la mezcla de reacción. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica es separada y lavada con salmuera, y secada sobre Na₂SO₄. Se purifica el producto crudo por medio de recristalización a partir de hexanos (60 mL) para producir 4-cloro-6-metilsulfanilpirimidina. Se concentra el licor madre y se purifica el residuo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos desde 0% hasta 10% para producir 4-cloro-6-metilsulfanil-pirimidina que contiene una pequeña cantidad del subproducto 4,6-bis metiltio-pirimidina, que puede ser fácilmente removido en la siguiente etapa. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).

15

4-Iodo-6-metilsulfanil-pirimidina (35)

5 Se agita una mezcla de 4-cloro-6-metilsulfanil-pirimidina **34** (0.54 g, 3.36 mmol) y una solución de ácido iodhídrico al 57% (2.50 mL, 18.95 mmol) en DCM (3 mL) a temperatura ambiente. Después de 5 h, se recoge el sólido por medio de filtración y se lava con DCM. Se disuelve la torta en agua (10 mL) y se alcaliniza con una solución saturada de NaHCO₃ a pH = 8. Se extrae la capa acuosa con DCM (2 x 50 mL). Se lavan los extractos orgánicos combinados con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra para producir el producto deseado 4-iodo-6-metilsulfanil-pirimidina **35**.

4-Metilsulfanil-6-tributylestanil-pirimidina (36)

10 Se añade lentamente una solución de ¹PrMgCl (2M en solución de THF, 5 mL, 10 mmol) a una solución de 4-iodo-6-metilsulfanil-pirimidina **35** (2.53 g, 10 mol) en THF (50 mL) a -78 °C. Después de 10 minutos, se añade Bu₃SnCl (2.75 mL, 10 mmol). Después de reaccionar durante la noche, se concentra la mezcla de reacción. Se purifica el producto crudo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice con acetato de etilo en hexanos desde 0% hasta 10% para producir 4-metilsulfanil-6-tributylestanil-pirimidina **(36)**.

4-(3-Cloro-pirazin-2-il)-6-metilsulfanil-pirimidina (37)

15 Se desgasifica una mezcla de 4-metilsulfanil-6-tributylestanil-pirimidina **(4)** (1.80g, 4.33 mmol), 2,3-dicloro-pirazina (1.94 g, 13 mmol), PPh₃ (0.907 g, 3.46 mmol) y acetato de paladio (II) (194 mg, 0.866 mmol) en dioxano (15 mL) y se sella en un tubo a presión. Después de agitar a 120 °C durante 16 h, se evapora la mezcla de reacción y purifica por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice con acetato de etilo en hexanos desde 10% hasta 30% para producir el producto deseado 4-(3-cloro-pirazin-2-il)-6-metilsulfanil-pirimidina **(37)**.

(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-[3-(6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-pirazin-2-il]-amina (38)

25 Se desgasifica una suspensión de 4-(3-cloro-pirazin-2-il)-6-metilsulfanil-pirimidina (37) (200 mg, 0.838 mmol), 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina (280 mg, 1.26 mmol), DPEphos (90 mg, 0.167 mmol), acetato de paladio (II) (19 mg, 0.085 mmol) y carbonato de cesio (546 mg, 1.68 mmol) en dioxano (8 mL). Después de purgar con Ar, se sella el vial con la tapa y se irradia a 150 °C durante 30 minutos en un Sintetizador de Smith. Se evapora y purifica la mezcla de reacción por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice con acetato de etilo en hexanos desde 10% hasta 30% para producir el producto deseado (2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-[3-(6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-pirazin-2-il]-amina **(38)**.

(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-[3-(6-metanosulfanil-pirimidin-4-il)-pirazin-2-il]-amina (39)

30 A una suspensión de (2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-[3-(6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-pirazin-2-il]-amina **(6)** (308 mg, 0.725 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), se le añade mCPBA (250 mg, 1.02 mmol) en porciones durante 3 min a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1.5 h, se detiene luego la reacción con Na₂S₂O₃ al 5% (10 mL) y NaHCO₃ saturado (5 mL). Se separa la fase acuosa y se extrae con EtOAc (2 x 40 mL). Se lavan los orgánicos con salmuera (40 mL), se seca sobre MgSO₄, y evapora para producir un sólido de color amarillo. Este compuesto crudo **(39)** es utilizado para la siguiente reacción sin purificación adicional.

6-[3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-ilamina (40)

40 Se suspende (2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-[3-(6-metanosulfanil-pirimidin-4-il)-pirazin-2-il]-amina **7** (200 mg, 0.414 mmol) en una solución de amoniaco/2-propanol (2 M, 3 mL, 6 mmol) en un tubo sellado. Después de agitar a 100 °C durante la noche, se enfría la reacción a temperatura ambiente. Se recoge el sólido de color amarillo claro por medio de filtración, se lava con agua y 2-propanol, y se seca para producir el producto deseado (6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-ilamina **(40)**. El filtrado puede ser utilizado para purificación adicional para producir un producto adicional.

(6-[3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amina (41)

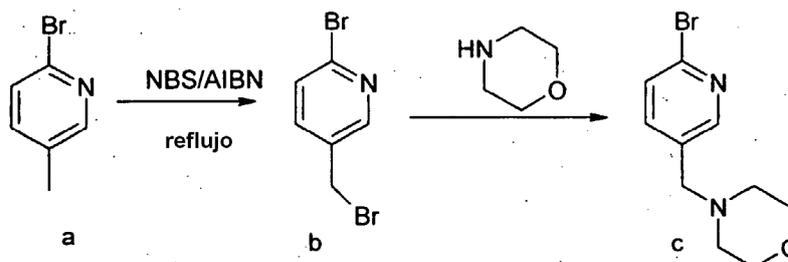
45 Se desgasifica una suspensión de (6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-ilamina **(41)** (30 g, 0.076 mmol), 4-(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-morfolina **12** (29 mg, 0.14 mmol), Xantphos (10 mg, 0.0178 mmol), acetato de paladio (II) (2 mg, 0.0089 mmol) y carbonato de cesio (50 mg, 0.152 mmol) en dioxano (1.5 mL). Después de purgar con Ar, se sella el vial con la tapa y se irradia a 150 °C durante 20 minutos en un Sintetizador de Smith. Se trata la mezcla de reacción con 4 ml de una solución salina sódica de ácido ditiocarbamil dietilo al 5%. Se recoge el sólido por filtración y se lava con agua, luego se seca. Se purifica el crudo por medio de cromatografía instantánea

en gel de sílice con NH_3 al 1% en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}$ desde 0 hasta 10%) para producir el producto deseado {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il)-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amina (**41**) (**Ejemplo 94**).

Los intermediarios específicos útiles en la síntesis de compuestos de la fórmula I pueden ser preparados de la siguiente manera:

5

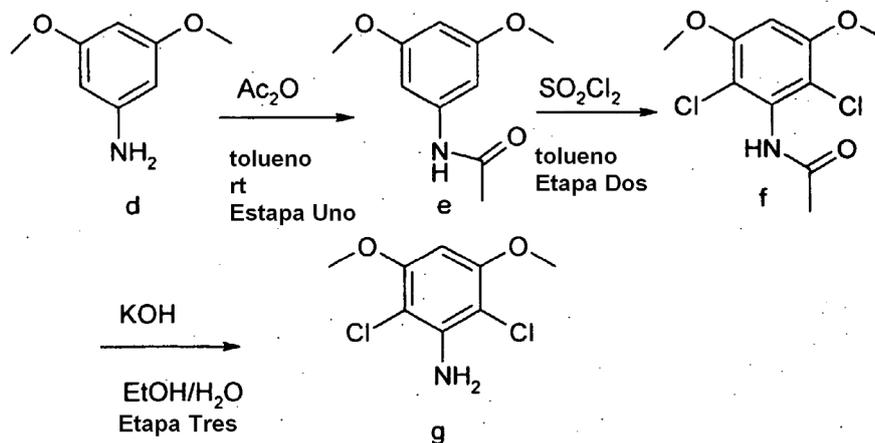
Material de partida c (Esquema 8):



4-(6-Bromo-piridin-3-ilmetil)-morfolina (c)

10 A una suspensión de 2-bromo-5-metil-piridina **a** (5.00g, 29 mmol) y NBS (5.162g, 29 mmol) en CCl_4 (40 mL), se le añade AIBN (0.477g, 2.9 mmol). Se agita la reacción a 75°C durante 5 h y se filtra. Se lava la torta del filtrado con CCl_4 , y se evapora el filtrado para producir un residuo de color amarillo claro.

15 Se disuelve el crudo en THF anhidro (40 mL). Se añade DIEA (5.03 mL, 29mmol), seguido por la adición de morfolina (3.0 mL, 34.3 mmol). Después de agitar a rt durante 1 h, se reparte la reacción entre NaHCO_3 saturado (30 mL) y EtOAc (100 mL), y se separa. El extracto obtenido en EtOAc se lava con salmuera (30 mL), se seca y evapora. Se purifica el compuesto crudo por medio de cromatografía instantánea en columna (SiO_2 , NH_3 al 1% en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ desde 0 hasta 10%) para producir (**c**) como un sólido de color tostado claro: RMN ^1H 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.35 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H); MS m/z 257.1 (M+1):



20 **N-(3,5-Dimetoxi-fenil)-acetamida (e)**

A una solución de 3,5-dimetoxi-fenilamina (**d**) (22.0 g, 143.6 mmol) en tolueno (100 mL), se le añade lentamente Ac_2O (14 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, se añade hexano (50 mL) con agitación a rt. Se filtra el sólido resultante y se lava con hexano (50 mL) para producir el compuesto del título **e** como un sólido de color blanco.

25 **N-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida (f)**

A una suspensión de N-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida (**e**) (10.0 g, 51.22 mmol) en MeCN (150 mL), enfriada a 0°C , se le añade lentamente cloruro de sulfurilo (8.23 mL, 101.53 mmol). Después de agitar durante media hora, se

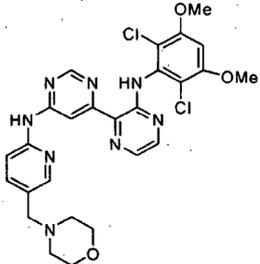
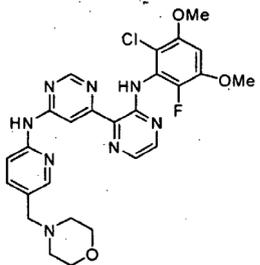
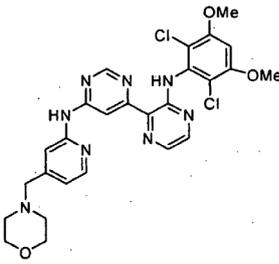
5 calienta la solución hasta rt y se agita durante la noche. Después se remueve el solvente (MeCN) al vacío, se añaden NaHCO_3 (Sat., 200 mL) y acetato de etilo (250mL) y se agita durante media hora. Se obtiene un sólido de color blanco por filtración de la mezcla resultante, se lava con agua y se seca para producir el producto del título f: hexano/acetato de etilo, 1:1): MS m/z 264.00 (M + 1). El resto de los tres subproductos permanece en fase de solución.

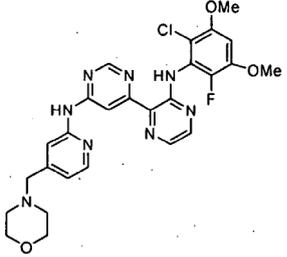
2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamina (g)

10 A una suspensión de N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida (f) (6.50 g, 24.61 mmol) en una mezcla de EtOH (80 mL) y agua (30 mL), se le añade KOH (20 g), y se agita la mezcla durante 2 días a 80 °C. Después de remover el solvente (EtOH) al vacío, se añade agua (~15 mL), y se recoge un sólido de color blanco por filtración y se lava con agua y se seca para producir el producto final g: RMN ^1H 600 MHz (CDCl_3) δ 6.03 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.88 (s, 6H); MS m/z 222.00 (M + 1).

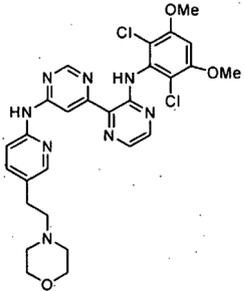
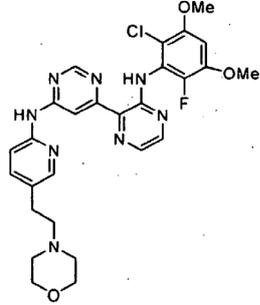
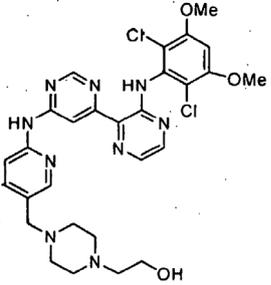
Los siguientes productos pueden ser obtenidos en forma análoga al ejemplo 94:

Tabla 2

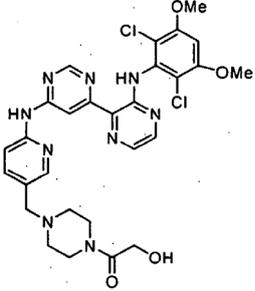
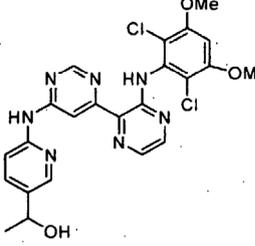
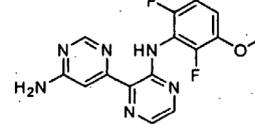
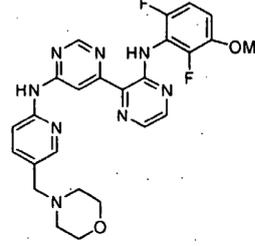
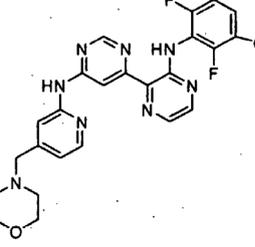
Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ^1H 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) y/o MS (m/z)
94		MS m/z 569.2 (M + 1).
95		MS m/z 553.2 (M + 1).
96		MS m/z 569.2 (M + 1).

97	 <p>The chemical structure shows a central pyridine ring substituted at the 2-position with a morpholine ring and at the 4-position with an imidazole ring. This imidazole ring is further substituted at its 2-position with another pyridine ring. The second pyridine ring is substituted at its 4-position with a benzene ring. The benzene ring has a chlorine atom at the 1-position, a methoxy group at the 2-position, and a fluorine atom at the 3-position.</p>	MS m/z 553.2 (M + 1).
----	--	-------------------------

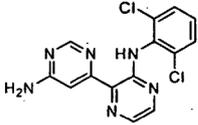
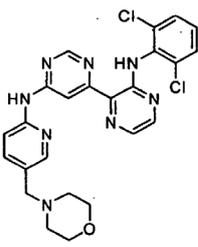
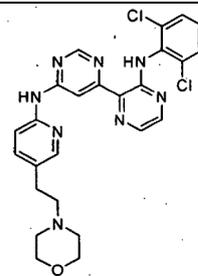
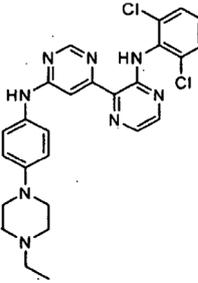
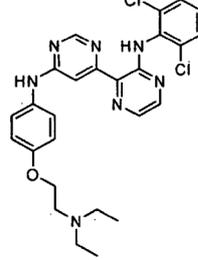
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
98		MS <i>m/z</i> 583.2 (M + 1).
99		MS <i>m/z</i> 567.2 (M + 1).
100		MS <i>m/z</i> 612.2 (M+1).

(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
101		MS <i>m/z</i> 626.2 (M + 1).
102		MS <i>m/z</i> 514.1 (M + 1)
103		MS <i>m/z</i> 331.1 (M + 1).
104		MS <i>m/z</i> 507.2 (M + 1).
105		MS <i>m/z</i> 507.2 (M + 1).

(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos de RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
106		MS <i>m/z</i> 333.18 (M + 1).
107		MS <i>m/z</i> 509.39 (M + 1).
108		MS <i>m/z</i> 523.2 (M + 1)
109		MS <i>m/z</i> 521.2 (M + 1).
110		MS <i>m/z</i> 524.2 (M + 1).

Análisis

Se analizan los compuestos de la presente invención para medir su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación de células Ba/F3 que depende del FGFR3. Además, se analizan los compuestos para medir su capacidad para inhibir un panel de quinasas.

FGFR3 (Ensayo enzimático)

5 El análisis de la actividad de la quinasa con FGFR3 purificado (Upstate) se lleva a cabo en un volumen final de 10 μ L que contiene 0,25 μ g/mL de enzima en amortiguador de quinasa (Tris-HCl 30 mM pH7.5, $MgCl_2$ 15 μ M, $MnCl_2$ 4.5 mM, Na_3VO_4 15 μ M y 50 μ g/mL de BSA), y sustratos (5 μ g/mL de biotina-poli-EY (Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) y ATP 3 μ M). Se elaboran dos soluciones: la primera solución de 5 μ l que contiene la enzima FGFR3, se amortiguador de quinasa fue primero dispensada en ProxiPlate® en formato de 384 pozos (Perkin-Elmer) seguido por la adición de
10 50 nL de compuestos disueltos en DMSO, luego se añadieron 5 μ l de la segunda solución que contiene el sustrato (poli-EY) y ATP en amortiguador quinasa a cada uno de los pozos. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante un hora, se detienen por medio de la adición de 10 μ L de mezcla de detención HTRF, que contiene Tris-HCl 30 mM pH 7.5, KF 0,5 M, ETDA 50 mM, 0,2 mg/mL de BSA, 15 μ g/mL de estreptavidina-XL665 (CIS-US, Inc.) y 150 ng/mL de criptato conjugado con anticuerpo anti-fosfotirosina (CIS-US, Inc.). Después de una hora de incubación a temperatura ambiente para permitir la interacción estreptavidina - biotina, se leen las señales fluorescentes resueltas en el tiempo sobre Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Se calculan los valores de IC_{50} por medio de análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones (dilución 1:3 desde 50 μ M hasta 0.28 nM). En este análisis, los compuestos de la invención tienen un IC_{50} en el rango de 10 nM a 2 μ M.

20 FGFR3 (Ensayo celular)

Se analizan los compuestos de la invención por su habilidad para inhibir la proliferación de células transformadoras Ba/F3-TEL-FGFR3, que depende de la actividad de la quinasa celular FGFR3. Ba/F3-TEL-FGFR3 se cultivan hasta una proporción de 800.000 células/mL en suspensión, con RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino al 10% como el medio de cultivo. Se dispensan las células en una placa con un formato de 384 pozos a razón de 5000
25 células/pozo en 50 μ L del medio de cultivo. Se disuelven los compuestos de la invención y se diluye en dimetil sulfóxido (DMSO). Se hacen diluciones seriales 1:3 de doce pintas en DMSO para crear un gradiente de concentraciones típicamente en el rango de 10 mM a 0,05 mM. A las células se les añade 50 nL de compuestos diluidos y se incuban durante 48 horas en una incubadora para cultivo de células. AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), que puede ser utilizado para monitorear el ambiente reductor creado por las células en proliferación, es
30 añadido a las células hasta una concentración final del 10%. Después de cuatro horas adicionales de incubación en una incubadora para cultivo de células a 37 °C, se cuantifican las señales de fluorescencia de AlamarBlue® reducido (Excitación a 530 nm, Emisión a 580 nm) sobre Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Se calculan los valores de IC_{50} por medio de análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones.

B-Raf (Ensayo enzimático)

35 Se pueden analizar los compuestos de la invención por su habilidad para inhibir la actividad de b-Raf. El análisis se lleva a cabo en placas MaxiSorp de 384 pozos (NUNC) con paredes negras y fondo claro. El sustrato, I κ B α se diluye en DPBS (1:750) y se añaden 15 μ l a cada pozo. Las placas se incuban a 4 °C durante la noche y se lavan 3 veces con TBST (Tris 25 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM y Tween-20 al 0,05%) utilizando el lavador de placas EMBLA. Se bloquean las placas por medio de Superblock (15 μ l/pozo) durante 3 horas a temperatura ambiente, se lavan 3
40 veces con TBST y se secan oportunamente. Se añade amortiguador del ensayo que contiene ATP 20 μ M (10 μ l) a cada pozo seguido por 100 nl o 500 nl del compuesto. Se diluye B-Raf en el amortiguador del ensayo (1 μ l en 25 μ l) y se añaden 10 μ l de b-Raf diluido a cada pozo (0,4 μ g/pozo). Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se detiene la reacción de la quinasa lavando las placas 6 veces con TBST. Se diluye el anticuerpo Phosph-I κ B α (Ser32/36) en Superblock (1:10.000) y se añaden 15 μ l a cada pozo. Se incuban las placas a 4 °C
45 durante la noche y se lavan 6 veces con TBST. Se diluye la IgG antiratón de cabra conjugada con AP en Superblock (1:1.500) y se añaden 15 μ l a cada pozo. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 1 hora y se lavan 6 veces con TBST. Se añaden 15 μ l de sustrato Attophos AP fluorescente (Promega) a cada pozo y se incuban las placas a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se leen las placas sobre Acquest o Analyst GT utilizando un Programa de Intensidad de Fluorescencia (Excitación 455 nm, Emisión 580 nm).

50 B-Raf (Ensayo celular)

Los compuestos de la invención se prueban en células A375 por su habilidad para inhibir la fosforilación de MEK. La línea de células A375 (ATCC) se deriva de un paciente humano de melanoma y tiene una mutación V599E sobre el gen para B-Raf. Los niveles de MEK fosforilado son elevados debido a la mutación de B-Raf. Se incuban células sub-confluentes hasta confluentes A375 con compuestos durante 2 horas a 37 °C en medio libre de suero. Se lavan
55 luego las células una vez con PBS frío y se lisan con el amortiguador de lisis que contiene Triton X100 al 1%. Después de centrifugación, se someten los sobrenadantes a SDS-PAGE, y luego son transferidos a membranas de

nitrocelulosa. Se someten luego las membranas a transferencia tipo Western con anticuerpo anti-fosfo-MEK (ser217/221) (Señalización celular). Se revisa la cantidad de MEK fosforilado por medio de la densidad de las bandas de fosfo-MEK sobre las membranas de nitrocelulosa.

Inhibición de la proliferación celular que depende de Bcr-Abl (Método de alto rendimiento)

- 5 La línea de células progenitoras hematopoyéticas 32D de la línea de células de mórdo puede ser transformada con ADNc para Bcr-Abl (32D-p210). Estas células son mantenidas en RPMI/suero fetal de ternera al 10% (RPMUFCS) suplementado con penicilina a razón de 50 µg/mL, estreptomycin a razón de 50 µg/mL y L-glutamina 200 mM. Se mantienen en forma similar las células 32D no transformadas con la adición de 15% de medio acondicionado con WEHI como fuente de IL3.
- 10 Se siembran en placa 50 µl de una suspensión de células 32D o 32D-p210 en microplacas Greiner de 384 pozos (negras) con una densidad de 5000 células por pozo. Se añaden 50 nl del compuesto del ensayo (1 mM en solución patrón de DMSO) a cada pozo (se incluye STI571 como control positivo). Se incuban las células durante 72 horas a 37°C, CO₂ al 5%. Se añaden 10 µl de una solución Alamar Blue al 60% (Tek Diagnostics) a cada pozo y se incuban las células durante 24 horas adicionales. Se cuantifica la intensidad de la fluorescencia (Excitación a 530 nm, Emisión a 580 nm) utilizando el sistema Acquest™ (Molecular Devices).

Inhibición de la proliferación celular que depende de Bcr-Abl

- 20 Se siembran en placa células 32D-p210 en placas TC de 96 pozos con una densidad de 15.000 células por pozo. Se añaden 50 µL de diluciones seriales de dos veces del compuesto de prueba (C_{max} es 40 µM) a cada pozo (se incluye STI571 como control positivo). Después de incubar las células durante 48 horas a 37 °C, 5% de CO₂, se añaden 15 µL de MTT (Promega) a cada pozo y se incuban las células durante 5 horas adicionales. Se cuantifica la densidad óptica a 570 nm espectrofotométricamente y se determinan los valores de IC₅₀, la concentración requerida del compuesto para una inhibición el 50%, determinada a partir de una curva de respuesta a la dosis.

Efecto sobre la distribución del ciclo celular

- 25 Se siembran en placa células 32D y 32D-p210 en placas TC de 6 pozos a razón de 2,5 x 10⁶ células por pozo en 5 ml de medio y se añade el compuesto de prueba a 1 o 10 µM (se incluye STI571 como control). Se incuban luego las células durante 24 ó 48 horas a 37 °C, 5% de CO₂. Se lavan 2 ml de la suspensión celular con PBS, se fija en EtOH al 70% durante 1 hora y se la trata con PBS/EDTA/ARNasa A durante 30 minutos. Se añade yoduro de propidio (Cf = 10 µg/ml) y se cuantifica la intensidad de la fluorescencia por medio de citometría de flujo sobre el sistema FACScalibur™ (BD Biosciences). En algunas modalidades, los compuestos de prueba de la presente invención pueden demostrar un efecto apoptótico sobre las células 32D-p210 pero no inducen apoptosis en las células parenterales 32D.

Efecto sobre autofosforilación de Bcr-Abl celular

- 35 Se cuantifica la autofosforilación de Bcr-Abl con Elisa de captura utilizando un anticuerpo e captura específico para c-Abl y un anticuerpo anti-fosfotirosina. Se siembran en placa células 32D-p210 en placas TC de 6 pozos a razón de 2,5 x 10⁵ células por pozo en 50 µl de medio. Se añaden 50 µL de diluciones seriales de dos veces del compuesto de prueba (C_{max} es 10 µM) a cada pozo (se incluye STI571 como control positivo). Se incuban las células durante 90 minutos a 37 °C, 5% de CO₂. Se tratan luego las células durante 1 hora sobre hielo con 150 µL de amortiguador de lisis (Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, NaCl 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM y NP-40 al 1%) que contiene proteasa e inhibidores de fosfatasa. Se añaden 50 µL de lisado celular a placas ópticas de 96 pozos previamente recubiertas con anticuerpo específico anti-Abl y se bloquea. Se incuban las placas durante 4 horas a 4 °C. Después de lavar con amortiguador TBS-Tween 20, se añaden 50 µL de anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con fosfatasa alcalina y se incuban adicionalmente la placa durante la noche a 4 °C. Después de lavar con amortiguador TBS-Tween 20, se añaden 90 µL de un sustrato luminiscente y se cuantifica la luminiscencia utilizando el sistema Acquest™ (Molecular Devices). En algunas modalidades, los compuestos de prueba de la invención pueden inhibir la proliferación de las células que expresan Bcr-Abl, inhibiendo la autofosforilación de Bcr-Abl celular en una forma que depende de la dosis.

Efecto sobre la proliferación de células que expresan formas mutantes de Bcr-Abl

- 50 Los compuestos de la invención pueden ser analizados por su efecto antiproliferativo sobre células Ba/F3 que expresan ya sea las formas mutantes o de tipo silvestre de Bcr-Abl (G250E, E255V, T3151, F317L, M351 T) que confieren resistencia o disminuyen la sensibilidad a STI571. Se puede analizar el efecto antiproliferativo de estos compuestos sobre las células mutantes que expresan Bcr-Abl y sobre las células no transformadas a 10, 3.3, 1.1 y 0.37 µM como se describe más arriba (en medio que carece de IL3). Se determinan los valores de IC₅₀ de los

compuestos que carecen de toxicidad sobre las células no transformadas a partir de las curvas de respuesta a las dosis obtenidas como se describe más arriba.

FLT3 y PDGFR β

- 5 Se puede determinar los efectos de los compuestos de la invención sobre la actividad celular de FLT3 y PDGFR β de acuerdo a métodos idénticos a los descritos más arriba para la actividad celular de FGFR3, utilizando Ba/F3-FLT3-ITD y Ba/F3-Tel-PDGFR β .

- 10 Los compuestos de la invención pueden ser analizados por su habilidad para inhibir la proliferación de células Ba/F3-FLT3-ITD o Ba/F3-Tel-PDGFR β transformadas, lo que depende de la actividad de la quinasa celular FLT3 o PDGFR β . Ba/F3-FLT3-ITD o Ba/F3-Tel-PDGFR β se cultivan hasta 800.000 células/mL en suspensión, con RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino al 10% como medio de cultivo. Se dispensan las células en una placa de formato de 384 pozos a razón de 5000 células/pozo en 50 μ L de medio de cultivo. Se disuelven los compuestos de la invención y se diluye en dimetilsulfóxido (DMSO). Se hacen diluciones seriales 1:3 serial en doce puntos en DMSO para crear gradientes de concentración típicamente en el rango de 10 mM a 0,05 μ M. Se añaden las células con 50 nL de compuestos diluidos y se incuba durante 48 horas en una incubadora para cultivo de células. Se añade AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems) a las células, que puede ser utilizado para monitorear el ambiente reductor creado por las células en proliferación, hasta una concentración final del 10%. Después de cuatro horas adicionales de incubación en una incubadora para cultivo de células a 37 °C, se cuantifican las señales de fluorescencia a partir del AlamarBlue® reducido (Excitación a 530 nm, Emisión a 580 nm) sobre Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Se calculan los valores de IC₅₀ por medio de un análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones.

FLT3, PDGFR β , KDR, ALK, EphA/B, InsR, JAK2, c-Kit, Lck, Lyn, c-Met, Ret, Ron, Ros, Src, Syk, Tie-2, TrkB, TYK2

y Zap-70 (Ensayo celular)

- 25 Se determinan los efectos de los compuestos de la invención sobre la actividad celular de FLT3, PDGFR β , KDR, ALK, EphA/B, InsR, JAK2, c-Kit, Lck, Lyn, c-Met, Ret, Ron, Ros, Src, Syk, Tie-2, TrkB, TYK2 y Zap-70 utilizando métodos idénticos a los descritos más arriba para la actividad celular de FGFR3, excepto que en vez de utilizar Ba/F3-TEL-FGFR3, se utilizan Ba/F3-TELFLT3, Ba/F3-TEL-PDGFR β , Ba/F3-TEL-KDR, Ba/F3-TEL-ALK, Ba/F3-TEL-EphA/B, Ba/F3-TEL-InsR, Ba/F3-TELJAK2, Ba/F3-TEL-c-Kit, Ba/F3-TEL-Lck, Ba/F3-TEL-Lyn, Ba/F3-TEL-c-Met, Ba/F3-TEL-Ret, Ba/F3-TEL-Ron, Ba/F3-TEL-Ros, Ba/F3-TEL-Src, Ba/F3-TEL-Syk, Ba/F3-TEL-Tie-2, Ba/F3-TEL-TrkB, Ba/F3-TEL-TYK2 y Ba/F3-TEL-Zap-70, respectivamente.

- 30 KinaseProfiler™ de Upstate - Ensayo de enlazamiento del filtro radio-enzimático

- 35 Se evalúan los compuestos de la invención por su habilidad para inhibir miembros individuales del panel de quinasa. Se ensayan los compuestos por duplicado a una concentración final de 10 μ M siguiendo este protocolo genérico. Obsérvese que la composición del amortiguador de quinasa y los sustratos varían para las diferentes quinastas incluidas en el panel "KinaseProfiler™ de Upstate". El amortiguador de quinasa (2.5 μ L, 10x - que contiene MnCl₂ cuando sea necesario), quinasa activa (0.001 - 0.01 Unidades; 2.5 μ L), péptido específico o Poli(Glu4-Tyr) péptido (5 - 500 μ M o 0,11 mg/ml) en amortiguador de (50 pM; 5 μ L) se mezclan en un Eppendorf sobre hielo. Se añade una mezcla de Mg/ATP (10 μ L; MgCl₂ 67.5 (ó 33.75) mM, ATP 450 (o 225) μ M y 1 μ Ci/ μ L [γ -³²P]-ATP (3000 Ci/mmol)) y se incuba la reacción aproximadamente a 30°C durante aproximadamente 10 minutos. Se coloca la mezcla de reacción (20 μ L) sobre un cuadrado de papel P81 de 2 cm x 2 cm (fosfocelulosa, para sustratos de péptido cargados positivamente) o Whatman No. 1 (para sustrato de Poli(Glu4-Tyr) péptido). Se lavan los cuadrados del ensayo 4 veces, durante 5 minutos cada vez, con ácido fosfórico al 0,75% y se lava una vez con acetona durante 5 minutos. Se transfieren los cuadrados del ensayo a un vial de centelleo, se añaden 5 μ l de cóctel de centelleo y se cuantifica la incorporación de ³²P (cpm) al sustrato del péptido con un contador de centelleo Beckman. Se calcula el porcentaje de inhibición para cada reacción.

- 45 Los compuestos de Fórmula I, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como se indica por medio de los ensayos *in vitro* descritos en esta solicitud. Los compuestos de Fórmula I son selectivos para FGFR3 (por ejemplo, cada compuesto es 10 a >1000 veces más selectivo para FGFR3 que para KDR) y preferiblemente muestran un IC₅₀ en el rango de 500 nM o menos, preferiblemente menor a 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM y 50 nM en el ensayo celular con FGFR3.

- 50 Por ejemplo, la Tabla 3 detalla la actividad de los compuestos de la tabla 1 en el ensayo celular con FGFR3 donde "****", "****" y "*****" indican una actividad de 250 - 500 nM, 100 - 250 nM y < 100 nM, respectivamente:

Tabla 3

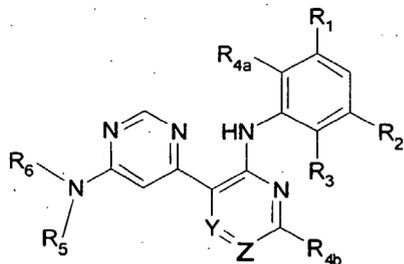
Compuesto Número	FGFR3 Celular (nM)	Compuesto Número	FGFR3 Celular (nM)	Compuesto Número	FGFR3 Celular (nM)
1	**	31	***	61	***
2	***	32	**	62	***
3	***	33	***	63	***
4	***	34	*	64	***
5	***	35	***	65	***
6	***	36	***	66	***
7	***	37	**	67	***
8	**	38	**	68	***
9	***	39	**	69	***
10	***	40	***	70	***
11	***	41	***	71	***
12	**	42	***	72	***
13	*	43	***	73	***
14	*	44	***	74	***
15	***	45	***	75	***
16	***	46	***	76	***
17	***	47	***	77	***
18	***	48	***	78	***
19	***	49	***	79	***
20	***	50	***	80	***
21	*	51	***	81	***
22	***	52	***	82	***
23	*	53	***	83	***
24	***	54	***	84	***
25	***	55	***	85	***

(continuación)

Compuesto Número	FGFR3 Celular (nM)	Compuesto Número	FGFR3 Celular (nM)	Compuesto Número	FGFR3 Celular (nM)
26	*	56	***	86	*
27	***	57	***	87	***
28	***	58	***	88	***
29	***	59	***	89	***
30	***	60	***	90	***
				91	***
Compuesto Número	FGFR3 Celular (nM)	Compuesto Número	FGFR3 Celular (nM)	Compuesto Número	FGFR3 Celular (nM)
92	***	98	***	104	***
93	***	99	-	105	***
94	***	100	***	106	***
95	***	101	***	107	> 500 nM
96	***	102	***		
97	***	103	> 500 nM		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

en la cual:

5 o bien Y es N y Z es CH o Z es N y Y es CH;

R₁ es alcoxi C₁₋₄;

R₂ se selecciona de entre ciano, alcoxi C₁₋₄, -C(O)NR₇R₈, -NR₇C(O)R₈, -NR₇S(O)₂F₈, -S(O)₂NR₇R₈, -NR₇R₈, -C(O)OR₈, -OC(O)R₈, -C(O)NR₇OR₈ y un anillo monocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S; en donde R₇ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₈ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₁₂, o es fenilo que está sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ y (pirrolidino, piperidino, piperazino o 4-alquilpiperazino C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄;

10

o R₁ y R₂ son independientemente H cuando Y es N y Z es CH;

R₃ se selecciona de entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

15 R_{4a} se selecciona de entre halo y alquilo C₁₋₄;

R_{4b} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R₅ es hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R₆ se selecciona de entre hidrógeno, -X₁R₉, -C(O)NR₁₀X₁R₉ y X₁NR₁₀R₁₁; en donde cada X₁ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquilo C₁₋₄; R₉ se selecciona de entre arilo C₆₋₁₀, un anillo monocíclico que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S, y un sistema de anillo bicíclico fusionado o unido por un puente que contiene de 8 a 14 miembros seleccionados de entre C, O, N y S; en donde dichos anillos monocíclicos y bicíclicos fusionados o unidos por un puente de R₉ pueden ser saturados, insaturados o parcialmente insaturados; R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

20

en donde dichos anillos arilo, monocíclicos o bicíclicos de R₉ pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de entre alquilo C₁₋₄, -X₂R₁₂, y -OX₂NR₁₃R₁₄; en donde cada X₂ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquilo C₁₋₄; R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; R₁₂ se selecciona de entre un anillo monocíclico que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, -X₃C(O)NR₁₅R₁₆, -X₃OR₁₆, -X₃C(O)X₃OR₁₅, -X₃C(O)R₁₅ y -X₃NR₁₅R₁₆; en donde dicho anillo monocíclico de R₁₂ puede ser saturado, insaturado o parcialmente insaturado; en donde cada X₃ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquilo C₁₋₄; cada R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

25

30

en donde cualquiera de los sustituyentes alquilo de R₉ pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos hidroxilo; los derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protegidos, y/o las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos) de tales compuestos.

35 2. Los compuestos de la reivindicación 1 en donde R₂ se selecciona de entre ciano, alcoxi C₁₋₄, -C(O)NR₇R₈, -NR₇C(O)R₈, -NR₇S(O)₂R₈, -S(O)₂NR₇R₈, -NR₇R₈, -C(O)OR₈, -OC(O)R₈, -C(O)NR₇OR₈ y un anillo monocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O,

N y S; en donde R₇ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₈ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₁₂.

3. Los compuestos de la reivindicación 1 en donde R₂ se selecciona de entre fenilo que está sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ y (pirrolidino, piperidino, piperazino o 4-alquilpiperazino C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄.

4. Los compuestos de la reivindicación 1 en los cuales Z es N, Y es CH y R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R_{4b}, R₅ y R₆ son como se define en la reivindicación 1.

5. Los compuestos de la reivindicación 1 en los cuales Y es N, Z es CH y R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R_{4b}, R₅ y R₆ son como se define en la reivindicación 1.

6. El compuesto de la reivindicación 4 en el cual:

R₁ es alcoxi C₁₋₄;

R₂ se selecciona de entre ciano, alcoxi C₁₋₄, -C(O)NR₇R₈, -NR₇C(O)R₈, -NR₇S(O)₂R₈, -NR₇R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₇OR₈ y un anillo monocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S; en donde R₇ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₈ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₁₂,

R₃ se selecciona de entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄;

R_{4a} se selecciona de entre halo y alquilo C₁₋₄;

R_{4b} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R₅ es hidrógeno;

R₆ se selecciona de entre hidrógeno, -X₁R₉, y X₁NR₁₀R₁₁; en donde cada X₁ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquilo C₁₋₄; R₉ se selecciona de entre arilo C₆₋₁₀, un anillo monocíclico que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S, y un sistema de anillo bicíclico fusionado o unido por un puente que contiene de 8 a 14 miembros seleccionados de entre C, O, N y S; en donde dichos anillos monocíclicos y bicíclicos fusionados o unidos por un puente de R₉ pueden ser saturados, insaturados o parcialmente insaturados; R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en donde dichos anillos monocíclicos o bicíclicos o unidos por un puente de R₉ pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de entre alquilo C₁₋₄, -X₂R₁₂, y -OX₂NR₁₃R₁₄; en donde cada X₂ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquilo C₁₋₄; R₁₂ se selecciona de entre un anillo monocíclico que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, -X₃C(O)NR₁₅R₁₆, -X₃OR₁₆, -X₃C(O)X₃OR₁₅, -X₃C(O)R₁₅ y -X₃NR₁₅R₁₆; en donde dichos anillos monocíclicos y bicíclicos fusionados o enlazados por un puente de R₁₂ pueden ser saturados, insaturados o parcialmente insaturados; en donde cada X₃ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquilo C₁₋₄; cada R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en donde cualquiera de los sustituyentes alquilo de R₉ puede estar opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos hidroxilo;

7. El compuesto de la reivindicación 5 en el cual:

R₁ es H o alcoxi C₁₋₄;

R₂ se selecciona de entre H, ciano, alcoxi C₁₋₄, -C(O)NR₇R₈, -NR₇C(O)R₈, -NR₇S(O)₂R₈, -NR₇R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₇OR₈ y un anillo monocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S; en donde R₇ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₈ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₁₂,

R₃ se selecciona de entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄;

R_{4a} se selecciona de entre halo y alquilo C₁₋₄;

R_{4b} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R₅ es hidrógeno;

5 R₆ se selecciona de entre hidrógeno, -X₁R₉, y X₁NR₁₀R₁₁; en donde cada X₁ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquileo C₁₋₄; R₉ se selecciona de entre anillo C₆₋₁₀, un anillo monocíclico que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S, y un sistema de anillo bicíclico fusionado o unido por un puente que contiene de 8 a 14 miembros seleccionados de entre C, O, N y S; en donde dichos anillos monocíclicos y bicíclicos fusionados o unidos por un puente de R₉ pueden ser saturados, insaturados o parcialmente insaturados; R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

10 en donde dichos anillos monocíclicos y bicíclicos fusionados o unidos por un puente de R₉ pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de entre alquilo C₁₋₄, -X₂R₁₂, y -OX₂NR₁₃R₁₄; en donde cada X₂ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquileo C₁₋₄; R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; R₁₂ se selecciona de entre un anillo monocíclico que contiene 5 a 7 miembros en el anillo seleccionados de entre C, O, N y S opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, -X₃C(O)NR₁₅R₁₆, -X₃OR₁₆, -X₃C(O)X₃OR₁₅, -X₃C(O)R₁₅ y -X₃NR₁₅R₁₆; en donde dichos anillos monocíclicos y bicíclicos fusionados o enlazados por un puente de R₁₂ pueden ser saturados, insaturados o parcialmente insaturados; en donde cada X₃ se selecciona independientemente de entre un enlace y alquileo C₁₋₄; cada R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en donde cualquiera de los sustituyentes alquilo de R₉ puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos hidroxilo;

20 8. El compuesto de la reivindicación 6 en el cual:

R₁ es metoxi; y

R₂ se selecciona de entre ciano, metoxi, etil-amino-carbonilo, ciclopropil-amino-carbonilo, ciclopropil-carbonil-amino, metil-carbonil-amino, metil-sulfonil-amino, amino, metoxi-carbonilo, etoxi-amino-carbonilo y amino-carbonilo.

9. El compuesto de la reivindicación 7 en el cual:

25 R₁ es H o metoxi; y

R₂ se selecciona de entre H, ciano, metoxi, etil-amino-carbonilo, ciclopropil-amino-carbonilo, ciclopropil-carbonil-amino, metil-carbonil-amino, metil-sulfonil-amino, amino, metoxi-carbonilo, etoxi-amino-carbonil y amino-carbonilo.

10. El compuesto de la reivindicación 8 en el cual:

R₃ se selecciona de entre hidrógeno, cloro, flúor, bromo y metilo;

30 R_{4a} se selecciona de entre cloro, flúor, metilo y oxazol;

R_{4b} se selecciona de entre hidrógeno y metilo; y

R₅ es hidrógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 9 en el cual:

R₃ se selecciona de entre hidrógeno, cloro, fluoro, bromo y metil;

35 R_{4a} se selecciona de entre cloro, flúor, metilo y oxazol;

R_{4b} se selecciona de entre hidrógeno y metilo; y

R₅ es hidrógeno.

40 12. El compuesto de la reivindicación 10 en el cual R₆ se selecciona de entre: hidrógeno; morfolin-etilo; dimetil-amino-butilo; metil-piperazinil-etilo; piridinil sustituido con un grupo seleccionado de entre morfolin-metilo, amino-carbonil-piperazinil-metilo, metil-carbonil-piperazinil-metilo, morfolin-etilo, piperidinil-metilo, pirrolidinil-metilo, dimetil-aminocarboxil-piperazinil-metilo, znetilamino-carboxil-piperazinil-metilo, metil-piperazinil-metilo, etil-piperazinil-

metilo, hidroxietil-piperazinil-metilo, etil-piperazinilo, metil-piperazinil-etilo, hidroximetil-carbonil-piperazinilo, dietil-amino-metilo y dimetil-amino-metilo; y fenil sustituido con un grupo seleccionado de entre etil-piperazinilo, 1-hidroxietilo, morfolin-metilo, dietilamino-etoxi y morfolino.

5 13. El compuesto de la reivindicación 11 en el cual R₆ se selecciona de entre: hidrógeno; morfolin-etilo; dimetil-amino-butilo; metil-piperazinil-etilo; piridinil sustituido con un grupo seleccionado de entre morfolin-metilo, amino-carbonil-piperazinil-metilo, metil-carbonil-piperazinil-metilo, morfolin-etilo, piperidinil-metilo, pirrolidinil-metilo, dimetil-amino-carbonil-piperazinil-metilo, metilamino-carbonil-piperazinil-metilo, metil-piperazinil-metilo, etil-piperazinil-metilo, hidroxietil-piperazinil-metilo, etil-piperazinilo, metil-piperazinil-etilo, hidroximetil-carbonil-piperazinilo, dietil-amino-metilo y dimetil-amino-metilo; y fenilo sustituido con un grupo seleccionado de entre etil-piperazinilo, 1-hidroxietilo, morfolin-metilo, dietilamino-etoxi y morfolino.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R₂ es -C(O)NR₇OR₈ en donde R₇ es hidrógeno o alquilo C₁ - C₄ y R₈ es fenilo que está sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁ - C₄, halo-alquilo C₁ - C₄ y (pirrolidino, piperidino, piperazino o 4-alquilpiperazino C₁ - C₄)-alquilo C₁ - C₄; o es 5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino o 6-(5-(2-morfolinoetil)piridin-2-ilamino, un derivado de N-óxido, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluido un solvato, respectivamente.

15. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre

N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-[4,5']bipirimidinil-5,4'-diamina, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-dimetilaminometil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, 1-[4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-urea, 1-[4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-il]-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(4-morfolin-4-il-fenil)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(3-morfolin-4-il-propil)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(4-dimetilamino-butil)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, amida del ácido 4-{6-[4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-carboxílico, 1-(4-{6-[4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[4-(2-dietilaminoetoxi)-fenil]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[5-(2-morfolin-4-iletal)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, dimetilamida del ácido 4-{6-[4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-carboxílico, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, éter metílico del ácido 3-(6-amino-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino)-2,4-dicloro-5-metoxi-benzóico, 2,4-dicloro-N-etil-5-metoxi-3-[6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-benzamida, 2,4-dicloro-N-etoxi-5-metoxi-3-[6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-benzamida, 2,4-dicloro-5-metoxi-3-[6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-benzoico, N4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-dietilaminometil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, 1-{3-[4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-fenil}-etanol, 2,4-dicloro-N-etil-5-metoxi-3-[6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-benzamida, 2,4-dicloro-3-[6-(5-dimetilaminometil-piridin-2-ilamino)-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-N-etil-5-metoxi-benzamida, 2,4-dicloro-N-etil-5-metoxi-3-[6-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-2-ilamino]-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-benzamida, 2,4-dicloro-N-etil-5-metoxi-3-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-benzamida, 2,4-dicloro-N-etil-5-metoxi-3-[6-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-benzamida, 2,4-dicloro-N-etil-5-metoxi-3-[6-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamino)-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-5-metoxibenzamida, 4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, éster metílico del ácido 2,4-dicloro-3-[6-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-5-metoxi-benzoico, 2,4-dicloro-N-etil-3-[6-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-5-metoxi-benzamida, N4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-bromo-6-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-

5 fenil)-N6-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-bromo-6-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-Bromo-6-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-Bromo-6-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenil)-N6-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenil)-N6-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenil)-N6-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenil)-N6-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenil)-N6-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, 2,4-dicloro-N-ciclopropil-5-metoxi-3-[6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino]-benzamida, 2,4-dicloro-N-ciclopropil-3-{6-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino}-5-metoxi-benzamida, N4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, 1-(4-{6-[4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona, N4'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N6-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, 1-(4-{6-[4'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona, 3-{6-[5-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-[4,5']bipirimidinil-4'-ilamino}-2,4-dicloro-N-ciclopropil-5-metoxi-benzamida, N4'-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N6-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-N4'-(2-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, 2-(4-{6-[4'-(2-fluoro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanol, N4'-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N6-[5-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-N4'-(2-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, 2-(4-{6-[4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil-amino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanol, 2-(4-{6-[4'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanol, 2-(4-{6-[4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanol, 1-{3-[4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil-amino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-fenil}-etanol, 1-{3-[4'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-fenil}-etanol, 1-{6-[4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-il}-etanol, 1-{6-[4'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-il}-etanol, 1-{6-[4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-il}-etanol, 1-{6-[4'-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-il}-etanol, N4'-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-N6-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N6-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, N4'-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metil-fenil)-N6-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-2-il]-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, 1-(4-{6-[4'-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-2-hidroxietanona, 1-(4-{6-[4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-[4,5']bipirimidinil-6-ilamino]-piridin-3-ilmetil}-piperazin-1-il)-2-hidroxi-etanona, y N4'-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-2'-metil-N6-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-[4,5']bipirimidinil-6,4'-diamina, u derivado de N-óxido, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluido un solvato, respectivamente.

45 16. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste de 2,4-dicloro-5-metoxi-3-(6-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-4,5'-bipirimidin-4'-ilamino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida, 2,4-dicloro-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-5-metoxi-3-(6-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-4,5'-bipirimidin-4'-ilamino)benzamida, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-fluoro fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-fluoro fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-4-[2-(morfolin-4-il)-etil]-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-fluoro fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-4-[2-(morfolin-4-il)-etil]-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-5-[1-(2-hidroxietil)-piperazin-4-il]-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-5-[1-(2-hidroxietil)-piperazin-4-il]-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-5-[1-(2-hidroxietil)-piperazin-4-il]-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-difluoro-3-metoxifenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-N-(5-(morfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il)-amina, {6-[3-(2,6-difluoro-3-metoxi-fenilamino)-pirazin-2-il]-pirimidin-4-il}-4-(morfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il)-amina, 6-(3-(2,6-diclorofenilamino)pirazin-2-il)pirimidin-4-il)-amina, 6-(3-(2,6-diclorofenilamino)pirazin-2-il)-N-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)pirimidin-4-il)-amina, 6-(3-(2,6-diclorofenilamino)pirazin-2-il)-N-(5-(2-morfolinometil)piridin-2-il)pirimidin-4-il)-amina, 6-(3-(2,6-diclorofenilamino)pirazin-2-il)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-4-il)-amina, y 6-(3-(2,6-diclorofenilamino)pirazin-2-il)-N-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)pirimidin-4-il)-amina,

o un derivado de N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluido un solvato, respectivamente.

17. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 18. El uso de un compuesto de la reivindicación1, un derivado de N-óxido, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que incluye un solvato, respectivamente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un animal en el cual la actividad de la quinasa de FGFR3 contribuye a la patología y/o a la sintomatología de la enfermedad, en donde dicha enfermedad se selecciona de entre cáncer de vejiga y otros cánceres, enfermedades inflamatorias o autoinmunes mediadas por células T, crecimiento óseo y proliferación de condrocitos.
- 10 19. Una combinación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y al menos un co-agente.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

- 5 Documentos de patente citados en la descripción
- WO 2005033086 A [0002]
 - WO 2007092531 A [0002]
 - WO 2005113494 A [0002]
 - WO 9214748 A [0045]
 - WO 0129009 A [0002]
 - WO 9411499 A [0045]
- Literatura citada en la descripción que no es de patente:
- 10 • Martinelli et al. *Haematologica/The Hematologi Journal*, Abril 2005, 90 - 4 [0017]
- *Nature*, 2002, vol. 417, 949 - 954 [0033]
 - Campbell, S. L. *Oncogene*, 1998, vol. 17, 1395 [0035]
 - Su et al. *Nature*, 1997, vol. 386, 288 - 292 [0037]
 - Thomas ; Brugge. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1997, vol. 13, 513 [0040]
- 15 • Lawrence ; Niu. *Pharmacol. Ther.*, 1998, vol. 77, 81 [0040]
- Tatosian ; Mizenina. *Biochemistri (Moscow)*, 2000, vol. 65, 49 [0040]
 - Boschelli et al. *Drugs of the Future*, 2000, vol. 25 (7), 717 [0040] [0041]
 - Molina et al. *Nature*, 1992, vol. 357, 161 [0041]
 - Lowell et al. *J. Leukoc. Diol.*, 1999, vol. 65, 313 [0041]
- 20 • Goldenberg-Furmanov et al. *Cancer Res.*, 2004, vol. 64, 1058 - 1066 [0042]
- Andre et al. *Oncogene*, 1989, vol. 4, 1047 - 1049 [0044]
 - *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, vol. 88, 9026 [0045]
 - *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1992, vol. 187, 1579 [0045]
 - *Oncogene*, 1990, vol. 5, 519 [0045]
- 25 • *Science*, 1992, vol. 255, 989 [0045]
- *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, vol. 90, 7533 [0045]
 - *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, vol. 90, 8915 [0045]
 - *Nature*, 1992, vol. 359, 845 [0045]
 - *Cancer Research*, 1993, vol. 53, 4727 [0045]
- 30 • *J. Experimental Medicine*, 1994, vol. 180, 341 [0045]
- Zhanget al. *J Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, 1982 - 1991 [0047]

- Ren et al. *World J. Gastroenterol.*, 2002, vol. 8, 596 - 601 [0049]
 - Frankel et al. *Breast Cancer Res Treat.*, 24 October 2006 [0057]
 - *Genomics*, 2004, vol. 83, 1105 - 15 [0059]
 - Lin et al. *J. Clin. Invest.*, 1997, vol. 100 (8), 2072 - 2078 [0061]
- 5
- P. Lin. *PNAS*, 1998, vol. 95, 8829 - 8834 [0061]
 - Blume-Jensen et al. *Nature*, 2001, vol. 411, 355 - 565 [0062]
 - Scheijin et al. *Oncogene*, 2002, vol. 21, 3314 - 3333 [0062]
 - T. W. Greene ; P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Chemistri*. John Wiley and Sons, 1991 [0070]
 - Saulnier et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistri Letters*, 1994, vol. 4, 1985 [0085]
- 10
- T. W. Greene. *Protecting Groups in Organic Chemistri*. John Wilei and Sons, Inc, 1999 [0086]
 - Jean Jacques ; Andre Collet ; Samuel H. Wilen. *Enantiomers, Racemates and Resolutions*. John Wiley And Sons, Inc, 1981 [0088]

15